

COMMENT JE TRAITE ... un herpès labial récidivant

A.F. NIKKELS (1), G.E. PIÉRARD (2)

RÉSUMÉ : La plupart des herpès labiaux récidivants sont provoqués par le virus herpès de type 1. Celui-ci reste latent à vie dans le ganglion trigéminal. Cependant, de manière épisodique, le virus réactivé est transporté, via les branches trigéminées V1 ou V2 vers la lèvre inférieure ou supérieure.

Malgré l'absence de traitement causal disponible, il existe diverses autres possibilités thérapeutiques. De nouvelles substances antivirales systémiques sont apparues sur le marché. Les résultats thérapeutiques ne sont pas influencés par un dosage réduit, ce qui permet à la fois une diminution du coût et une observance accrue. De nouvelles stratégies pour traiter l'herpès labial ont vu le jour, comme les pansements hydrocolloïdes non médicamenteux et l'association d'un agent antiviral systémique et d'un dermocorticoïde.

MOTS-CLÉS : *Virus herpès simplex - Herpès labial - Prévention - Traitement antiviral - Photoprotection*

INTRODUCTION

Le virus herpès simplex (HSV) de type 1 est responsable de la plupart des cas d'herpès labial récidivant (HLR) (1,2). La primo-infection oro-faciale, de type gingivo-stomatite herpétique, survient habituellement au cours de la jeune enfance et n'est apparente que chez environ 10% des cas. Après la primo-infection, le virus reste latent dans le ganglion nerveux trigéminal tout au long de la vie. Cependant, chez certains patients, des récurrences peuvent se manifester occasionnellement. La durée de l'éruption labiale varie de 4 à 10 jours (1, 2). Le site de ces récurrences est très souvent stable. Ceci s'explique par le relargage viral au niveau d'une ou de plusieurs terminaisons nerveuses intraépidermiques, après un transport axonal suivant la réactivation du virus au niveau du ganglion nerveux. Les éruptions peuvent survenir spontanément ou faire suite à divers événements comme une fièvre, un stress émotionnel, un traumatisme cutané, le cycle menstruel, une exposition solaire, ou une immunosuppression (2). L'identification de ces facteurs déclenchants peut aider dans la prise en charge préventive. Ces récurrences altèrent la qualité de vie sociale.

Le relargage viral en dehors des éruptions cliniquement visibles constitue la cause principale de contamination de l'herpès labial. Le taux de séroconversion augmente avec l'âge, et environ

HOW I TREAT... RECURRENT LABIAL HERPES

SUMMARY : Recurrent oro-labial herpes is predominantly caused by the herpes simplex virus type 1. Following the primary infection, the virus remains in a latent stage in the trigeminal ganglion. After episodic reactivations, it is transported via the V1 or V2 axons to the lower or upper lip. Although no causal treatment exists, a series of therapeutic options are currently available. It now appears that recurrent oro-labial herpes can be treated with shorter treatment schedules with the currently available antiviral drugs. In these instances, similar clinical efficacy was obtained with increased compliance of the patient, and reduction in both the economical impact and the amount of drug intake. Newer treatment strategies are emerging including non medicated hydrocolloid dressings and combinations of a systemic antiviral drug with a topical corticosteroid.

KEYWORDS : *Herpes Simplex Virus - Oro-labial herpes - Prevention - Antiviral therapy - Photoprotection*

60-98% de la population adulte est séropositive pour l'HSV de type 1 (1-4).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les données épidémiologiques rapportent que 10 à 30 % de la population adulte présente des épisodes de HLR (1). La plupart des patients souffrent d'une à deux récurrences par an, et seuls 5 à 10 % des patients en ont 6 ou plus (1). Les lésions s'annoncent chez environ 60% des patients par des prodromes douloureux avec des sensations de brûlure, de picotements ou de prurit (1-3). La reconnaissance de ces symptômes par le patient est capitale pour initier en temps voulu les automédications adéquates. Chez environ 25% des cas, les dysesthésies sont présentes, mais ne sont pas suivies d'une éruption herpétique (1, 3).

