

# INFECTION HSV-2 ET VIH : UN CERCLE VICIEUX

Nicolas Nagot

London School of Hygiene & Tropical Medicine (Londres)

## L'infection à *Herpes simplex virus* type 2 (HSV-2), responsable de l'herpès génital, fait un retour remarqué dans la lutte contre le VIH.

Au début des années 1990, plusieurs équipes avaient observé que les patients séropositifs traités au long cours par l'aciclovir avaient une survie prolongée<sup>1,2</sup>, sans pouvoir fournir d'explications puisque cette molécule n'est pas active pharmacologiquement contre le VIH. L'espoir suscité par ces études observationnelles a été largement tempéré par les essais cliniques randomisés qui ont suivis, montrant des résultats discordants en termes de survie chez les participants dont la majorité était en stade sida. Bien qu'une méta-analyse de ces essais ait conclu à un bénéfice très modéré de l'aciclovir<sup>3</sup>, cette approche a été totalement abandonnée lors de l'avènement de la trithérapie antirétrovirale. Cependant, les données épidémiologiques s'accumulaient, montrant que les personnes infectées par HSV-2 présentaient un risque environ trois fois plus élevé d'acquisition du VIH, après prise en compte des comportements sexuels dans l'analyse<sup>4</sup>. Parallèlement, des biologistes montraient que le VIH et le HSV-2 pouvaient cohabiter dans les mêmes cellules<sup>5</sup>, et que des protéines herpétiques étaient capables de renforcer la réplication du VIH<sup>6</sup>. A Seattle, le groupe de Larry Corey multipliait les études, montrant que les personnes coinfectées par HSV-2 et VIH avaient une charge virale plas-

matique VIH plus élevée que les personnes non infectées par l'herpès, qui diminuait pendant la prise d'aciclovir au sein d'une cohorte observationnelle<sup>7</sup>. Au niveau génital, les résultats de deux études africaines transversales montraient une corrélation entre la charge virale génitale des 2 virus lorsqu'ils étaient présents ensemble<sup>8,9</sup>. Ces éléments ont été développés par Philippe Mayaud et Laurent Belec dans le numéro spécial que *Transcriptases* consacrait à la Conférence de Durban en 2000. Enfin, l'herpès génital est devenu de loin la première cause d'ulcération génitale dans la plupart des continents, et plus particulièrement en Afrique : 79 % des ulcérations génitales sont dues à HSV-2 au Rwanda<sup>10</sup>, et 60 % au Malawi<sup>11</sup>.

## STRATÉGIE DE PRÉVENTION

Ce faisceau d'arguments a relancé l'intérêt pour l'herpès génital comme stratégie éventuelle de prévention primaire (acquisition) ou secondaire (transmission) du VIH. De nombreux essais ont été initiés dans les trois dernières années (cf. tableau 1), avec une évaluation de l'impact du traitement sur l'acquisition, la transmission (acquisition du VIH chez le partenaire d'un(e) participant(e) coinfecté(e) recevant l'intervention), ou des essais explicatifs sur les charges virales génitales et plasma-

tiques du VIH, dont l'objectif commun est de prouver le concept d'interaction entre HSV-2 et réplication du VIH.

Dans le but d'approfondir la discussion et d'élargir le champ d'expertise dans le domaine, l'ANRS a organisé un symposium satellite à la conférence IAS de Toronto sur le thème : « *Nouvelles perspectives sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH : de la recherche à l'action dans les pays du Sud* », consacré à la circoncision masculine et au HSV-2<sup>12</sup>. La première partie de ce séminaire avait pour but de présenter les résultats des premiers essais sur HSV-2 et VIH, financés par l'ANRS.

