

L'HERPÈS LABIAL RÉCIDIVANT

Comment traiter et prévenir au mieux

A. F. NIKKELS (1, 2), G. E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : L'herpès labial est une affection cutanéomuqueuse récidivante provoquée par le virus herpès simplex (HSV), le plus souvent de type I. Cette affection touche 10 à 30% de la population adulte. La fréquence des récurrences varie entre des crises épisodiques jusqu'aux récurrences mensuelles. De nombreux facteurs peuvent déclencher une récurrence de l'herpès labial. Il s'agit d'inducteurs physiques incluant l'exposition aux ultraviolets et tout traumatisme loco-régional comme des interventions dentaires, neurochirurgicales ou dermo-cosmétiques du visage. Des facteurs hormonaux interviennent eux aussi, particulièrement au moment des menstruations ou de la grossesse. Des facteurs psychogènes comme le stress intense sont également impliqués. Une autre infection peut également être compliquée d'une récurrence herpétique. La prise en charge thérapeutique fait surtout appel à l'identification et à une éventuelle élimination des facteurs déclenchants, ainsi qu'aux médicaments antiviraux. Aucun traitement curatif n'existe à ce jour.

MOTS-CLÉS : *Herpes simplex virus - Herpès oro-labial - Prévention - Traitement antiviral - Photoprotection*

RECURRENT LABIAL HERPES

HOW TO TREAT AND PREVENT IT BEST

SUMMARY : Labial herpes is a recurrent muco-cutaneous disorder caused by the herpes simplex virus (HSV), particularly the HSV type I. It affects 10 to 30% of the adult population. The recurrence rate varies from episodic events to monthly recurrences. Several triggering factors have been identified. They include physical factors such as ultraviolet radiations and any local traumatism such as dental and neurosurgical interventions, and dermo-cosmetic procedures of the face. Hormonal factors are also involved including those related to menses and pregnancy. Psychogenic factors, particularly severe stress are also involved. Any other intercurrent infection may also be complicated by recurrent labial herpes. The management of recurrent labial herpes currently relies on the identification and possible avoidance of triggering factors, and on the use of antiviral agents. There is no curative treatment available so far.

KEYWORDS : *Herpes Simplex Virus - Orolabial herpes - Preventive measures - Antiviral therapy - Photoprotection*

INTRODUCTION

Il existe deux types de virus herpès simplex (HSV), d'une part l'HSV-I, principalement responsable de l'herpès labial récidivant et, d'autre part, l'HSV-II communément associé à l'herpès génital. HSV-I et HSV-II font partie des herpesviridae, tout comme le virus de la varicelle et du zona (VZV). Ils partagent certaines caractéristiques communes, à la fois moléculaires, biologiques, épidémiologiques, et structurelles (1-3). Les HSV sont impliqués dans des voies pathogéniques typiques, débutant par une primo-infection suivie de l'établissement d'une infection latente, elle-même parfois compliquée de récurrences plus ou moins fréquentes. HSV-I infecte de façon préférentielle la sphère oro-pharyngée et se retransmet ensuite dans le ganglion de Gasser du nerf trijumeau (2). HSV-II, quant à lui, a un tropisme particulier pour les ganglions nerveux sacrés (1-4). Néanmoins, HSV-I est de plus en plus souvent retrouvé au niveau génital. Ceci trouve une explication partielle dans les recommandations fournies dans le cadre de la prévention du SIDA, statuant qu'un contact oro-génital est moins dangereux qu'un contact génito-génital. Il n'existe actuellement pas d'information relative à l'évolution de la fréquence de l'HSV-II dans les lésions d'herpès labiaux.

TRANSMISSION DE L'HSV-I ET SÉRO-ÉPIDÉMIOLOGIE

La transmission de l'HSV-I peut se faire à partir de la salive d'un porteur sain lors d'une sécrétion virale asymptomatique, ou plus rarement, à partir d'une personne présentant une lésion cutanéomuqueuse active. La contamination a souvent lieu au cours des premiers mois de la vie, après disparition des anticorps d'origine maternelle. A l'âge adulte, environ 95% de la population a été en contact avec le virus HSV-I, comme en témoignent les estimations séro-épidémiologiques (5). L'HSV-I est aujourd'hui devenu un deuxième agent de l'herpès génital, suite à la contamination oro-génitale. Au niveau génital, HSV-I semble récidiver moins fréquemment (environ 1x/an) que son congénère HSV-II (en moyenne 4x/an) (5). Il existe des réactivations virales infracliniques fréquentes, ce qui stimule en permanence le système immunitaire. La séropositivité persiste ainsi pendant la vie entière (2). Des auto-inoculations de l'HSV-I à partir d'un herpès labial sont possibles. En revanche, de nouvelles primo-infections avec des souches HSV-I présentant des profils de clivage endonucléasique légèrement différents sont exceptionnelles dans la population immunocompétente (6, 7).