Les premières lésions apparaissent sous forme d'un bouquet de petites vésicules sur un fond érythémateux sur le versant muqueux ou cutané de la lèvre. Elles sont fréquemment accompagnées d'un œdème (Fig. 1). Progressivement, en 2 à 3 jours, les vésicules deviennent des pustules et une croûte se forme (Fig. 2), occasionnant parfois des douleurs. Elle se détache après quelques jours. Malgré les récurrences parfois fréquentes, on n'observe qu'exceptionnellement la formation de cicatrices. Ce phénomène est probablement lié à la distribution essentiellement épidermique de l'HSV (4). La sévérité et la durée de ces éruptions sont souvent similaires d'un épisode à l'autre. Parfois, la lèvre entière est affectée (Fig.

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU de Liège.

(2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.



Figure 1. Herpès labial; phase initiale avec vésicules et oedème de la lèvre.



Figure 4. Herpès labial s'étendant sur la joue.



Figure 2. Herpès labial; phase croûteuse.



Figure 5. Zona labial.



Figure 3. Herpès labial entreprenant la lèvre inférieure entière.



Figure 6. Pansement hydrocolloïde.

3). Plus rarement, des extensions plus importantes vers la joue sont rencontrées (Fig. 4).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de HLR est souvent basé sur des caractéristiques cliniques telles que son caractère récidivant, les prodromes, le site ana-

tomique particulier de la récurrence, et la présence de vésicules en bouquet sur une base oedémateuse (1-3).

Le diagnostic différentiel envisage quelques affections labiales, parmi lesquelles le zona V1 (Fig. 5), diverses maladies bulleuses, l'eczéma de contact, l'impétigo, etc. (1, 3).

Dans des présentations atypiques, un frottis de Tzanck ou un écouvillonnage pour la culture virale peuvent être réalisés. L'immunohistochimie, ou l'immunofluorescence, apporte une identification précise de l'agent causal, et permet d'exclure la présence du VZV (4, 5).

INTERPRÉTATION DES ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES

Une attention particulière doit être réservée aux buts poursuivis par les études thérapeutiques. Ceux-ci sont souvent dictés par certaines propriétés de la molécule étudiée permettant de la favoriser dès le départ par rapport à son concurrent. Dans diverses études thérapeutiques sur l'HLR, les paramètres d'évaluation sont la taille de la lésion, la durée et la sévérité des douleurs, la durée d'évolution jusqu'à guérison totale, la durée jusqu'à la disparition des croûtes, etc. D'autres paramètres sont le préjudice esthétique ressenti par le patient. Étant donné que certains paramètres, comme la durée des lésions, sont difficilement quantifiables de façon objective et reproductible, le paramètre qui est apparu le plus valable dans les études est la taille de la lésion (6).

TRAITEMENT

Trois volets thérapeutiques peuvent être considérés, distinguant le traitement de la primo-infection herpétique, le traitement épisodique de l'HLR, et le traitement préventif de l'HLR.

TRAITEMENT DE LA PRIMO-INFECTIO ORO-FACIALE

Le traitement de la primo-infection herpétique vise surtout à atténuer les symptômes associés. Un agent antiviral n'est conseillé que pour les atteintes très sévères et/ou chez l'enfant âgé de 3 mois à 1 an. À cet âge, les anticorps spécifiques anti-herpès d'origine maternelle ont disparu, alors que le système immunitaire de l'enfant n'est pas encore pleinement mature pour en prendre le relais.

Une seule étude contrôlée en double insu a évalué l'intérêt de l'aciclovir (ACV) dans la primo-infection chez l'enfant (7). L'ACV oral (5 mg / kg / 8 h pendant 7 j) améliorait significativement la fièvre et des symptômes associés, ainsi que l'intensité et la durée de l'éruption. Le fait de traiter ou non une primo-infection ne diminuait cependant pas le risque d'éventuelles récurrences.

Quoique des données spécifiques à l'enfant immunodéprimé ne soient pas disponibles dans la littérature, une primo-infection dans ce contexte

devrait vraisemblablement être traitée par ACV en intraveineux (10 mg / kg / 8 h, pendant 10 à 15 jours). Cette attitude devrait réduire les risques de complications neurologiques, comme l'encéphalite herpétique, ou d'une dissémination systémique mono- ou multiviscérale.