## INTERACTION

L'étude ANRS 1285 s'est déroulée au Burkina Faso<sup>13</sup>. Elle comportait deux essais similaires randomisés contrôlés par placebo visant à évaluer l'impact d'un traitement suppressif de l'herpès génital par valaciclovir 1 g/j pendant 3 mois sur le portage génital et la charge virale VIH-1. L'essai ANRS 1285a a enrôlé 136 femmes coinfectées par HSV-2 et VIH-1 ne nécessitant pas d'ARV selon les critères de l'OMS. Les femmes du groupe valaciclovir présentaient une fréquence de détection plus faible du portage génital en VIH-1 (OR = 0,47 ; P=0,003), avec une quantité secrétée également diminuée de 0,41 log copies/mL (P=0,003). De plus, la charge virale plasmatique était réduite de 0,58 log copies/mL parmi les femmes traitées par valaciclovir. Comme attendu, le traitement a été efficace sur l'herpès

**L'ESSAI 1285 A APPORTÉ LA PREUVE DE L'INTERACTION ENTRE HSV-2 ET VIH, OUVRANT UNE NOUVELLE VOIE DE CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION DU VIH**

génital avec une réduction substantielle du portage génital en HSV-2 et une réduction des ulcérations génitales (de 27,9 à 4,4 % ; P=0,002).

Globalement, le valaciclovir n'a pas entraîné de baisse significative de la réplication virale du VIH au niveau génital dans l'autre l'essai (1285b) <sup>14</sup>. Une suppression permanente de la charge virale plasmatique en réponse aux ARV était obtenue chez 83 % des participantes. Un impact sur la réplication génitale du VIH-1 similaire à celui observé dans l'essai 1285a était constaté lorsque l'analyse était restreinte aux femmes qui présentaient un portage génital VIH-1 détectable dans la phase d'observation pré-randomisation, représentant le groupe ayant le plus de chances de bénéficier de l'inter-

vention (les autres n'ayant plus de VIH-1 détectable au niveau génital par l'action des ARV). Chez les femmes pour lesquelles persistait une charge virale plasmatique détectable, cette dernière

était réduite de 0,41 log copies/mL, cependant de façon non significative (IC<sub>95%</sub> [-1,35 ; 0,53]). Cet essai a également montré pour la première fois que le valaciclovir permettait de réduire la fréquence et la quantité du portage génital HSV-2 chez les femmes sous ARV.

La seconde étude présentée lors de ce séminaire proposait une autre approche, centrée sur le traitement des ulcérations génitales (traitement épisodique). Cet essai s'est déroulé en Centrafrique et au Ghana et n'a pas montré d'impact du traitement par aciclovir 1,2 g/j pendant

5 jours sur le portage génital VIH-1 ou la charge virale plasmatique. Il a, en revanche, fourni des données essentielles sur l'intérêt de l'aciclovir dans le traitement syndromique

des ulcérations génitales en Afrique, avec une réduction significative du temps de cicatrisation des lésions. Il a également mis en lumière le point d'entrée que représentent les centres de traitement

des IST pour le dépistage, la prise en charge, et la prévention du VIH : près de 50 % des personnes consultant pour des ulcérations génitales étaient infectées par le VIH, à un stade avancé de la maladie.

L'essai 1285 a apporté la preuve de l'interaction entre HSV-2 et VIH, ouvrant une nouvelle voie de contrôle de la transmission du VIH. Si ces résultats sont encourageants, la traduction de l'impact virologique obtenu en terme de transmission reste inconnue, et seul l'essai en cours chez les couples sérodiscordants (« partners in prevention », tableau 1) fournira des éléments de réponse. De même, il est envisageable que la réduction soutenue de la charge virale plasmatique puisse entraîner un bénéfice individuel sur la maladie VIH, avec une décroissance plus faible des CD4. Des études complémentaires sont nécessaires pour répondre à ces questions.