GINGIVO-STOMATITE HERPÉTIQUE

Le premier contact avec l'HSV-I dans la prime enfance reste, en règle générale, asymptomatique. Cependant, près d'un enfant sur 10 présente une primo-infection de type gingivo-

(1) Maître de Conférences, Chargé de Recherche, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Dermatologue, Service de Dermatologie et Centre d'Oncologie Cutanée, St Josef Klinik, St Vith



Fig 1 : Primo-infection herpétique chez un jeune enfant.



Fig 2 : Herpès labial récurrent.



Fig 3 : Herpes oculaire.

stomatite herpétique. Après un temps d'incubation variant de 2 à 10 jours, l'enfant présente de la fièvre, des adénopathies douloureuses sous-maxillaires et cervicales, et une haleine fétide. Il refuse souvent de se nourrir. Apparaissent d'abord des lésions herpétiformes qui sont des petites érosions bien limitées, au fond parfois fibrineux, au bord érythémateux légèrement surélevé, situées au niveau du palais, des gencives, et la muqueuse jugale. Ensuite, peuvent apparaître des lésions labiales s'étendant même au menton (Fig. 1). La résolution survient habituellement en une quinzaine de jours et les compli-

cations restent rares. Des pharyngites et stomatites bactériennes et mycosiques sont à prendre en considération dans le diagnostic différentiel clinique (3, 8).

HERPÈS LABIAL RÉCURRENT

L'herpès labial récidivant signale souvent sa survenue imminente par des prodromes douloureux, avec paresthésies, sensations de brûlure, et picotements dans une zone anatomique fixe (1, 8). La reconnaissance la plus précoce par le patient des prodromes est capitale pour permettre l'auto-instaurance précoce d'un traitement. La récurrence clinique se manifeste quelques heures et 1 à 2 jours après. Elle se présente sous forme d'un bouquet de petites vésicules sur un fond érythémateux sur le versant muqueux ou cutané de la lèvre, qui est souvent œdématiée. Des lésions croûteuses se forment après environ une semaine. La guérison a lieu sans laisser aucune cicatrice, car à l'atteinte virale reste exclusivement épidermique (9).

Selon les études épidémiologiques, entre 10 et 30% de la population souffre d'éruptions récidivantes d'herpès labial (10-12). La probabilité de présenter des récurrences est d'autant plus grande que le nombre de neurones infectés est important (13, 14). Le site des récurrences est habituellement identique chez un individu donné, touchant la lèvre supérieure ou inférieure (Fig. 2). D'autres sites anatomiques du visage peuvent être atteints, mais il s'agit alors d'infections plus sporadiques (Fig. 3). Il est remarquable que la sévérité clinique est très souvent semblable d'une poussée à l'autre. En revanche, la période pendant laquelle un patient souffre de récurrences et la fréquence avec laquelle elles surviennent est très variable (5). Certains patients en souffrent pendant quelques années pour ne plus présenter de récurrences ultérieurement. D'autres, qui en font très régulièrement pendant une période, n'en signalent qu'occasionnellement par la suite.

FACTEURS DÉCLENCHANTS

Une autre caractéristique de l'herpès labial récidivant est le fait qu'un grand nombre de facteurs peuvent induire une réactivation virale au niveau ganglionnaire suivie d'une récurrence clinique (8). Les exemples cliniques les plus connus sont l'herpès solaire (Fig. 4), le « bouton de fièvre », et l'herpès cataménial (3). Un herpès labial récurrent sévère peut être rencontré après extraction dentaire (Fig. 5), ou suite à une injection de produits de comblement des lèvres