TRAITEMENTS ÉPISODIQUES TOPIQUES DE L'HERPÈS LABIAL RÉCIDIVANT

En règle générale, plus tôt le traitement est instauré, plus il est efficace et ceci indépendamment de la molécule active (2, 3, 8). Le patient doit être conscient qu'il s'agit d'un traitement épisodique, n'ayant aucune influence sur la fréquence, la durée et la sévérité des récurrences. Chez la plupart des patients atteints d'HLR, ces traitements sont satisfaisants, surtout quand les prodromes sont identifiés précocement et quand l'éruption n'est pas trop sévère.

Mécanisme antiviral

Quelques substances antivirales sont actuellement disponibles en préparations topiques : ACV 5% en crème (Zovirax[®], GSK, 5 x / j pendant 5 j), et penciclovir (PCV) 1% en crème (Vectavir[®], GSK, toutes les 2 h pendant 5 j).

Une étude multicentrique, randomisée en double insu, chez 301 patients souffrant d'HLR, a évalué l'efficacité de l'IDU 15% en solution. La guérison était plus rapide et les patients souffraient moins de douleurs par rapport au groupe placebo (9). L'IDU comparée à l'ACV a montré une équivalence thérapeutique et un léger avantage dans la phase aiguë. L'IDU est cependant apparue plus irritante que l'ACV (10).

Comparée au placebo, la crème Zovirax[®] 5% (5 x / j durant 4 j) produit un discret raccourcissement de la durée des lésions et de la douleur. Cet effet est uniquement perceptible lorsque le traitement est instauré dans les premières heures suivant l'apparition des premiers signes (11). La biodisponibilité de l'ACV au sein des lésions herpétiques dépend de la concentration en propylène glycol, qui doit idéalement atteindre 40% pour une pénétration optimale (12).

Des études randomisées et contrôlées contre placebo, évaluant des cohortes importantes de patients, ont montré que le PCV 1% en crème administré 6 x / j durant 5 j amène aussi une faible diminution du temps nécessaire à la guérison, de l'intensité des douleurs, et de relargage viral (13, 14).

Une comparaison directe entre l'ACV 3% en crème et le PCV 1% en crème n'a pas donné

des résultats thérapeutiques statistiquement différents (15).

Mécanisme anesthésiant

Compte tenu des douleurs, l'utilisation des anesthésiques topiques, seuls ou en association, représente une option intéressante. Une étude en double insu et contrôlée, a évalué l'efficacité de la tétracaïne 1,8% en crème (6 x / j, max 12 j) chez 72 patients souffrant d'HLR. Par rapport au placebo, le groupe tétracaïne bénéficiait d'une réduction significative de la durée des lésions. En revanche, les évaluations de l'intensité du prurit et des sensations de brûlure, n'étaient pas statistiquement différentes (16). Une autre étude a démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice à ajouter 2% de lidocaïne à l'ACV 5% en crème par rapport à l'ACV 5% en crème seul (17).

Mécanisme antiseptique

Outre son action antibactérienne et antimycosique, la polividone iodée (PV-I) exerce des propriétés antivirales (18). Une étude pilote a montré que la PV-I possédait une efficacité clinique antiherpétique similaire à celle de l'IDU (17). Une étude ouverte et randomisée, portant sur 72 patients atteints d'HLR, a comparé l'efficacité de la PV-I (Betadine cold sore paint), de l'IDU 15% en onguent et d'un contrôle. En réalisant un écouvillon 2 h après l'application des traitements, le groupe PV-I a montré nettement moins de cultures HSV positives que les 2 autres groupes (19). Cette étude ne donne néanmoins aucune information sur les autres paramètres habituellement étudiés dans les études thérapeutiques de l'HLR.

Mécanisme cicatrisant

Depuis peu, il existe un nouveau type de traitement proposé pour l'HLR. Il s'agit de pansements hydrocolloïdes (Fig. 6), qui créent un milieu optimal pour la cicatrisation. Une étude multicentrique incluant 351 patients présentant un HLR a comparé les effets d'un pansement hydrocolloïde et de l'ACV en crème. Les résultats montraient une équivalence d'efficacité (20). Le pansement hydrocolloïde présentait un léger avantage en termes de réduction de la taille des lésions et de confort pour le patient. Au-delà de l'action favorable sur la cicatrisation, une étude pilote a suggéré qu'une partie de l'immunité innée locale, incluant les défensines et certains récepteurs Toll-like (TLR) serait stimulée. Ceci aurait pour conséquence une action antivirale médiée par les défensines et l'induction d'un processus pro-inflammatoire.

