

Typologie du virus herpès

Chez les personnes immunocompétentes, l'herpès est une infection virale généralement asymptomatique ou bénigne. Chez les autres, les récurrences sont d'autant plus fréquentes et la symptomatologie prononcée que leur système immunitaire est déficient, avec, dans certains cas, le développement de cancers . Ce virus représente donc une source de complications sérieuses pour les personnes atteintes par le VIH.

Il existe huit types de virus herpès humains (HHV pour *herpes human virus*, classés de HHV-1 à HHV-8). L'homme en est le seul réservoir.

Ces virus à ADN sont extrêmement répandus, car leurs modes de transmission sont nombreux : contact direct avec des lésions herpétiques ou des sécrétions contaminées (salive, sécrétions nasales, larmes), rapport sexuel non protégé, transfusion de produits sanguins, greffe d'organes ou de tissus infectés et transmission de la mère à l'enfant.

Si les cellules cibles et les symptômes diffèrent selon le HHV impliqué, le cycle de réplication reste identique. L'infection initiale ou primo-infection survient souvent dès l'enfance. Elle est suivie d'une phase de latence pouvant être entrecoupée d'infections secondaires, appelées « récurrences herpétiques » quand elles sont symptomatiques. L'infection latente, spécifique aux herpès, leur permet de s'installer définitivement dans l'organisme. Ils se tapissent dans des sanctuaires propres à chaque type viral où ils sont indétectables et non infectieux. Le HHV échappe ainsi au système immunitaire et aux traitements antiviraux. Il peut occasionnellement et pour des raisons encore méconnues reprendre son activité répliquative. Au cours de ces infections secondaires, les risques de transmission sont très élevés, surtout en cas de réactivation silencieuse.

HHV-1, HHV-2 et HHV-3. Les *Herpes simplex* HSV-1 et HSV-2 sont respectivement responsables des herpès labial et génital. Les pratiques sexuelles impliquant des muqueuses font que de plus en plus fréquemment ces deux virus causent des ulcérations orales et génitales.

Les petites vésicules (« boutons de fièvre » pour l'herpès labial) symptomatiques des *Herpes simplex* émergent toujours du site de l'infection primaire avant de toucher les cellules voisines. Elles évoluent vers une ulcération douloureuse au niveau buccal, génital ou oculaire. Chez les personnes immunodéprimées, les HSV induisent des ulcérations particulièrement fréquentes, étendues et parfois nécrosantes. Si aucune interaction n'a encore été établie entre le VIH et le HSV-1, il est admis que la coïnfection au HSV-2 favorise la multiplication croisée des deux virus (lire p. 29).

HHV-3 ou VZV est le virus de la varicelle et du zona. La première, maladie bénigne de l'enfance, est symptomatique de la primo-infection. Le second, observé essentiellement chez l'adulte de plus de 50 ans et les personnes immunodéprimées, correspond à une phase de réactivation de la varicelle. Accompagné de douleurs nerveuses violentes et persistantes, le zona se manifeste par une poussée de vésicules, dont la localisation classique est en demi-ceinture (généralement au niveau du thorax) et une diminution locale de la sensibilité cutanée. En cas d'immunodépression, les réactions les plus sévères, qui sont considérées comme un cofacteur du VIH/sida, entraînent un zona généralisé. Cette forme grave, caractérisée par la dissémination de vésicules sur tout le corps, peut être accompagnée de complications, notamment d'ordre hépatique et pulmonaire.

HHV-4, HHV-8. La mononucléose infectieuse est la manifestation clinique, généralement bénigne, de la primo-infection du HHV-4, aussi appelée virus d'Epstein Barr (EBV). Ce dernier peut engendrer des pathologies tumorales, en particulier le cancer du nasopharynx (restreint aux populations de Chine et d'Afrique du Nord) et des syndromes lymphoprolifératifs.