(Fig 6). Le tableau I résume les différents facteurs qui peuvent déclencher une récurrence herpétique. Les facteurs locaux provoquent un signal axonal rétrograde vers le ganglion nerveux, ce qui induit une réactivation virale. Les facteurs systémiques agissent vraisemblablement de façon directe sur le virus en phase latente au niveau ganglionnaire, ou par inhibition partielle de l'immunité humorale ou cellulaire.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique d'un herpès labial récurrent est relativement facile, notamment par le caractère récidivant, la survenue sur le même site anatomique, et les prodromes douloureux. Une confirmation diagnostique est le plus facilement et rapidement apportée par un frottis de Tzanck sur lame microscopique, qui révèle la présence de kératinocytes géants plurinucléés. Cependant, cet examen cytologique ne distingue pas HSV-I, HSV-II et VZV. En revanche, un examen immunohistochimique apporte les arguments de distinction (15). Cette méthode est fiable, rapide, peu onéreuse, et présente une sensibilité avoisinant 98% et une spécificité atteignant 95% (16). Le facteur limitant est la qualité du frottis de Tzanck. Il est en fait primordial de bien gratter les bords des érosions parce que ce site est le plus riche en kératinocytes infectés (16). La haute séroprévalence de HSV dans la population adulte fait que la sérologie n'a pas de place dans le diagnostic clinique (15). De surcroît, il n'existe actuellement pas de test de routine fiable permettant la distinction sérologique entre l'HSV-I et l'HSV-II.

TRAITEMENT

PRIMO-INFECTION

Une étude randomisée contrôlée en double insu a démontré qu'un traitement oral par aci-

TABLEAU I. LES DIFFÉRENTS FACTEURS DÉCLENCHANTS DE L'HERPÈS LABIAL RÉCURRENT.

<i>Facteurs Systémiques</i>	
Fièvre	«Bouton de fièvre»
Hormonaux	Menstruations (herpès cataménial), grossesse
Infectieux	Grippe, érysipèle, méningite, pneumopathies, etc.
Immunosuppression	Iatrogène, cancer, chimiothérapie, médicamenteux dans un cadre de transplantation d'organes, etc.
Psychogènes	Stress, fatigue, facteurs psychologiques
Physiques	Radiation ultraviolette (herpès solaire)
Traumatiques	Par contact direct (herpès gladiatorum), brûlures, coupure
Chirurgicaux	Procédures neurochirurgicales, dentaires, et cosmétiques



Fig 4 : Herpès induit par l'exposition solaire.



Fig 5 : Herpès induit par une extraction dentaire.



Fig 6 : Herpès induit par une injection d'un produit de comblement de ride.

clovir (ACV, GSK) à raison de 5mg/kg/8 heures pendant 7 jours diminue de façon statistiquement significative certains aspects de la gingivostomatite herpétique incluant sa durée, sa sévérité et l'hyperthermie (17). Néanmoins, une gingivo-stomatite non compliquée chez un enfant par ailleurs sain, ne nécessite pas de traitement antiviral, et peut bénéficier de mesures symptomatiques par une hydratation adéquate, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et une désinfection locale plusieurs fois par jour (3). En revanche, l'enfant immunodéprimé doit recevoir un traitement antiviral intraveineux, à raison de 10 mg d'ACV, par kg toutes les 8 heures pendant au moins 10 jours. En l'absence de données dans la littérature, il est peu probable que le traitement d'une primo-infection par des substances antivirales, influence d'une quelconque façon la fréquence et la sévérité des récurrences.

RÉCURRENCES

Le traitement de l'herpès labial récidivant a fait l'objet de nombreuses études thérapeutiques évaluant différentes approches topiques ou systémiques. Les options thérapeutiques topiques antivirales, comme l'idoxuridine en solution (Virexan[®], 10% ou 40%, Will Pharma), l'ACV en crème (Zovirax[®], GSK, 5 x/jour pendant 5 jours), le penciclovir en crème (Vectavir[®], GSK, toutes les 2 heures pendant 5 jours), les anesthésiques locaux, les tensio-actifs, les désinfectants comme la povidone iodée (Iso-Bétadine, Meda), et autres, fournissent toutes un bénéfice thérapeutique sur la sévérité, la douleur et la durée de la récurrence tant qu'ils sont instaurés au plus tôt (3, 4). Jusqu'à présent, aucune étude en double insu, randomisée et contrôlée n'est disponible montrant la supériorité thérapeutique d'une molécule par rapport à une autre. Il faut notifier au patient que ces traitements sont symptomatiques, qu'ils ne guérissent pas l'infection latente et qu'ils ne réduisent pas le nombre et la sévérité des récurrences. Néanmoins, ces traitements donnent satisfaction dans la plupart des cas d'herpès labial récurrent sur le mode épisodique.