TRAITEMENTS ÉPISODIQUES SYSTÉMIQUES DE L'HERPÈS LABIAL RÉCIDIVANT

Les traitements systémiques de l'HLR sont à réserver aux patients dont les résultats thérapeutiques topiques s'avèrent insatisfaisants. L'efficacité des agents systémiques est étroitement liée à la rapidité d'instauration du traitement.

Les médicaments à action antivirale représentent la pierre angulaire des traitements systémiques de l'HLR (21). Un traitement oral par ACV (200 mg, 5 x / j pendant 5 j) est efficace chez des patients souffrant d'HLR sévère, tant qu'il est instauré précocément (22). Le valaciclovir (VCV, Zelitrex®, GSK, 2 x 500 mg / j pendant 5 j) est actuellement le seul agent antiviral reconnu par la FDA dans le traitement de l'HLR (23, 24).

Afin d'accroître l'observance et de réduire le coût financier des traitements, des études ont évalué l'impact du raccourcissement de la durée de traitement. Plusieurs confirment qu'un traitement antiviral court et à haute dose accélère la guérison et diminue la douleur de l'HLR (6, 25-27).

Une étude randomisée, contrôlée, en double insu, a montré qu'un traitement antiviral oral par FCV 1500 mg pendant 1 j ou FCV 2 x 750 mg pendant 1 j initié par le patient lui-même, réduit d'environ 2 jours la période symptomatique de l'HLR par rapport au groupe placebo (27).

Par rapport à un groupe placebo, l'administration orale de VCV à haute dose et de courte durée (2 x 2 g en 1 j, ou VZV 2 x 2 g le premier jour et 2 x 1 g le deuxième jour) a montré une réduction significative de la durée des lésions et des douleurs (26). Dans une étude pilote, multicentrique, randomisée en double insu, mais non contrôlée, l'efficacité des différentes doses uniques de VCV (500, 1000, 2000 mg) administrées durant le prodrome chez des patients atteints d'HLR n'était pas statistiquement différente (28).

L'efficacité clinique des traitements «minute» est donc démontrée, mais la posologie optimale reste à déterminer.

TRAITEMENTS COMBINÉS

Associer un traitement antiviral à un agent anti-inflammatoire est une option intéressante, mais potentiellement dangereuse, étant donné l'immunosuppression locale conférée par les dermocorticoïdes. Un traitement inadéquat de l'HLR peut conduire à des extensions cutanées sévères (Fig. 7) et au développement de cicatrices disgracieuses (Fig. 8). Néanmoins, une

courte durée et l'utilisation concomitante d'un agent antiviral limitent ces risques, comme en témoignent les études suivantes.

La combinaison d'une crème à 1% d'hydrocortisone et d'une crème à 5% d'ACV a été évaluée dans une étude contrôlée chez des patients chez qui l'HRL était expérimentalement induit par des radiations ultraviolettes (29). Cette étude a montré un avantage certain en termes de temps de guérison, de la taille des lésions et de l'induration par rapport au placebo.

Dans une étude pilote, l'association d'un dermocorticoïde de puissance modérée (fluocinonide 0,05% en gel, 3 x / j, pendant 5 j) avec le FCV oral (500 mg, 3 x / j, pendant 5 j) a mis en évidence une amélioration statistiquement significative en termes de douleurs et de taille des lésions par rapport au traitement antiviral oral avec une crème placebo (30).

Une autre étude pilote a évalué en double insu chez 39 patients, l'association d'un dermocorticoïde puissant (clobetasol propionate 0,05%) gel 2 x / j, pendant 3 j et VCV oral 2 g 2 x / j, pendant 1 j *versus* VCV oral et gel placebo. Dans le groupe VCV et dermocorticoïde, il y a eu une réduction significative de la taille et la durée des lésions, sans effets indésirables par rapport au groupe contrôle (31).

En somme, à la condition absolue d'administrer un agent antiviral adéquat, de préférence *per os*, l'ajout d'un dermocorticoïde peut être bénéfique dans le traitement épisodique de l'HRL.

TRAITEMENTS PRÉVENTIFS DE L'HERPÈS LABIAL RÉCIDIVANT

La prophylaxie de l'HRL vise à améliorer la qualité de vie des patients, notamment ceux qui souffrent de récurrences fréquentes et sévères.

