

# Effet du statut sérologique et de l'accouchement par césarienne sur les taux de transmission du virus Herpes simplex de la mère à l'enfant

Zane A. Brown, MD

Anna Wald, MD, MPH

R. Ashley Morrow, PhD

Stacy Selke, MS

Judith Zeh, PhD

Lawrence Corey, MD

La prévalence de l'herpès génital et néonatal aux Etats-Unis continue d'augmenter.<sup>1</sup> Chaque année, on compte environ 1,6 million de nouveaux cas d'infection par le virus Herpes simplex (VHS) de type 2 et, pour plus de 2 % des femmes, la séroconversion pour le VHS-2 survient au cours de la grossesse.<sup>2,3</sup> Bien que les études précédentes suggèrent que l'infection néonatale par le VHS est souvent la conséquence d'une infection par le VHS développée tardivement au cours de la grossesse,<sup>3,10</sup> le risque de transmission du VHS-1 et du VHS 2 de la mère à l'enfant en fonction du statut sérologique de la mère pour le VHS et de l'exposition au VHS dans la filière pelvienne de la mère pendant le travail, n'a pas été quantifié. De plus, l'accouchement par césarienne est la méthode de référence depuis plus de 30 ans chez les femmes ayant des lésions herpétiques au moment de l'accouchement, mais il n'existe aucune donnée sur son efficacité pour diminuer le taux de transmission du VHS et certaines autorités obstétricales envisagent d'abandonner cette pratique.<sup>11-16</sup>

Pour évaluer les facteurs de risque de transmission du VHS de la mère à l'enfant, des cultures virales ont été obtenues à partir d'échantillons provenant des voies génitales et des échantillons de sérum obtenus de femmes pendant le travail, puis conservés en vue de l'analyse rétrospective du statut sérologique pour le VHS-1 et le VHS-2.

## METHODES

### Participants, cadre et procédures

Cette étude a été réalisée au centre médical de l'université de Washington à Seattle, entre janvier 1982 et décembre 1999, dans 5 hôpitaux publics entre janvier 1984 et octobre 1990 et au centre médical militaire de Madigan, Tacoma,

**Contexte** L'herpès néonatal résulte le plus souvent d'une exposition foetale aux sécrétions vaginales infectées de la mère au moment de l'accouchement. Le risque de transmission de la mère à l'enfant en fonction du statut sérologique maternel pour le virus Herpes simplex (VHS) et de l'exposition au VHS dans la filière pelvienne de la mère pendant le travail n'a pas été quantifié. De plus, il n'existe aucune donnée permettant de savoir si la césarienne, technique de référence pour les femmes présentant des lésions d'herpès génital au moment de l'accouchement, diminue la transmission du VHS.

**Objectifs** Déterminer les effets de la virémie, du statut sérologique de la mère pour le VHS et de la voie d'accouchement sur le risque de transmission du VHS de la mère à l'enfant.

**Plan expérimental** Il s'agit d'une cohorte prospective de femmes enceintes incluses entre janvier 1982 et décembre 1999.

**Cadre** Un centre médical universitaire, un centre médical de l'armée américaine et 5 hôpitaux communautaires de l'Etat de Washington ont participé à l'étude.

**Patientes** Au total, 58 362 femmes enceintes ont été incluses. Pour 40 023 d'entre elles, on disposait d'une culture du VHS, isolé au niveau du col et des voies génitales externes, et pour 31 663 d'entre elles on disposait d'échantillons sériques analysés pour rechercher le VHS.

**Principal critère de jugement** Le critère principal de jugement était le taux d'infection néonatale par le VHS.

**Résultats** Parmi les 202 femmes pour lesquelles le VHS a été isolé au moment du travail, 10 (5 %) ont donné naissance à des enfants infectés par le VHS (odds ratio [OR] : 346 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 125-956 pour l'herpès néonatal lorsque le VHS a été isolé comparativement au VHS non isolé). L'accouchement par césarienne a significativement réduit le taux de transmission du VHS parmi les femmes pour lesquelles le VHS a été isolé (1 [1,2 %] des 85 césariennes contre 9 [7,7 %] des 117 accouchements par voie basse ; OR : 0,14 ; IC à 95 % : 0,02-1,08 ;  $p = 0,047$ ). Les autres facteurs de risque d'infection néonatale par le VHS comprenaient : primo-infection (OR : 33,1 ; IC à 95 % : 6,5-168), présence de VHS isolé au niveau du col (OR : 32,6 ; IC à 95 % : 4,1-260), isolement du VHS-1 par rapport au VHS-2 pendant le travail (OR : 16,5 ; IC à 95 % : 4,1-65), surveillance par des méthodes invasives (OR : 6,8 ; IC à 95 % : 1,4-32), accouchement avant la 38<sup>e</sup> semaine (OR : 4,4 ; IC à 95 % : 1,2-16) et âge de la mère inférieur à 21 ans (OR : 4,1 ; IC à 95 % : 1,1-15). Les taux d'infection néonatale par le VHS pour 100 000 parités ont été de 54 (IC à 95 % : 19,8-118) chez les femmes séronégatives pour le VHS, de 26 (IC à 95 % : 9,3-56) chez les femmes séropositives uniquement pour le VHS-1 et de 22 (IC à 95 % : 4,4-64) chez les femmes séropositives pour le VHS-2.