Il a été montré qu'un traitement oral par ACV (200 mg, 5x/jour pendant 5 jours) est efficace chez des patients souffrant de récurrences herpétiques sévères, tant que le traitement est initié aussitôt que possible (18). Un traitement prophylactique à long terme, également appelé traitement suppressif, par ACV (400-1000mg/jour) réduit le nombre et la sévérité des récurrences, mais n'affecte en rien le pronostic évolutif après l'arrêt du traitement (19). En pratique, il reste donc à bien considérer et évaluer la lourdeur d'un

traitement suppressif, ainsi que son coût et les problèmes d'observance au traitement. Le valaciclovir (VCV, Zelitrex[®], GSK, 2x500mg/jour pendant 5 jours) est efficace (20) et est le seul antiviral reconnu par la «Food and Drug Administration» (FDA) dans le traitement de l'herpès labial récidivant (21). Dans deux études contrôlées et en double insu, le VCV à long terme (500mg/jour pendant 4 mois) a montré que 60% des patients souffrant d'herpès labial récidivant n'ont pas présenté de récurrence contre 17% des patients dans le groupe placebo (22). En revanche, une dose unique de VCV (500, 1000, 2000mg) administrée pendant la phase des prodromes n'est pas apparue bénéfique dans une étude randomisée en double insu (23). L'expérience clinique indique aussi l'efficacité du FCV (Famvir[®], GSK, 125mg/jour pendant 3-5 jours) dans l'herpès labial récidivant sévère (3).

Quoiqu'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 suggéré leur utilité dans certains cas.

En résumé, la décision finale de traiter un herpès labial récidivant reste à déterminer de façon individuelle et repose sur l'évaluation des plaintes du patient et sur le fait qu'il présente et reconnaisse les prodromes, le nombre et la sévérité des épisodes, le rapport efficacité/coût, ainsi que sur la présence ou non d'une réponse thérapeutique favorable (3, 24). Le patient ne souffrant que d'un nombre réduit de récurrences bénéficie de façon satisfaisante d'un traitement auto-instauré. L'individu présentant de nombreuses récurrences invalidantes doit être guidé vers des traitements antiviraux de type suppressifs, ou vers des immunostimulations topiques ou systémiques. Une vaccination efficace afin d'éviter des récurrences herpétiques de la sphère oro-labiale n'existe pas à ce jour.

MESURES PRÉVENTIVES

Différentes mesures préventives peuvent être mises en oeuvre pour contrer l'herpès labial récidivant répondant à des stimulus internes ou externes :

1. Des récurrences d'herpès labial photo-induit peuvent être inhibées chez environ 90% des patients en associant une photoprotection externe (SPF>20) et un traitement antiviral prophylactique (ACV, 200-400mg/jour) à débiter 12 heures avant l'exposition solaire (25). Une photoprotection externe seule a également été montrée efficace, réduisant le nombre de récurrences herpétiques expérimentalement induites

par les ultraviolets de 71% dans le groupe traité par rapport à 3% dans le groupe placebo (26). Une étude pilote, portant sur 49 patients, a montré que l'utilisation combinée d'un traitement antiviral oral par FCV (500mg, 3x/jour pendant 5 jours) et d'un dermocorticoïde (Lidex gel, fluocinonide 0,05%), dans des récurrences herpétiques induites par les ultraviolets, semble agir favorablement sur la douleur et la taille des lésions par rapport aux patients recevant un traitement par FCV seul (27).

2. L'herpès labial récidivant peut également faire suite à des procédures dentaires. Les récurrences sont soit induites par le traumatisme labial ou par irritation nerveuse lors des anesthésies (Fig. 5). Une étude contre placebo évaluant l'utilisation préventive de VCV (2x2 le jour de l'intervention, suivi de 2x1 le jour suivant) a montré qu'il y a moins de récurrences cliniques (11,3 % vs 20,6%), moins de cultures positives pour l'HSV (1,6% vs 7,9%), et moins de sécrétions asymptomatiques (4% vs 7,9%) dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (28). Notre expérience montre aussi que des épisodes sévères liés aux interventions dentaires peuvent efficacement être évités en administrant 2 jours avant la visite un traitement antiviral oral (3).