Rupert Kaul a apporté de nouveaux arguments biologiques renforçant l'hypothèse d'une facilitation de l'acquisition du VIH <sup>15</sup> : dans leur cohorte de travailleuses du sexe à Nairobi, les femmes infectées

**PLUSIEURS INDICATIONS DU TRAITEMENT DE L'HERPÈS GÉNITAL PEUVENT ÊTRE ENVISAGÉES, NOTAMMENT LORS DE L'INSTAURATION D'UNE TRITHÉRAPIE**

**Tableau 1. Essais en cours concernant l'impact d'un traitement suppressif (aciclovir 800 mg/j) ou épisodique (aciclovir 1 200 mg/j 5j) anti-herpétique sur la prévention ou la transmission du VIH**

interventions	population d'étude	critère de jugement	sponsors
<b>traitement suppressif</b>			
<b>réduire la susceptibilité au VIH-1</b>			
Université de Washington, Seattle, USA	femmes africaines et hommes homosexuels (Amérique du Nord & latine) VIH négatifs, HSV-2 positifs	incidence du VIH	NIH, DAIDS
London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM)	travailleuses du sexe en Tanzanie	incidence VIH	Wellcome Trust
<b>réduire l'infectiosité du VIH</b>			
Université de Washington, Seattle, USA « Partners in Prevention »	couples sérodifférents (partenaire coinfected HIV/HSV-2 avec CD4 > 250/μL recevant l'intervention)	incidence du VIH chez les partenaires	Fondation Bill & Melinda Gates
<b>réduire la charge virale génitale</b>			
Reproductive Health & Research Unit (South Africa) & LSHTM	femmes coinfectedes VIH/HSV-2 avec CD4 > 300/μL, Afrique du Sud	fréquence et quantité de charge virale VIH génitale	Wellcome Trust
LSHTM	travailleuses du sexe en Tanzanie	fréquence et quantité de charge virale VIH génitale	Wellcome Trust
<b>traitement épisodique</b>			
CDC & LSHTM	hommes en Afrique du Sud	fréquence et quantité de charge virale VIH génitale	CDC
LSHTM & University of Chapell Hill (USA) & Lighthouse (Malawi)	hommes au Malawi non éligibles aux ARV	fréquence et quantité de charge virale VIH génitale	CDC

par HSV-2 sur un diagnostic sérologique présentait 10 fois plus de cellules dendritiques DC-SIGN positives, fortement impliquées dans le transport du VIH depuis les sites muqueux aux tissus lymphatiques.

## QUELLES INDICATIONS ?

Le traitement suppressif par aciclovir ou valaciclovir (pro-drogue de l'aciclovir, permettant une seule prise par jour, mais d'un coût plus élevé) est remarquablement bien toléré, sans contrôle ou surveillance biologique nécessaire. Le coût du traitement suppressif est actuellement de 10 euros par mois au Burkina Faso. Toutefois, il serait susceptible de diminuer grâce à des actions de lobbying si des indications concernant la prise en charge des personnes infectées par le VIH, la prévention du VIH, et/ou la prise en charge des ulcérations génitales, devaient être promulguées.

Si les résultats des essais cliniques en cours confirment les résultats de l'essai du Burkina Faso, une stratégie de contrôle de l'infection HSV-2 par traitement suppressif permettrait à la fois de réduire la transmission du VIH (acquisition ou prévention secondaire), de ralentir la progression de la maladie VIH (et ainsi retarder le moment de la mise sous ARV), mais également de diminuer l'incidence des récurrences d'herpès génital, voire de sa transmission à des partenaires non infectés (démontrée chez les personnes non infectées par le VIH) **16**. Par ailleurs, un éventuel effet préventif sur d'autres virus de la même famille tel celui du zona ou le CMV devrait être recherché, bien que les doses d'aciclovir utilisées pour le traitement suppressif de l'herpès génital soient nettement inférieures à celles recommandées pour la prophylaxie secondaire du CMV.