**Conclusion** Les taux d'infection néonatale par le VHS peuvent être réduits en prévenant le développement d'infections génitales par le VHS-1 et le VHS-2 chez la mère, à l'approche du terme. Ils peuvent également être réduits en pratiquant un accouchement par césarienne et en limitant l'utilisation de méthodes invasives de surveillance pendant le travail chez les femmes porteuses du VHS.

JAMA. 2003 ; 203-209

www.jama.com

Washington, entre août 1990 et septembre 1997. Les cultures virales ont été obtenues chez les femmes pendant le travail, à l'aide d'un écouvillon au niveau de la vulve, du périnée et de la zone péri-anales. Un autre écouvillon a été utilisé pour obtenir un échantillon dans la partie haute du vagin et au niveau du col.<sup>3,8</sup> Si des lésions génitales étaient identifiées à l'examen pendant l'accouchement et la période avoisinante, des cultures étaient réalisées à partir de prélèvements effectués au niveau des lésions et

**Affiliations des auteurs :** Departments of Obstetrics and Gynecology (Dr Brown), Laboratory Medicine (Drs Wald, Morrow, and Corey and Ms Selke), Medicine, Statistics (Dr Zeh), and Epidemiology (Dr Wald), University of Washington, and the Program in Infectious Diseases, Fred Hutchinson Cancer Research Center (Drs Wald and Corey), Seattle.

**Auteur correspondant et reprints :** Zane A. Brown, MD, Box 356460, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Washington, Seattle, WA 98195-6460 (e-mail: zbrown@u.washington.edu).

placés dans un flacon séparé contenant un milieu de transport.<sup>17</sup> Seules les femmes pour lesquelles les cultures ont été obtenues dans les 48 heures de l'accouchement ont été incluses dans l'étude. Aucun traitement prophylactique par aciclovir n'a été utilisé pendant la grossesse, lors de l'accouchement ou juste après pour l'ensemble des nouveau-nés exposés.<sup>11,12,18</sup> Le statut sérologique de la mère pour le VHS a été déterminé à partir des échantillons prélevés lors de l'accouchement ou lors de l'examen obstétrical avant l'accouchement. Les résultats des cultures ont été communiqués au médecin traitant, ainsi que ceux des tests sérologiques du VHS, après leur mise à disposition pour utilisation clinique. Le consentement éclairé a été obtenu par écrit pour toutes les parties du protocole n'entrant pas dans le cadre des soins cliniques de routine en accord avec le comité institutionnel de déontologie (Institutional Review Board) de l'université de Washington.

#### Recueil des données

Les informations classiques concernant la démographie et l'accouchement ont été recueillies lors des accouchements dans tous les hôpitaux entre 1989 et 1999 et à l'université de Washington pendant les 18 années de la durée de l'étude. Les fiches des salles d'accouchement ont été revues pour évaluer les antécédents et les signes d'herpès génital, la durée de la rupture membranaire et la voie d'accouchement chez les femmes pour lesquelles le VHS a été isolé au moment de l'accouchement et chez celles dont les nouveau-nés ont développé un herpès néonatal.

#### Méthodes de laboratoire

Les cultures du virus Herpes simplex et la détection de l'ADN par la réaction d'amplification en chaîne par la polymérase (PCR) ont été réalisées comme cela a été décrit précédemment.<sup>19,20</sup> Les échantillons de sérum ont été obtenus pendant le travail, conservés puis utilisés pour la recherche d'anticorps dirigés contre le VHS-1 et le VHS-2 par Western blot après l'accouchement.<sup>21</sup>

#### Définitions et analyse statistique

La classification sérologique et virologique du statut VHS lors de l'accouchement a été définie selon les modalités déjà publiées.<sup>3,8,22</sup> Les femmes présentant une primo-infection d'herpès génital ont été définies comme ayant un VHS-1 ou VHS-2 isolé à partir des sécrétions vaginales sans avoir les anticorps correspondants contre le VHS. Une infection initiale non primaire a été définie par un VHS-2 isolé à partir des sécrétions vaginales d'une femme n'ayant que les anticorps anti-VHS-1, ou un VHS-1 isolé chez une femme n'ayant que des anticorps anti-VHS-2. La réactivation du VHS-1 ou VHS-2 était définie par l'isolation dans les sécrétions vaginales d'un virus du même type que les anticorps sériques pendant le travail. Le portage symptomatique a été défini par l'isolement du VHS

lorsque les lésions génitales étaient remarquées à l'entrée en salle de travail et le portage asymptomatique a été défini par l'isolement du VHS en l'absence de lésions génitales.<sup>17,22,23</sup>

Les risques relatifs ont été évalués en calculant les odds ratios (rapports de cotes, OR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95 %. Les valeurs de *p* ont été obtenues en utilisant le test du  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher, avec *p* < 0,05 (tests bilatéraux) considéré comme statistiquement significatif. Les OR ajustés ont été obtenus à partir d'une régression logistique à deux variables. En examinant les facteurs de risque pour l'herpès néonatal, nous avons ajusté seulement en fonction d'un facteur parasite à la fois, en raison du petit nombre de nouveau-nés infectés et de la corrélation entre les facteurs de risque. Nous avons estimé les taux d'infection néonatale en fonction du statut sérologique maternel dans les 2 hôpitaux (université de Washington et Madigan) où le dépistage sérologique du VHS était réalisé en routine. Ils ont été déduits en posant l'hypothèse que les nouveau-nés des femmes ayant un statut sérologique connu constituaient un échantillon randomisé de tous les nouveau-nés, sériés en terme d'hôpital et de temps. Comme le statut sérologique était connu pour la plupart des femmes, les dénominateurs estimés des taux ont été déterminés très précisément, avec des coefficients de variation de 1 %. Les écarts-types (ET) des taux d'infection néonatale par statut sérologique de la mère ont été obtenus par la méthode delta, tenant compte de l'incertitude associée au petit nombre de cas ainsi que des sérologies estimées. Comme les ET obtenus par la méthode delta différaient de ceux basés sur les dénominateurs connus seulement à partir de la cinquième décimale significative, les IC ont été fondés sur les IC exacts pour les proportions binomiales. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS, version 8.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill) et S-PLUS, version 3.1 (Insightful Corp, Seattle, Washington). La même équipe a réalisé l'ensemble de l'étude, y compris le traitement et l'analyse des données pour toute la période.