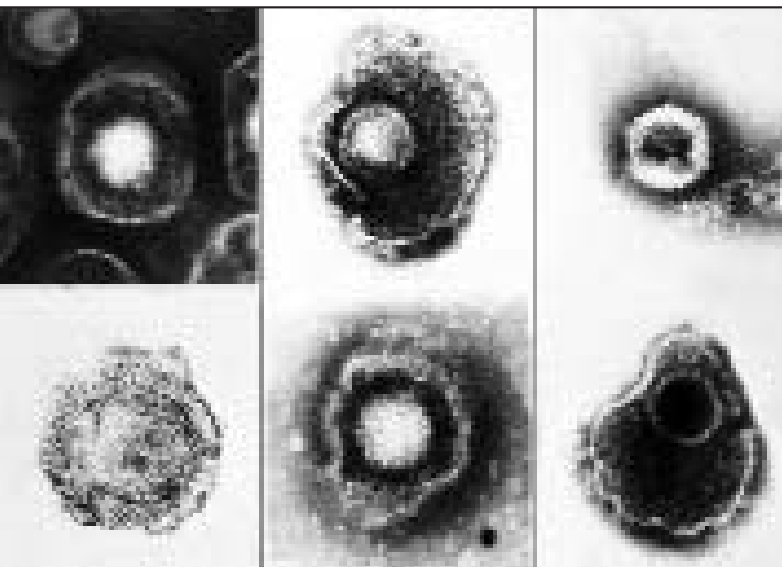
CONTACTS

Jérôme Le Goff

hôpital européen Georges-Pompidou
unité de virologie
20, rue Leblanc – 75015 Paris
jerome.le-goff@egp.aphp.fr

Florence Morfin

Hospices civils de Lyon
8, avenue Rockefeller
69373 Lyon Cedex 08
+33 (0)4 78 77 70 26
fmorfin@sante.univ-lyon1.fr



© CDC

En cas de coïnfection avec le VIH, l'EBV peut être à l'origine d'une leucoplasie chevelue (excroissances blanches striées sur le bord de la langue) et est également associé à un risque plus élevé d'apparition de certains cancers comme le lymphome de Burkitt (tumeur de la mâchoire).

Le sarcome de Kaposi (tumeurs cutanées avec apparition de plaques rougeâtres) est lié à l'infection par le HHV-8. Ce sarcome, qui marque le passage au stade sida, est très

fréquent chez les personnes séropositives, particulièrement chez celles coïnfectées au HHV-8. Ce qui explique sa fréquence en Afrique subsaharienne où sévit de manière endémique ce type d'herpès.

HHV-5, HHV-6, HHV-7. Ces trois virus ont pour cibles certaines cellules du système immunitaire, les cellules épithéliales et les cellules nerveuses. HHV-5 ou cytomégalo-virus (CMV) est connu pour être une maladie opportuniste majeure du sida. Il est notamment à l'origine de la rétinite à CMV, d'encéphalites et d'atteintes du système digestif. HHV-6, très proche du CMV, provoque des infections notoires telles pneumopathies et hépatites aiguës.

Le virus HHV-7, auquel aucune pathologie n'est associée, intéresse particulièrement les chercheurs, car il a pour cible, comme le VIH, les cellules immunitaires CD4. Ce qui pourrait en faire un compétiteur bloquant leur infection face à ce dernier.

Plusieurs traitements sont actuellement disponibles contre les virus herpès, excepté pour le HHV-4 contre lequel aucune molécule n'existe sur le marché.

HSV-2 et VIH, une coïnfection préoccupante

Le virus Herpes simplex de type 2 (HSV-2) est la cause principale des ulcérations génitales dans le monde. Arrêt sur cette infection sexuellement transmissible dont les rapports avec le VIH intéressent vivement les chercheurs.

Depuis quelques années, la prévalence du HSV-2 est en hausse constante. Jusqu'alors limité à des groupes à risque – individus ayant des partenaires multiples ou personnes prostituées –, l'herpès génital concerne désormais tout le monde. Deux facteurs participent à la propagation de l'épidémie : d'une part, dans 90 % des cas, la transmission a lieu lors d'un épisode de récurrence asymptomatique ; d'autre part, la plupart des personnes infectées ignorent qu'elles le sont. Une diffusion qui n'est pas sans rappeler celle du VIH, à ceci près que la réplication de l'herpès n'est pas permanente, l'infection évoluant entre latence et phases de réactivation symptomatiques ou non.

Réciprocité avérée. Si les dangers associés à cette augmentation de prévalence passent relativement inaperçus auprès du grand public, ils n'en suscitent pas moins l'inquiétude des experts. « De nombreuses études ont en effet montré les liens étroits entre les épidémies de HSV-2 et de

VIH. Dans les pays à forte endémie d'herpès, comme ceux du continent africain, 30 % à 50 % des nouveaux cas de VIH sont attribuables à l'herpès génital de type 2 », souligne Jérôme Le Goff, virologue à l'hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Le risque d'être contaminé par le VIH pour une personne infectée¹ par l'herpès serait ainsi multiplié par deux ou trois. Les lésions et la réaction inflammatoire provoquées par l'infection à HSV facilitent en effet la transmission du VIH par les muqueuses.

De même, il se pourrait qu'une personne coïnfectée par le VIH et le HSV-2 présente un risque de transmission plus élevé que si elle était séronégative au HSV-2. Plusieurs études ont montré que lors des réactivations génitales herpétiques, symptomatiques ou non, le VIH était plus réguliè-

¹ « Infectée » implique dans ce contexte précis que la personne réactive l'herpès, cliniquement ou de manière asymptomatique.

rement détecté dans les sécrétions génitales. La charge virale génitale du VIH est aussi plus élevée, ce qui représente, en soi, un facteur de risque de transmission. Selon certains travaux, les réactivations herpétiques ont un réel impact sur la charge virale VIH plasmatique. Si ces données doivent encore être confirmées, la synergie entre les deux virus ne fait plus aucun doute. « *Négliger l'herpès représente donc un risque majeur dans la gestion de l'épidémie de VIH* », poursuit Jérôme Le Goff.