Herpès labial photo-induit

Chez un bon nombre de patients, l'exposition à la lumière ultraviolette peut déclencher un épisode d'HRL. Il a été suggéré que l'utilisation d'un écran solaire labial réduisait significativement ce risque (32). Un traitement oral prophylactique par ACV, à démarrer 12 h avant l'exposition et à poursuivre durant toute la durée du séjour ensoleillé, s'est également montré efficace (33).

Prophylaxie à long terme par agents antiviraux systémiques

Un traitement prophylactique à long terme, également appelé traitement suppressif, par ACV (400-1000 mg / j) produit une diminution du nombre et de la sévérité des récurrences, mais

n'affecte en rien le pronostic après l'arrêt du traitement (34).

Dans deux études parallèles, contrôlées et en double insu, le VCV à long terme (500 mg / j pendant 4 mois) a montré que 60% des patients souffrant d'HRL n'ont pas présenté de récurrence contre 17% des patients souffrant d'HRL dans le groupe placebo (35).

Entreprendre un traitement suppressif doit être discuté sur une base individuelle en tenant compte de l'impact sur la qualité de vie, la sévérité, et la durée de l'HRL. L'ACV *per os* à raison de 200 mg 2 – 3 x / j est possible, mais doit être adapté en fonction de l'évolution clinique. Aucun remboursement INAMI n'est attribué à ce type de traitement. Depuis l'introduction des produits génériques, le prix devient abordable.

Immunostimulation non spécifique et vaccination

Bien qu'il n'existe pas d'études contrôlées, des immunostimulations topiques par dinitrochlorobenzène (DNCB) ou diphencyprone (DCP), ou systémiques par isoprisonine (500mg, 50-70mg/kg/j, Sanofi-Synthelabo) ont montré leur utilité dans certains cas. Des immunostimulations non spécifiques obtenues par la vaccination BCG ont montré qu'aucun patient n'a eu de récurrence dans les 6 mois suivant la vaccination. Après 3 ans de suivi, ce taux n'était plus que de 19%, et se réduisait à 9% après 6 ans (36). Ce résultat illustre une diminution progressive de l'effet protecteur de cette vaccination non spécifique. Contrairement à l'herpès génital où la vaccination donne des espoirs intéressants, aucun vaccin n'est actuellement à l'étude pour l'HRL.

L'imiquimod est un inducteur de la production endogène d'interféron qui possède des propriétés antivirales. Une étude pilote a montré que le temps jusqu'à la prochaine récurrence était significativement allongé par rapport au placebo. Néanmoins, l'étude a dû être abandonnée à cause des irritations locales trop importantes (37).

Prévention antivirale préopératoire

Trois cas de figure sont à retenir, à savoir, une réactivation éventuelle de HRL à cause d'une intervention touchant le ganglion de Gasser, une extraction dentaire et une éruption herpétique sur terrain traumatisé qui peut conduire à des complications sérieuses.

Une intervention chirurgicale touchant la racine trigémينية est un facteur de risque reconnu pour l'HRL, en particulier chez le patient présentant des antécédents d'HRL (38). Aucune étude contrôlée n'existe relative à l'ef-

ficacité prophylactique des antiviraux dans ce type de chirurgie. Une gestion individuelle du patient est conseillée, tenant compte surtout des antécédents d'HLR.

Différentes interventions dentaires peuvent être suivies d'HLR (39). L'extraction dentaire paraît en être le plus souvent responsable. Une étude contrôlée évaluant l'utilisation préventive de VCV (2 x 2 g) le jour de l'intervention même, suivi de 2 x 1 g le jour suivant a montré une diminution des récurrences cliniques (11,3 % vs 20,6%), des cultures positives pour l'HSV (1,6% vs 7,9%), et moins de sécrétion asymptomatique (4% vs 7,9%) dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (39).

Diverses interventions esthétiques du visage, incluant les peelings chimiques moyens et profonds, les rhytidectomies, les dermabrasions, les resurfaçages par laser, et les comblements de rides, peuvent être compliquées d'un HRL. Etant donné l'atteinte épidermique inhérente à ces techniques, l'HSV peut alors provoquer des éruptions sévères, et même conduire à la formation des cicatrices. Environ 10% des patients présentent un HLR après ce genre d'interventions (40). Des nouvelles techniques dermocosmétiques, comme les radiofréquences, peuvent théoriquement aussi être compliquées par des récurrences herpétiques.