#### RESULTATS

Il y a eu 58 362 parités dans les hôpitaux de l'étude pendant toute sa durée ; 18 cas de VHS néonatal ont été identifiés parmi ces naissances, soit un taux de 1 cas d'herpès néonatal pour 3 200 parités. Parmi les 18 cas, 8 nouveau-nés ont été infectés par le VHS-1 et 10 par le VHS-2. Sur les 10 nouveau-nés présentant une infection néonatale par le VHS-2, 7 sont nés de mères présentant une infection initiale, primaire ou non primaire, par le VHS-2, et 3 de mères présentant une réactivation d'une infection par le VHS-2. Sur les 8 nouveau-nés présentant une infection néonatale par le VHS-1, 4 sont nés de mères présentant une primo-infection par le VHS-1 et 4 de mères présentant une réactivation du VHS-1.

Les cultures du virus Herpes simplex ont été obtenues dans les 48 heures de l'accouchement chez 40 023 (69 %) des 58 362 femmes. Le virus Herpes simplex a été isolé chez 202 femmes (0,5 %). Des échantillons de sérum en vue d'étude sérologique pour le VHS ont été obtenus pour 31 663 femmes, comprenant 177 (88 %) des 202 femmes ayant eu des cultures positives (FIGURE). Parmi ces 177 femmes, 26 présentaient leur premier épisode d'herpès génital lors de l'accouchement (3 avec primo infection par le VHS-1, 6 avec primo infection par le VHS-2, 1 avec une infection non primaire par le VHS-1 et 16 avec une infection non primaire par le VHS-2) et 151 femmes présentaient une réactivation d'un herpès acquis précédemment (11 avec le VHS-1, 140 avec le VHS-2).

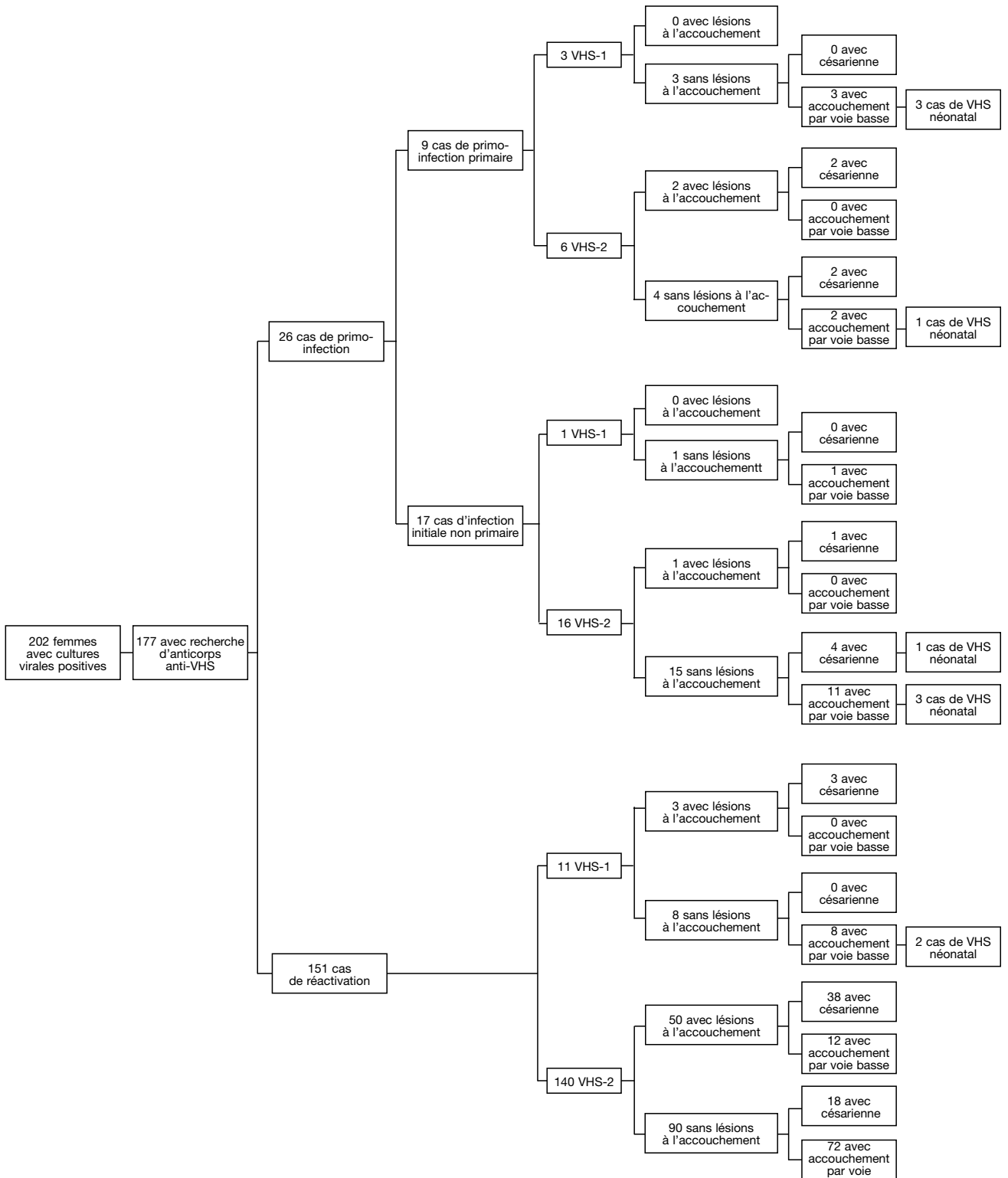
#### Facteurs de risque de transmission de VHS néonatal