Par ailleurs, chez les personnes coïnfectées, l'état d'immunodéficience engendré par le VIH rend les réactivations de l'herpès beaucoup plus fréquentes. Quand elles sont symptomatiques, ces dernières se manifestent par des lésions plus étendues, nombreuses et persistantes. Les résistances aux traitements antiherpétiques sont aussi plus courantes. En outre, ces personnes sécrètent plus souvent de l'herpès que les séronégatifs au VIH. Intégrer ces données dans les stratégies de contrôle de l'épidémie de VIH est d'autant plus primordial qu'au moins 50 % des personnes touchées par le VIH le sont aussi par le HSV-2. Cette fréquence peut même atteindre 80 %, voire 90 %, dans certains pays d'Afrique où la prévalence des deux infections est particulièrement élevée.

Intérêt de la recherche. Mieux comprendre comment ces deux infections virales s'entretiennent mutuellement et quels moyens d'action sont envisageables afin de les enrayer est l'objet de travaux en recherches fondamentale et clinique. En particulier, deux essais ANRS menés au Ghana et en Centrafrique (ANRS 1212), et au Burkina Faso (ANRS 1285) évaluent l'impact de traitements herpétiques sur la charge virale VIH génitale ou plasmatique. Dans le premier cas, des personnes souffrant d'ulcérations génitales ont reçu un traitement court (cinq jours) ; dans le second, des patients séropositifs au VIH et HSV-2 un traitement herpétique suppressif long (trois mois).

« *Les résultats de l'essai ANRS 1212 confirment qu'en présence d'ulcérations herpétiques la charge virale génitale VIH est multipliée par 100 alors que la charge virale plasmatique a triplé. Le traitement antiherpétique court administré assez tardivement par rapport à la survenue des lésions semble insuffisant pour diminuer la charge virale VIH génitale. Il offre cependant une réduction significative du temps de cicatrisation des lésions. Les résultats de l'essai ANRS 1285 ont montré qu'un traitement par valaciclovir pendant trois mois chez des personnes coïnfectées et ne nécessitant pas de traitement antirétroviral pour l'infection au VIH permettait de réduire la charge virale plasmatique et génitale de manière pro-*

GLOSSAIRE

Prodrogue

Médicament précurseur du produit actif qui nécessite une transformation dans l'organisme afin d'accomplir son rôle thérapeutique.

Biodisponibilité

Terme utilisé en pharmacologie afin de décrire la proportion d'une substance qui agira effectivement dans l'organisme par rapport à la quantité absorbée. La vitesse et le taux d'absorption d'une molécule conditionnent sa disponibilité et donc son efficacité au niveau du ou des organes cibles.

bante », explique Jérôme Le Goff. Ces données encourageantes pour ce qui est d'empêcher la transmissibilité du VIH sont encore préliminaires, mais elles soulignent l'intérêt de contrôler l'infection par le HSV-2.

De nombreuses questions restent sans réponse quant aux liens entre le VIH et le HSV-2. La prévention des réactivations de l'herpès par l'aciclovir permettrait-elle de réduire le risque de transmission du VIH ? Faut-il proposer un traitement antiherpétique aux personnes séropositives au VIH ? Un tel traitement chez des patients coïnfectés peut-il avoir un intérêt dans l'histoire de l'infection au VIH ?

Nécessité de la prévention. Le problème causé par cette coïnfection concerne en réalité toutes les infections sexuellement transmissibles et souligne la nécessité d'une surveillance accrue. Connaître son statut sérologique au HSV-2 est une première étape. Le diagnostic systématique n'est pour autant envisagé ni en France ni dans les pays où le HSV-2 est endémique et la prévalence du VIH élevée. Il n'en reste pas moins essentiel d'informer les personnes séropositives au VIH du risque accru en cas de coïnfection, de leur proposer un diagnostic d'infection herpétique et leur rappeler les moyens de protection lors des rapports sexuels. Sont également concernées par ce diagnostic les femmes enceintes, séropositives au VIH et sans antécédents connus d'herpès génital. Ce qui contribuerait à prévenir les cas d'herpès néonatal. « *La connaissance du statut sérologique permettrait aussi de dispenser aux personnes touchées par le HSV-2 une information précise sur l'infection et les symptômes caractéristiques et atypiques liés aux réactivations*, conclut Jérôme Le Goff. *La mise en route d'un traitement serait facilitée. L'accent doit être mis sur la prévention, la communication autour de l'herpès et l'éducation des personnes infectées.* »

Herpes simplex fait de la résistance

Maître de conférence à l'université Claude-Bernard-Lyon-1 et praticienne attachée aux Hospices civils de Lyon, Florence Morfin a étudié la question des traitements antiherpétiques et analysé les cas de résistances aux antiviraux chez les patients immunodéprimés. Interview.