La définition de la place du traitement suppressif de l'herpès génital chez les personnes traitées par ARV requiert des études complémentaires. Plusieurs indications peuvent être envisagées, notamment lors de l'instauration d'une trithérapie afin de retarder le moment de passage à une seconde ligne de traite-

ment. Dans l'attente des résultats des essais en cours, plusieurs modélisations ont été présentées à la Conférence, avec différents scénarios d'efficacité de la stratégie anti-herpétique sur la transmission du VIH. Une approche 'minimaliste' centrée sur les travailleuses du sexe et leurs clients permettrait de réduire l'incidence du VIH de 14 à 18 % **17**. Si un vaccin HSV-2 efficace était disponible, il pourrait entraîner une réduction de 18 à 25 % de l'incidence du VIH **18**.

La lutte contre le VIH est en passe de se doter d'un nouvel outil de prévention. Actuellement, la question n'est plus de savoir si cette stratégie sera efficace, mais de quantifier son efficacité afin de définir les interventions et d'identifier les groupes cibles. Le contrôle de l'herpès génital a fait l'objet de débats lors de 2 réunions d'experts de l'OMS pour la prévention liée aux IST (Genève, juillet 2006), et la prise en charge des personnes infectées par le VIH (Montreux, juin 2006). Des recommandations seront formulées, afin de sensibiliser les pays à ressources limitées (et par extension les populations) à l'herpès génital, et se préparer à intégrer ces interventions dans leurs programmes de lutte contre le VIH.

1 - Stein D.S. et al., « The effect of the interaction of acyclovir with zidovudine on progression to AIDS and survival. Analysis of data in the Multicenter AIDS Cohort Study », *Ann Intern Med*, 1994, 121(2), 100-8

2 - Polis M.A. et al., « Increased survival of a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis who received sodium phosphonoformate (foscarnet) », *Am J Med*, 1993, 94(2), 175-80

3 - Ioannidis J.P. et al., « Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data », *J Infect Dis* 1998, 178(2), 349-59

4 - Freeman E.E. et al., « Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies », *Aids*, 2006, 20(1), 73-83

5 - Heng M.C. et al., « Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1 », *Lancet*, 1994, 343(8892), 255-8

6 - Mosca J.D. et al., « Activation of human immunodeficiency virus by herpesvirus infection: identification of a region within the long terminal repeat that responds to a trans-acting factor encoded by herpes simplex virus 1 », *PNAS*, 1987, 84(21), 7408-12

7 - Schacker T. et al., « Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression », *J Infect Dis*, 2002, 186(12), 1718-25

8 - McClelland R.S. et al., « Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1 », *Aids*, 2002, 16(18), 2425-30

9 - Mbopi-Keou F.X. et al., « Interactions between herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 infection in African women: opportunities for intervention », *J Infect Dis*, 2000, 182(4), 1090-6

10 - Homawoo B. et al., « HSV-2 HIV co-infection within HIV discordant couples in Kigali », *TUPE0284*

11 - Phiris B. et al., « Aetiological pattern of genital ulcer disease (GUD) in Malawi and associations between herpes simplex virus (HSV) and HIV-1: time for addition of episodic treatment for genital herpes? », *TUPE0407*

12 - ANRS, Satellite « New perspectives in HIV prevention: From research to action in developing countries », *TUSA22*

13 - Mayaud P. et al., « Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) suppressive therapy to reduce genital and plasma HIV-1 RNA: overview of ANRS 1285 trials, potential mechanisms and future interventions », *TUAC0501*

14 - Nagot N. et al., « Impact of valaciclovir on genital and plasma HIV-1 RNA: a randomised controlled trial among women taking HAART (ANRS 1285b) », *TUPE0402*

15 - Rebbapragada A. et al., « Potential mucosal immune mechanisms for increased HIV susceptibility in women infected by Herpes simplex type 2 », *WEAA0304*

16 - Corey L. et al., « Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes », *NEJM*, 2004, 350(1), 11-20

17 - Freeman E. et al., « Four cities modelling: population-level effect of HSV-2 therapy on HIV incidence in sub-Saharan Africa », *TUPE0403*

18 - Freeman E.E. et al., « Four cities modelling: #5 simulated effect of HSV-2 prophylactic vaccines on population-level HIV incidence in sub-Saharan Africa », *TUPE0414*