L'isolement du VHS chez les mères lors de l'accouchement constituait un facteur de risque important d'herpès néonatal (OR : 346 ; IC à 95 % : 125-956 ; TABLEAU 1). Une transmission néonatale s'est produite chez 10 (5 %) des 202 femmes chez lesquelles le VHS avait été isolé. Les 3 femmes porteuses du VHS-1 suite à une primo-infection ont contaminé leur nouveau-né. Il en a été de même pour 1 (17 %) des 6 femmes présentant une primo-infection à VHS-2, 4 (25 %) des 16 femmes ayant une infection initiale non primaire par le VHS-2 et 2 (18 %) des 11 femmes présentant une réactivation du VHS-1 (FIGURE). Aucune des 140 femmes porteuses du virus suite à une réactivation du VHS-2 n'a contaminé son enfant.

Nous avons analysé l'effet de la voie d'accouchement et de la présence de lésions génitales au moment de l'accouchement sur la transmission néonatale. Sur les 202 femmes pour lesquelles le VHS a été isolé dans les sécrétions vaginales, 117 (58 %) ont accouché par voie basse et 85 (42 %) ont eu une césarienne (TABLEAU 2). Les lésions supposées être dues à l'herpès génital ont constitué une indication de césarienne pour 60 (71 %) des accouchements par césarienne. L'infection néonatale par VHS est survenue pour 1 (1,2 %) des 85 accouchements par césarienne contre 9 (7,7 %) des 117 accouchements par voie basse (OR : 0,14 ; IC à 95 % : 0,02-1,08 ; *p* = 0,047 ; TABLEAU 1). Une femme présentant une infection initiale non primaire et asymptomatique par le VHS-2, a transmis le VHS-2 à son enfant après avoir accouché par césarienne, car l'intervention a été réalisée 19 heures après la rupture des membranes. L'effet protecteur de l'accouchement par césarienne a semblé être comparable après ajustement en fonction du stade de l'infection (OR : 0,14 ; IC à 95 % : 0,02-1,26) ou du type de VHS (OR : 0,17 ; IC à 95 % : 0,02-1,46), bien que n'étant plus statistiquement significatif.

La présence de lésions génitales au moment de l'accouchement a également été associée à une diminution du risque d'herpès néonatal

**Figure.** Fréquence du virus Herpes simplex (VHS) néonatal chez 177 femmes porteuses du VHS au moment de l'accouchement



chez les femmes pour lesquelles le VHS a été isolé. Soixante femmes présentaient des lésions génitales et ont accouché par césarienne ; 14 autres femmes présentaient des signes de lésions génitales lors de l'examen rétrospectif des dossiers. Ces femmes ont accouché par voie basse car leurs lésions génitales ont été remarquées soit trop tard pour procéder à une césarienne, soit immédiatement après l'accouchement. Aucune de ces 74 femmes n'a contaminé son enfant comparativement aux 10 des 128 femmes porteuses du virus mais ne présentant pas de lésions ( $p = 0,01$  ; TABLEAUX 1 et 2).

Parmi les 202 femmes porteuses du VHS lors de l'accouchement, 102 avaient des antécédents d'herpès génital et 100 n'en avaient pas. Sur les 10 nouveau-nés infectés, 4 sont nés de mères ayant des antécédents d'herpès génital et 6 de mères qui n'en avaient pas. Les femmes sans antécédents d'herpès génital avaient plus de chances d'être porteuses asymptomatiques du VHS que les femmes ayant de tels antécédents (87 contre 41 ;  $p < 0,001$ ). Cependant, les femmes ayant des antécédents d'herpès génital avaient plus de chances d'accoucher par césarienne (OR : 5,7 ; IC à 95 % : 3,1-11), même si ce risque était atténué avec l'ajustement en fonction des lésions présentes au moment de l'accouchement (OR ajusté : 2,3 ; IC à 95 % : 1,1-4,9).