3. Une intervention chirurgicale touchant la racine trigéménée ou d'autres procédures neurochirurgicales sont un facteur de risque pour induire des récurrences herpétiques, en particulier chez le patient connu pour présenter un herpès labial récidivant (29-32). Il n'existe actuellement pas d'études contrôlées sur l'efficacité prophylactique des antiviraux et les indications précises des médicaments dans ce genre de procédures.

4. Des patients recourant à des procédures dermo-cosmétiques du visage incluant des peelings chimiques moyens et profonds, des dermabrasions, des resurfaçages par laser, ou des comblements de rides (Fig. 6), sont également à risque de présenter des récurrences herpétiques, qui peuvent être très sévères et étendues. Chez des patients présentant ou non un herpès labial récidivant, il faudrait instaurer un traitement prophylactique par un antiviral oral (3, 33). Aussi bien le VCV (500mg, 2x/jour 1 jour avant l'intervention) (34, 35) que le FCV (250mg, 2x/jour 2 jours avant l'intervention et 125mg, 2x/jour, 2 jours avant l'intervention chez un patient présentant ou pas un herpès labial récidivant (36) ont montré une efficacité prophylactique dans des études contrôlées (3). Ces traitements doivent être poursuivis jusqu'à la réépithélialisation complète (en pratique 10-14 jours).

5. Chez le patient subissant une greffe d'organe, l'instauration d'un traitement antiviral prophylactique intraveineux ou oral fait partie des procédures standard (3, 37). Au sein de cette population, les réactivations herpétiques sont plus fréquentes et peuvent conduire à des infections systémiques, potentiellement fatales (37, 38). Aussi bien l'ACV, le FCV, et le VCV ont montré leur efficacité dans cette indication (39, 40).

BIBLIOGRAPHIE

1. Corey L.— First-episode, recurrent, and asymptomatic herpes simplex infections. *J Am Acad Dermatol*, 1988, **18**, 169-172.
2. Pereira FA.— Herpes simplex : Evolving concepts. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **35**, 503-520.
3. Nikkels AF, Piérard GE.— Treatment of mucocutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 475-487.
4. Nikkels AF, Piérard GE.— Approche factuelle du traitement de l'herpès génital. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 430-437.
5. Nahmias AJ, Lee FK, Bechman-Nahmias S.— Seroepidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis*, 1990, **69**, 19-36.
6. Schmidt OW, Fife KH, Corey L.— Reinfection is an uncommon occurrence in patients with symptomatic recurrent genital herpes. *J Infect Dis*, 1984, **149**, 645-646.
7. Lakeman AD, Nahmias AJ, Whitley RJ.— Analysis of DNA from recurrent genital herpes simplex virus isolated by restriction endonuclease digestion. *J Sex Transm Dis*, 1986, **13**, 61-66.
8. Petit L, Braham C, Nikkels AF, et al.— Comment je traite.... Un herpès labial récurrent ? *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 67-71.
9. Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, et al.— Comparative immunohistochemical study of herpes simplex and varicella zoster infections. *Virchows Arch A Pathol Anat*, 1993, **422**, 121-126.
10. Ship II, Brightman VJ, Laster LL.— The patient with recurrent aphthous ulcers and the patient with recurrent herpes labialis : a study of two population samples. *J Am Dental Assoc*, 1967, **75**, 645-654.
11. Friedman E, Katcher AH, Brightman VJ.— Incidence of recurrent herpes labialis and upper respiratory infection: a prospective study of the influence of biologic, social, and psychological predictors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1977, **43**, 873-878.
12. Ship II, Miller MF, Ram C.— A retrospective study of recurrent herpes labialis (RHL) in a professional population 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1977, **44**, 723-730.
13. Lekstrom-Himes JA, Pesnicak L, Straus SE.— The quantity of latent viral DNA correlates with the relative rates at which herpes simplex virus type I and II cause recurrent genital herpes outbreaks. *J Virol*, 1998, **72**, 2760-2764.