En règle générale, on conseille d'instaurer un traitement antiviral oral; ACV (400 mg, 3 x / j, 1 jour avant l'intervention), FCV (500 mg 2 x / j chez le patient ayant des antécédents d'HLR, FCV 250 mg 2 x / j en cas d'absence d'antécédents d'HLR) (40), ou VCV (500 mg 2 x / j, 1 j avant l'intervention) (41, 42). Ce traitement doit être poursuivi jusqu'à la réépithélialisation complète.

CONCLUSION

Malgré que l'HLR reste un défi thérapeutique difficile, des études récentes rapportent des nouvelles approches thérapeutiques innovatrices. Parmi elles, les traitements combinant des agents antiviraux systémiques et des dermocorticoïdes, ou les pansements hydrocolloïdes apparaissent efficaces. Un raccourcissement des schémas posologiques habituels des traitements antiviraux systémiques apporte les mêmes bénéfices, tout en facilitant l'observance thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fatazadeh M, Schwartz RA.— Human herpes simplex virus infections : epidemiology, pathogenesis, symptoma-

tology, diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **57**, 737-763.

2. Nikkels AF, Piérard GE.— Treatment of muco-cutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 475-48.
3. Petit L, Braham C, Nikkels AF, et al.— Pharma clinics. Comment je traite... Un herpès labial récurrent. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 67-71.
4. Nikkels AF.— Contribution à l'étude des infections muco-cutanées inhabituelles et systémiques par α -herpesviridae. *Thèse d'Agrégation de l'Enseignement Supérieur*, 2006, Université de Liège.
5. Nikkels AF, Hermanns-Lê T, Nikkels-Tassoudji N, et al.— Diagnostic des infections cutanées par les virus de types herpes simplex et varicelle zona. *Rev Med Liège*, 1993, **48**, 401-405.
6. Spruance SL, Aoki FY, Tying S, et al.— Short-course therapy for recurrent genital herpes and herpes labialis. *J Fam Pract*, 2007, **56**, 30- 36.
7. Amir J, Harel L, Smetana Z, et al.— Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children : a randomised double-blind placebo controlled study. *Br Med J*, 1997, **314**, 1800-1803.
8. Hamuy R, Berman B.— Treatment of herpes simplex virus infections with topical antiviral agents. *Eur J Dermatol*, 1998, **8**, 310-319.
9. Spruance SL, Stewart JC, Freeman DJ, et al.— Early application of topical 15% idoxuridine in dimethyl sulfoxide shortens the course of herpes simplex labialis: a multicenter placebo-controlled trial. *J Infect Dis*, 1990, **161**, 191-197.
10. Bernard PH, Mounier M, Dupuy P.— Randomized, open-labelled comparison between an idoxuridine 10% gel and acyclovir 5% cream in recurrent herpes labialis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003, **17**, 246.
11. Spruance SL, Nett R, Marbury T, et al.— Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis : results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, **46**, 2238-2243.
12. Trotter L, Owen H, Holme P, et al.— Are all aciclovir cream formulations bioequivalent ? *Int J Pharm*, 2005, **304**, 63-71.
13. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, et al.— Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*, 1997, **277**, 1374-1379.
14. Raborn GW, Martel AY, Lassonde M, et al.— Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream : combined results of two trials. *J Am Dent Assoc*, 2002, **133**, 303-309.
15. Lin L, Chen XS, Cui PG, et al.— Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex facialis/labialis : a randomized, double-blind, multicenter, aciclovir-controlled trial. *J Dermatol Treat*, 2002, **13**, 222-230.
16. Kaminester LH, Pariser RJ, Pariser DM, et al.— A double-blind, placebo-controlled study of topical tetracaine in the treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 996-1001.
17. Bodsworth NJ, Bayerl C, Cunningham A, Silny W.— No significant analgesic benefit of adding lidocaine 2% to aciclovir 5% cream as treatment of episodes of herpes labialis. *Herpes*, 2003, **10**, 53-54.