Parmi les femmes pour lesquelles le VHS a été isolé, l'absence d'anticorps maternels contre le sérotype viral hébergé a été associée à une augmentation marquée du risque de transmission au nouveau-né (OR : 33,1 ; IC à 95 % : 6,5-168 ;  $p < 0,001$  ; TABLEAU 1). L'augmentation du risque de transmission de l'infection récente par rapport à une réactivation est restée statistiquement significative après ajustement en fonction du sérotype viral (OR : 59,3 ; IC à 95 % : 6,7-525) et était valable aussi bien pour les infections à VHS-2 ( $p < 0,001$ ) qu'à VHS-1 ( $p = 0,08$ ). Contrairement à la protection offerte par les anticorps homologues, les anticorps hétérologues n'ont pas protégé contre la transmission du VHS (OR : 2,6 ; IC à 95 % : 0,5-15) pour les infections initiales primaires comparées aux non primaires.

Le taux de transmission du VHS de la mère à l'enfant était plus élevé lorsque le VHS-1 était isolé au moment de l'accouchement (5 [31,3 %] sur 16) comparé au VHS-2 (5 [2,7 %] sur 186) (OR : 16,5 ; IC à 95 % : 4,1-65), et le risque est resté significativement élevé après ajustement en fonction de la nouveauté de l'infection (OR : 34,8 ; IC à 95 % : 3,6-335). Le risque de transmission était également élevé lorsque le VHS était isolé au niveau du col comparativement à la vulve seule (OR : 32,6 ; IC à 95 % : 4,1-260) et est resté statistiquement significatif après ajustement en fonction de la nouveauté de l'infection. Une surveillance par des techniques invasives comme les électrodes au niveau du scalp fœtal a été rapportée chez 79 (39 %) des 202 femmes pour lesquelles le VHS a été isolé au moment de l'accouchement ; elle

a également constitué un facteur de risque de transmission du VHS (OR : 6,8 ; IC à 95 % : 1,4-32). Les autres facteurs de risque d'herpès néonatal ont été la relative jeunesse de la mère et l'accouchement prématuré (TABLEAU 1), bien que leurs OR ajustés suggèrent un phénomène parasite de l'infection récente.

#### Femmes pour lesquelles le VHS n'a pas été isolé au moment de l'accouchement

Les cultures n'ont pas été obtenues pour 2 des 18 femmes ayant transmis le VHS et les cultures virales ont été négatives pour 6 d'entre elles. Les isolats viraux provenant des nouveau-nés et les échantillons de sérum des mères étaient disponibles dans les 8 cas. Une femme avait une primo-infection par le VHS-1, 1 femme avait une primo-infection par le VHS-2, 1 avait une infection non primaire par le VHS-2, 2 présentaient une réactivation du VHS-1 et 3 présentaient une réactivation du VHS-2. Nous avons retrouvé les échantillons obtenus pour l'isolement viral au moment de l'accouchement pour 2 des 6 cultures négatives. L'ADN du virus Herpes simplex de type 2 a été retrouvé dans les deux échantillons.

#### Risque d'infection néonatale par le VHS en fonction du statut sérologique VHS de la mère

Pour évaluer la relation entre le statut virologique de la mère pour le VHS et la transmission, nous avons limité nos analyses aux 48 390 accouchements ayant eu lieu dans les 2 hôpitaux pratiquant la recherche sérologique en routine. Quinze des 18 cas d'herpès néonatal provenaient de ces hôpitaux. Parmi les 31 645 échantillons de sérum correspondant à ces accouchements, 23 % des femmes étaient séronégatives pour le VHS, 49 % avaient uniquement des anticorps anti-VHS-1, 11 % avaient uniquement des anticorps anti-VHS-2 et 17 % avaient des anticorps dirigés à la fois contre le VHS-1 et le VHS-2. Le TABLEAU 3 présente les taux estimés d'infection néonatale par le VHS, calculés à partir de ces données. Le plus élevé (1 sur 1900) a été observé pour les femmes n'ayant pas d'anticorps anti-VHS, alors que le plus faible (1 sur 8000) a été observé chez les femmes séropositives pour le VHS-1 et le VHS-2. Le petit nombre de cas observés limite la possibilité de déterminer une différence statistiquement significative entre ces taux.

#### DISCUSSION

Plusieurs observations nouvelles concernant l'infection néonatale par le VHS sont ressorties de nos analyses. Premièrement, alors que les femmes de toutes les catégories sérologiques pour le VHS risquent de transmettre le VHS à leurs enfants, le taux le plus élevé de transmission de l'infection à l'enfant a été observé chez les femmes séronégatives pour le VHS. Ce taux élevé reflète la grande facilité de transmission du VHS par des femmes séronégatives ayant une

primo-infection par le VHS-1 et le VHS-2 et dont les enfants sont dépourvus d'anticorps trans-placentaires spécifiques. Deuxièmement, les femmes ayant déjà eu une infection par le VHS-2 ont moins de risques de transmettre le VHS-2 à leurs enfants et n'en ont quasiment aucun de transmettre le VHS-1. Ceci reflète la transmission relativement difficile du VHS-2 face aux anticorps trans-placentaires spécifiques et l'effet protecteur que semble procurer l'infection génitale par le VHS-2 sur la survenue d'une infection génitale par le VHS-1. Troisièmement, le taux de transmission du VHS est très influencé par la prise en charge des femmes pendant le travail, y compris la reconnaissance des lésions, par la protection offerte par la césarienne et par l'intégrité de la peau fœtale pendant le travail.