14. Satwell NM.— The probability of in vivo reactivation of herpes simplex virus type I increases with the number of latently infected neurons in the ganglia. *J Virol*, 1998, **72**, 6888-6892.
15. 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.
16. Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, et al.— Immunohistochemical identification of varicella zoster virus gene 63-encoded protein (IE63) and late (gE) protein on smears and cutaneous biopsies. *J Med Virol*, 1995, **47**, 342-347.
17. 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.
18. Ferniano F, Gombos F, Scully C.— Recurrent herpes labialis : efficacy of topical therapy compared with aciclovir. *Oral Dis*, 2001, **7**, 31-32.
19. Spruance SL.— Prophylactic chemotherapy with acyclovir for recurrent herpes simplex labialis. *J Med Virol*, 1993, **1**, 27-32.
20. Piérard GE, Nikkels AF.— Le valaciclovir (Zelitrex®). *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 553-555.
21. Wu JJ, Brentjens MH, Torres G, et al.— Valaciclovir in the treatment of herpes simplex, herpes zoster and other viral infections. *J Cutan Med Surg*, 2003, **7**, 372-378.
22. Baker D, Eisen D.— Valaciclovir for prevention of recurrent herpes labialis : 2 double-blind, placebo-controlled studies. *Cutis*, 2003, **71**, 239-242.
23. Chosidow O, Drouault Y, Garraffo R, Veysier P.— Valaciclovir as a single dose during prodrome herpes facialis : a pilot randomized double blind clinical trial. *Br J Dermatol*, 2003, **148**, 142-146.
24. Raborn GW, Grace MG.— Recurrent herpes simplex labialis : selected therapeutic options. *J Can Dent Assoc*, 2003, **69**, 498-503.
25. Spruance SL, Hamill ML, Hoge WS, et al.— Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers. *JAMA*, 1998, **260**, 1597-1599.
26. Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, et al.— Prevention of ultraviolet light induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet*, 1991, **338**, 419-422.
27. Spruance SL, McKeough MB.— Combination treatment with famciclovir and a topical corticosteroid gel versus famciclovir alone for experimental ultraviolet light induced herpes simplex labialis : a pilot study. *J Infect Dis*, 2000, **181**, 1906-1910.
28. 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.
29. Carton CA.— Effect of previously sensory loss on the appearance of herpes simplex following trigeminal sensory root section. *J Neurosurg*, 1953, **10**, 463-468.
30. Pazin GJ.— Herpes simplex esophagitis after trigeminal nevre surgery. *Gastroenterology*, 1978, **74**, 741-743.
31. Pazin GJ, Ho M, Jannetta PJ.— Reactivation of herpes simplex virus after decompression of the trigeminal nerve root. *J Infect Dis*, 1978, **138**, 405-409.
32. Nabors MW, Francis CK, Koblina AI.— Reactivation of herpesvirus in neurosurgical patients. *Neurosurgery*, 1986, **19**, 599-603.
33. Ratner D, Tse Y, Marchell N, et al.— Cutaneous laser resurfacing. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 365-389.
34. Gilbert S, McBurney E.— Use of valaciclovir for herpes simplex virus-1 (HSV-1) prophylaxis after laser resurfacing. A randomized clinical trial of dosing regimens. *Dermatol Surg*, 2000, **26**, 50-54.
35. Beeson WH, Rachel JD.— Valaciclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection or infection recurrence following laser skin resurfacing. *Dermatol Surg*, 2002, **28**, 331-336.
36. Wall SH, Ramey SJ, Wall F.— Famciclovir as antiviral prophylaxis in laser resurfacing procedures. *Plast Reconstr Surg*, 1999, **104**, 1103-1108.
37. Slifkin M, Doron S, Snyderman DR.— Viral prophylaxis in organ transplant recipients. *Drugs*, 2004, **64**, 2763-2792.
38. Nikkels AF, Delvenne P, Sadzot-Delvaux C, et al.— Distribution of varicella zoster virus and herpes simplex virus in disseminated fatal infections. *J Clin Pathol*, 1996, **49**, 243-248.
39. Liesveld JL, Abboud CN, Ifthikharuddin JJ, et al.— Oral valaciclovir versus intravenous acyclovir in preventing herpes simplex virus infections in autologous stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, **8**, 662-665.
40. Eisen D, Essell J, Broun ER, et al.— Clinical utility of oral valaciclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. *Bone Marrow Transplant*, 2003, **32**, 51-55.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
email : Gerald.Pierard@ulg.ac.be