18. Woodridge P.— The use of betadine antiseptic paint in the treatment of Herpes simplex and Herpes Zoster. *J Int Med Res*, 1977, **5**, 378-381.
19. Simmons A.— An open-label study conducted to evaluate the efficacy of Betadine cold sore paint. *Dermatology*, 1997, **195**, Suppl 2:85-8.
20. Karlsmark T, Goodman JJ, Drouault Y, et al.— Randomized clinical study comparing Compeed® cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *JEADV*, in press.
21. Elish D, Singh F, Weinberg JM.— Therapeutic options for herpes labialis, I : Oral agents. *Cutis*, 2004, **74**, 31-34.
22. Ferniano F, Gombos F, Scully C.— Recurrent herpes labialis : efficacy of topical therapy compared with aciclovir. *Oral Dis*, 2001, **7**, 31-32.
23. Piérard GE, Nikkels AF.— Le valaciclovir (Zelitrex®). *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 553-555.
24. Wu JJ, Brentjens MH, Torres G, et al.— Valacyclovir in the treatment of herpes simplex, herpes zoster and other viral infections. *J Cutan Med Surg*, 2003, **7**, 372-378.
25. Spruance SL, Rowe NH, Raborn GW, et al.— Peroral famciclovir in the treatment of experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis : A double-blind, dose-ranging, placebo-controlled, multicenter trial. *J Infect Dis*, 1999, **179**, 303-310.
26. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, et al.— High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores : results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, **47**, 1072-1080.
27. Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H, et al.— Single-dose, patient-initiated famciclovir : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **55**, 47-53.
28. Chosidow O, Drouault Y, Garraffo R, et al.— Valaciclovir as a single dose during prodrome herpes facialis : a pilot randomized double blind clinical trial. *Br J Dermatol*, 2003, **148**, 142-146.
29. Evans TG, Bernstein DI, Raborn GW, et al.— Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% aciclovir-1% hydrocortisone cream ((ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, **46**, 1870-1874.
30. Spruance SL, McKeough MB.— Combination treatment with famciclovir and a topical corticosteroid gel versus famciclovir alone for experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis : a pilot study. *J Infect Dis*, 2000, **181**, 1906-1910.
31. Hull C, McKeough M, Sebastian K, et al.— Valacyclovir and topical clobetasol gel for the episodic treatment of herpes labialis : a patient-initiated, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2008, **58**, AB92 P1800.
32. Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, et al.— Prevention of ultraviolet light induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet*, 1991, **338**, 1419-1422.
33. Spruance SL, Hamill ML, Hoge WS, et al.— Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers. *JAMA*, 1998, **260**, 1597-1599.
34. Spruance SL.— Prophylactic chemotherapy with acyclovir for recurrent herpes simplex labialis. *J Med Virol*, 1993, **1**, 27-32.
35. Baker D, Eisen D.— Valacyclovir for prevention of recurrent herpes labialis : 2 double-blind, placebo-controlled studies. *Cutis*, 2003, **71**, 239-242.
36. Hippmann G, Wekkeli M, Rosenkranz AR, et al.— Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination. *Wien Klin Wochenschr*, 1992, **104**, 200-204.
37. Bernstein DI, Spruance SL, Arora SS, et al.— Evaluation of imiquimod 5% cream to modify the natural history of herpes labialis: a pilot study. *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, 808-814.
38. Nabors MW, Francis CK, Kobrine AI.— Reactivation of herpesvirus in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1986, **19**, 599-603.
39. Miller CS, Cunningham LL, Lindroth JE, Avdiushko SA.— The efficacy of valaciclovir in preventing recurrent herpes simplex virus infections associated with dental procedures. *J Am Dent Assoc*, 2004, **135**, 1311-1318.
40. Bissacia E, Scarborough D.— Herpes simplex virus prophylaxis with famciclovir in patients undergoing aesthetic facial CO2 laser resurfacing. *Cutis*, 2003, **72**, 327-328.
41. Gilbert S, McBurney E.— Use of valacyclovir for herpes simplex virus-1 (HSV-1) prophylaxis after facial resurfacing : a randomized clinical trial of dosing regimens. *Dermatol Surg*, 2000, **26**, 50-54.
42. Beeson WH, Rachel JD.— Valacyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection or infection recurrence following laser skin resurfacing. *Dermatol Surg*, 2002, **28**, 331-336.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A.F. Nikkels, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : af.nikkels@chu.ulg.ac.be.