L'aciclovir est-il le seul médicament disponible pour traiter les Herpes simplex ?

L'aciclovir et sa prodogue, le valaciclovir, sont les plus importants. La molécule a l'avantage d'être très active et peu toxique. Il existe cependant des molécules de recours, comme le foscarnet et le cidofovir. Elles sont tout aussi actives, mais présentent l'inconvénient d'être beaucoup plus toxiques et donc de générer de nombreux effets indésirables, notamment chez les personnes ayant des problèmes rénaux. De fait, ces médicaments ne sont donc prescrits qu'en second recours.

À partir de quand décide-t-on de traiter ?

Cela dépend essentiellement de l'état clinique du patient, de l'avancée de l'infection herpétique et de l'évolution des lésions. Habituellement, une personne immunocompétente guérit sans traitement antiviral. Si un herpès génital est vraiment important ou a des récurrences trop fréquentes, un traitement peut être préconisé. En cas d'immunodépression, le système immunitaire étant moins efficace, les patients ne sont généralement pas en mesure de se défendre seuls contre l'infection. Un traitement antiviral est alors nécessaire. Le valaciclovir ayant une meilleure biodisponibilité par voie orale, il peut être administré de cette manière, bien que pour ces personnes le traitement par voie injectable – l'aciclovir – soit le plus commun.

Sur quoi agit le traitement ?

La molécule n'agit que lorsque les virus se multiplient et pendant le temps de l'infection. Il diminue alors la durée des lésions. Si elles sont toujours évolutives, le traitement réduira aussi l'ampleur de l'infection.

Quel pourcentage de personnes infectées par les Herpes simplex développent une résistance à l'aciclovir ?

Chez les immunocompétents, moins de 1 % sont concernés, et cette résistance n'a pas d'incidence clinique. Le patient ayant un système immunitaire performant guérira quand même de son infection. En revanche, ce pourcentage est multiplié par 5 chez les immunodéprimés, tous types confondus (séropositifs, greffés). Si ceux ayant subi une greffe de moelle sont les plus vulnérables, 3 % à 5 % des patients coinfectés par le VIH développent des résistances à l'aciclovir.

Quels facteurs favorisent l'apparition de résistances au traitement ?

Il en existe deux : l'immunodépression et le fait d'avoir déjà été traité par un antiviral.

Quelle est l'origine de ces résistances ?

Ce sont les mêmes mécanismes que dans le cas d'une infection par le VIH. Chez une personne bénéficiant d'un traitement antiherpétique, mais pas pris de façon optimale (observance ou dosage), le virus continuera à se multiplier. En se répliquant, le virus de l'herpès, comme le VIH, fera des erreurs qui conduiront à l'émergence de mutations de résistance à l'aciclovir. Progressivement, les virus mutés résistants deviendront majoritaires et le traitement antiviral ne sera dès lors plus efficace.

Quelles sont les conséquences pour les personnes infectées et quelles sont les solutions possibles ?

Leurs infections peuvent durer plus longtemps, devenir chroniques et donc beaucoup plus pénibles. La morbidité augmentera, notamment dans le cas de l'herpès génito-anal. On donne alors à ces patients résistants du foscarnet et du cidofovir, molécules actives sur les virus résistants à l'aciclovir. Elles peuvent être administrées en traitement général ou local en cas de contre-indication pour un problème rénal ou autre. Si l'on arrive à stopper l'infection résistante à l'aciclovir, dans 99 % des cas, à la récurrence suivante, l'herpès sera de nouveau sensible au traitement.

Que faut-il préconiser pour ces personnes à risque ?

Une attention particulière doit être portée aux posologies utilisées. Il est primordial que le patient comprenne qu'il doit être observant et prendre son traitement antiherpétique aussi sérieusement que celui contre le VIH.

Quel est l'enjeu aujourd'hui ?

Actuellement, il faut 7 à 10 jours pour savoir si un virus est résistant. Notre laboratoire expérimente une technique génétique afin de détecter les mutations des virus *Herpes simplex* induisant une résistance à l'aciclovir directement sur les prélèvements. Ce système, similaire à celui utilisé pour le VIH, permettrait d'avoir une fiabilité de 80 % à 90 % dans un délai de 24 à 48 heures. Cette réaction plus rapide améliorerait de manière significative le quotidien des patients.