Il se peut que l'observation clinique la plus importante de notre étude ait été que l'accouchement par césarienne protège contre la transmission du VHS au nouveau-né. Il constitue la pratique de référence en obstétrique depuis plus de 30 ans aux Etats-Unis et pourtant, c'est la première fois que cet effet est démontré.<sup>5,11,12</sup> Nos résultats, provenant d'une étude cohorte qui a duré près de 20 ans et a été menée par différents médecins dans des institutions importantes d'enseignement et de soins, fournit la première évaluation de cette méthode pour réduire l'herpès néonatal. L'herpès néonatal est survenu moins fréquemment chez les femmes présentant des lésions génitales que chez les porteuses asymptomatiques car les femmes ayant des lésions génitales avaient plus de chances d'accoucher par césarienne. Idéalement, les techniques de prise en charge, comme l'accouchement par césarienne en cas d'herpès génital, devraient être déterminées par des essais cliniques randomisés. Aucun essai de ce type n'a été réalisé et il est probable que cela poserait des problèmes éthiques importants. Bien que des séries de cas de VHS néonatal montrent que l'accouchement par césarienne ne fournit pas une protection complète,<sup>24,25</sup> nos résultats indiquent qu'il s'agit d'une méthode rationnelle qui ne devrait pas être abandonnée.

Un autre résultat nouveau a été la grande facilité de transmission du VHS-1 de la mère à l'enfant, aussi bien en cas d'infection primaire que de réactivation du VHS-1 génital, chez les femmes présentant un portage génital du VHS. Le mécanisme reste non compris, mais pourrait aider à expliquer l'augmentation de la fréquence de l'infection néonatale par le VHS-1.<sup>26-28</sup>

La mise en œuvre d'une stratégie pour réduire la morbidité de cette maladie semble devoir s'imposer. Bien qu'il existe maintenant un traitement antiviral de l'herpès néonatal, la morbidité reste élevée et peu de progrès ont été réalisés dans l'amélioration du délai avant le diagnostic au cours des deux dernières décennies.<sup>25,29,30</sup> Ainsi, la prévention de la transmission au nouveau-né en réduisant le développement d'une infection chez la mère en fin de grossesse, ainsi que le changement de la prise en charge

obstétricale, pourraient constituer l'approche la plus prometteuse pour une réduction du VHS néonatal. Les dosages sérologiques détectant les anticorps dirigés contre les glycoprotéines G1 et G2 spécifiques du VHS-1 et du VHS-2, sont

maintenant disponibles sur le marché<sup>31</sup> et peuvent être utilisés pour identifier les femmes enceintes séronégatives pour le VHS-1 et/ou le VHS-2 et les partenaires présentant un risque potentiel de transmission de l'infection. Ces

femmes peuvent recevoir des informations sur l'importance qu'il y a à éviter le contact oro-génital non protégé ou sur les relations sexuelles non protégées au cours du troisième trimestre.

Le dépistage sérologique du VHS-2 entraîne-  
ra l'identification d'un grand nombre de femmes  
enceintes présentant une infection asymptoma-  
tique par le VHS-2 et un risque de le réactiver au  
moment de l'accouchement.<sup>17,32-35</sup> Nos résultats  
indiquent que le risque de transmission du VHS  
est faible parmi les femmes séropositives pour le  
VHS-2 et une césarienne de routine n'est certai-  
nement pas indiquée. Les stratégies de prise en  
charge des femmes séropositives pour le VHS-2  
sont complexes et nécessitent une évaluation  
systématique.<sup>36-38</sup> Les stratégies possibles com-  
prennent la suppression de la réactivation par  
un traitement antiviral, la recherche de lésions  
génitales et le recours à la césarienne, et l'iden-  
tification des porteuses du virus au moment de  
l'accouchement avec intervention dans la salle  
de travail, notamment par césarienne ou par  
traitement prophylactique du nouveau-né expo-  
sé à l'aide d'antiviraux. Des petites études sug-  
gèrent que la présence de lésions génitales au  
moment du terme pourrait être prévenue par un  
traitement antiviral quotidien au long cours  
pendant le dernier mois de la grossesse et une  
telle approche est approuvée par l'American  
College of Obstetricians and Gynecologists,  
mais certains experts ont toujours des doutes  
quant à l'innocuité de cette approche.<sup>11,39,40</sup>  
La survenue de faux négatifs au niveau des cul-  
tures diminue l'enthousiasme concernant la fi-  
abilité des cultures seules. Les techniques d'am-  
plification de l'ADN offrent des avantages évi-  
dents et ont été considérées dans le diagnostic  
intrapartum des infections par les streptocoques  
du groupe B.<sup>41</sup> Mais les problèmes technolo-  
giques pour réaliser et obtenir des résultats suf-  
fisamment rapides et précis pour influencer la  
prise en charge obstétricale ne sont pas insigni-  
fians. Les approches antivirales, comporte-  
mentales, ainsi que les vaccins visant à réduire la  
transmission de la mère à l'enfant, requièrent  
une évaluation au cours d'essais multicen-  
triques à grande échelle pour déterminer les  
stratégies les plus efficaces et les plus écono-  
miques.

**Tableau 1.** Facteurs de risque de développement d'herpès néonatal dans une cohorte de 40 023 femmes pour lesquelles des cultures génitales du VHS ont été obtenues au moment de l'accouchement.

Facteurs de risque	Nbre/% Total de nouveau-nés avec infection néonatale par le VHS	OR (IC à 95 %)*	Valeur de p†	OR ajusté (IC à 95 %)‡
<b>Parmi 40 023 accouchements avec cultures</b>				
VHS isolé lors de l'accouchement				
Oui	10/202 (4,95)	346 (125-956)	< 0,001	...
Non	6/39 821(0,02)			
<b>Parmi 202 accouchements avec isolement du VHS</b>				
Type d'accouchement				
Par césarienne	1/85 (1,2)	0,14 (0,02-1,08)	0,047	0,14 (0,02-1,26)
Par voie basse	9/117 (7,7)			
Lésions lors de l'accouchement				
Oui	0/74 (0,0)	0	0,01	...
Non	10/128 (7,8)			
Surveillance invasive				
Oui	8/79 (10,1)	6,8 (1,4-32)	0,02	3,5 (0,6-19)
Non	2/123 (1,6)			
Type isolé				
VHS-1	5/16 (31,3)	16,5 (4,1-65)	< 0,001	34,8 (3,6-335)
VHS-2	5/186 (2,7)			
Primo-infection				
Oui	8/26 (30,8)	33,1 (6,5-168)	< 0,001	59,3 (6,7-525)
Non	2/151 (1,3)			
VHS isolé du col§				
Oui	9/49 (18,4)	32,6 (4,1-260)	< 0,001	15,4 (1,8-133)
Non	1/146 (0,7)			
Accouchement prématuré < 38 semaines)				
Oui	6/55 (10,9)	4,4 (1,2-16)	0,03	1,7 (0,4-7,6)
Non	4/147 (2,7)			
Age de la mère, ans				
< 21	6/56 (10,7)	4,1 (1,1-15)	0,03	2,7 (0,6-12)
≥ 21	4/142 (2,8)			

Abréviation : IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio (rapport de cotes) ; VHS, virus Herpes simplex.  
\* Les OR et les IC ont été calculés par régression logistique, sauf lorsque OR = 0. En effet, lorsque OR = 0, il n'y a pas de nouveau-né infecté dans l'un des groupes de comparaison et par conséquent la régression logistique ne peut pas être utilisée.  
† Les valeurs de p ont été calculées à l'aide du test exact de Fisher.  
‡ Les OR ajustés ont été calculés par régression logistique à 2 variables. L'OR ajusté pour la primo-infection par le VHS comparée à la réactivation chez la mère a été ajusté selon le sérotype viral isolé. Tous les autres OR ajustés l'ont été en fonction de la primo-infection par le VHS comparée à la réactivation. Les points de suspension indiquent que les OR ajustés n'ont pas pu être calculés.  
§ VHS isolé au niveau du col seulement ou au niveau du col et de la vulve, comparé au VHS isolé au niveau de la vulve uniquement.

**Tableau 2.** Type d'accouchement et développement de l'herpès néonatal chez les femmes pour lesquelles le virus Herpes simplex a été isolé dans les voies génitales, classifiées selon la présence de lésions

	Infection néonatale	Pas d'infection néonatale	Total
Femmes présentant des lésions au moment de l'accouchement			
Par césarienne	0	60	60
Par voie basse*	0	14	14
Femmes porteuses asymptomatiques du virus			
Par césarienne	1	24	25
Par voie basse	9	94	103
Total			
Par césarienne	1	84	85
Par voie basse	9	108	117
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>192</b>	<b>202</b>

\* Lésions remarquées juste après l'accouchement ou trop tard pour un accouchement par césarienne.

**Contributions des auteurs :** Study concept and design: Brown, Corey.  
**Acquisition des données :** Brown, Morrow, Selke, Corey.  
**Analyse et interprétation des données :** Brown, Wald, Morrow, Selke, Zeh, Corey.  
**Rédaction du manuscrit :** Brown, Wald, Selke, Zeh, Corey.  
**Révision du manuscrit :** Brown, Wald, Morrow, Selke, Zeh, Corey.  
**Statistiques :** Zeh.  
**Financement obtenu par :** Brown, Corey.  
**Soutien administrative, technique ou matériel :** Brown, Morrow, Corey.  
**Supervision de l'étude :** Brown, Wald, Corey.  
**Financement :** This study was supported by program project grant AI-30731 from the National Institutes

of Health.

**Remerciements :** We have had many important collaborations and contributors to these studies over the last 18 years. These include Sylvia Berry, RN, and Kathey Mohan, ARNP, for their vigilance in the care of the mothers and infants with HSV infection; the physicians and staff at Madigan Hospital; the women, faculty, residents, fellows, midwives, and nurses who staff the University of Washington Labor and Delivery Suite; and the dedicated laboratory personnel who performed the Western blot assays and cultures in these women. We thank Richard Whitley, MD, from the University of Alabama, Birmingham, and Ann M. Arvin, MD, of Stanford University, Stanford, Calif, who have sat on our external advisory committee, for their insight and help throughout these years.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med.* 1997;337:1105-1111.
2. Armstrong GL, Schillinger J, Markowitz L, et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *Am J Epidemiol.* 2001;153:912-920.
3. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med.* 1997;337:509-515.
4. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Alford CA. The natural history of genital herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics.* 1980;66:489-494.
5. Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, Freeman MG, Fernandez RJ, Wheeler JH. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110:825-837.
6. Yeager A, Arvin AM, Urbani LJ, Kemp JA III. Relationship of antibody to outcome in neonatal herpes simplex virus infections. *Infect Immun.* 1980;29:532-538.
7. Forsgren M, Malm G. Herpes simplex virus and pregnancy. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1996;100:14-19.
8. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med.* 1991;324:1247-1252.
9. Sullender WM, Yasukawa LL, Schwartz M, et al. Type-specific antibodies to herpes simplex virus type 2 (HSV-2) glycoprotein G in pregnant women, infants exposed to maternal HSV-2 infection at delivery, and infants with neonatal herpes. *J Infect Dis.* 1988;157:164-171.
10. Prober CG, Hensleigh PA, Boucher FD, Yasukawa LL, Au DS, Arvin AM. Use of routine viral cultures at delivery to identify neonates exposed to herpes simplex virus. *N Engl J Med.* 1988;318:887-891.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of herpes in pregnancy: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;68:165-173. ACOG practice bulletin No. 8.
12. Gibbs RS, Amstey MS, Sweet RL, Mead PB, Sever JL.

**Tableau 3.** Taux de transmission de l'herpès néonatal en fonction du statut sérologique de la mère pour le VHS, parmi les femmes ayant accouché à l'hôpital de l'université de Washington ou à l'hôpital militaire de Madigan

Statut sérologique maternel pour le VHS	Taux pour Nbre/% de nouveau-nés avec VHS néonatal	100 000 parités (Intervalle de confiance à 95 %)
Séronégatif pour le VHS	6/11 115 (0,054)	54 (19,8-118)
Séropositif pour le VHS-1 uniquement	6/23 480 (0,026)	26 (9,3-56)
Séropositif pour tous les VHS-2	3/13 795 (0,022)	22 (4,4-64)
VHS-2 uniquement	2/5761 (0,035)	35 (4,2-126)
VHS-1 et VHS-2	1/8034 (0,012)	12 (0,3-70)

Abréviation : VHS, virus Herpes simplex.

Management of genital herpes infection in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988;71:779-780.

13. Fonnest G, de la Fuente Fonnest I, Weber T. Neonatal herpes in Denmark 1977-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:355-358.
14. Van Everdingen JJ, Peeters MF, ten Have P. Neonatal herpes policy in the Netherlands: five years after a consensus conference. *J Perinat Med.* 1993;21:371-375.
15. Gaytam MA, Steegers EA, van Cromvoirt PL, Semmekrot BA, Galama JM. Incidence of herpes neonatorum in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:1832-1836.
16. Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions: efficacy, risks and costs. *JAMA.* 1993;270:77-82.
17. Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med.* 1995;333:770-775.
18. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Herpes simplex. In: Peter G, ed. 1997 Red Book. 24th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 1977:266-276.
19. Langenberg A, Zbanyszek R, Dragavon J, Ashley R, Corey L. Comparison of diploid fibroblast and rabbit kidney tissue culture and diploid and fibroblast microtiter plate system for the isolation of herpes simplex virus. *J Clin Microbiol.* 1988;26:1772-1774.
20. Ryncarz AJ, Goddard J, Wald A, Huang ML, Roizman B, Corey L. Development of a high-throughput quantitative assay for detecting HSV DNA in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 1999;37:1941-1947.
21. Ashley RL, Milioni J, Lee F, Nahmias A, Corey L. Comparison of Western blot (immunoblot) and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in human sera. *J Clin Microbiol.* 1988;26:662-667.
22. Prober CG, Corey L, Brown ZA, et al. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis.* 1992;15:1031-1038.
23. Wald A, Corey L, Cone R, Hobson A, Davis G, Zeh J. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women: effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest.* 1997;99:1092-1097.
24. Stone KM, Brooks CA, Guinan ME, Alexander ER. National surveillance for neonatal herpes simplex virus infections. *Sex Transm Dis.* 1989;16:152-156.
25. Whitley R, Corey L, Arvin A, et al, and the NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis.* 1988;158:109-116.
26. Corey L, Whitley RJ, Stone EF, Mohan K. Difference in neurologic outcome after antiviral therapy of neonatal central nervous system herpes simplex virus type 1 versus herpes simplex virus type 2 infection. *Lancet.* 1988;2:1-4.
27. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet.* 2001;357:1513-1518.
28. Tookey P, Peckham CS. Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996;10:432-442.
29. Kimberlin DW, Chin-Yu L, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics.* 2001;108:223-229.
30. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics.* 2001;108:230-238.
31. Ashley RL. Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect.* 2001;77:232-237.
32. Kinghorn GR. Should all pregnant women be offered type-specific serological screening for HSV infection? *Herpes.* 2002;9:46-47.
33. Frenkel LM, Garratty EM, Shen JP, Wheeler N, Clark O, Bryson YJ. Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive pregnant women with no history of genital herpes. *Ann Intern Med.* 1993;118:414-418.
34. Whittington WL, Celum CL, Cent A, Ashley RL. Use of a glycoprotein G-based type-specific assay to detect antibodies to herpes simplex virus type 2 among persons attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis.* 2001;28:99-104.
35. Austin H, Macaluso M, Nahmias A, et al. Correlates of herpes simplex virus seroprevalence among women attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 1999;26:329-334.
36. Libman MD, Dascal A, Kramer MS, Mendelson J. Strategies for the prevention of neonatal infection with herpes simplex virus: a decision analysis. *Rev Infect Dis.* 1991;13:1093-1104.
37. Kulhanjian JA, Soroush V, Au DS, et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med.* 1992;326:916-920.
38. Brown ZA. HSV-2 specific serology should be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol.* 2000;10:141-144.
39. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD Jr. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol.* 1996;87:69-73.
40. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, et al. A randomised placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:275-280.
41. Bergeron MG, Ke D, Menard C, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med.* 2000;343:175-179.