

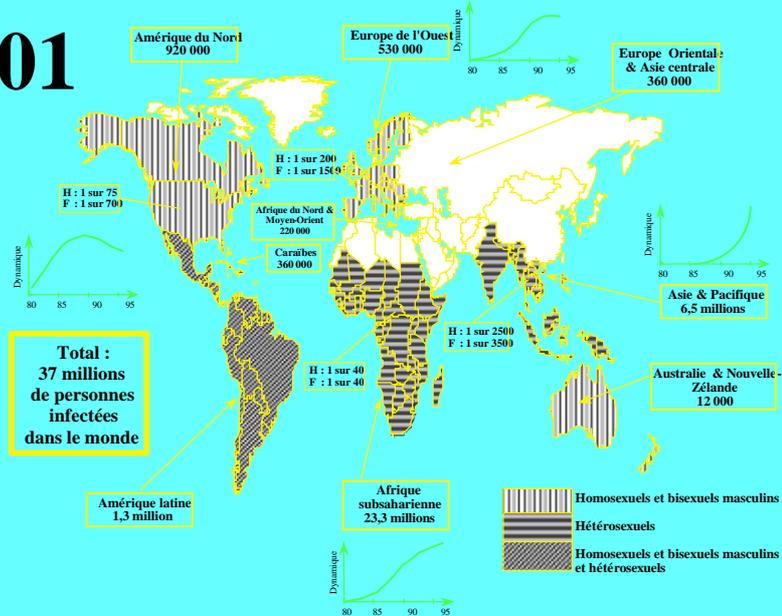
**6^{es} Journées Nationales d'Infectiologie
Nice, 8-10 Juin 2005**

Interactions VIH et Herpès

Pr Laurent Bélec
& Dr Jean-Elie Malkin
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Institut Pasteur



2001



➔ Transmission hétérosexuelle prédominante dans le monde

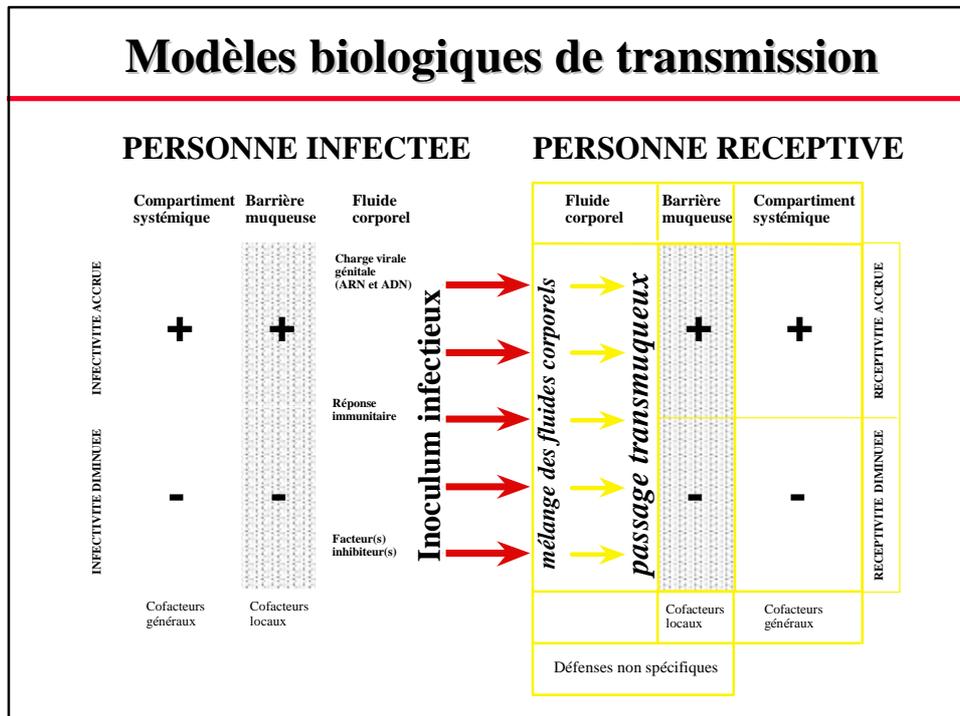
**→ Environ 14 000 nouveaux cas
d'infection
à VIH par jour en 2005**

- **Plus de 95% des cas dans les pays à revenu faible et moyen**
- **Près de 2 000 cas chez les enfants de moins de 15 ans**
- **Environ 12 000 cas chez l'adulte (15–49 ans), dont:**
 - **Près de 50% chez les femmes**
 - **50% environ chez les 15–24 ans**

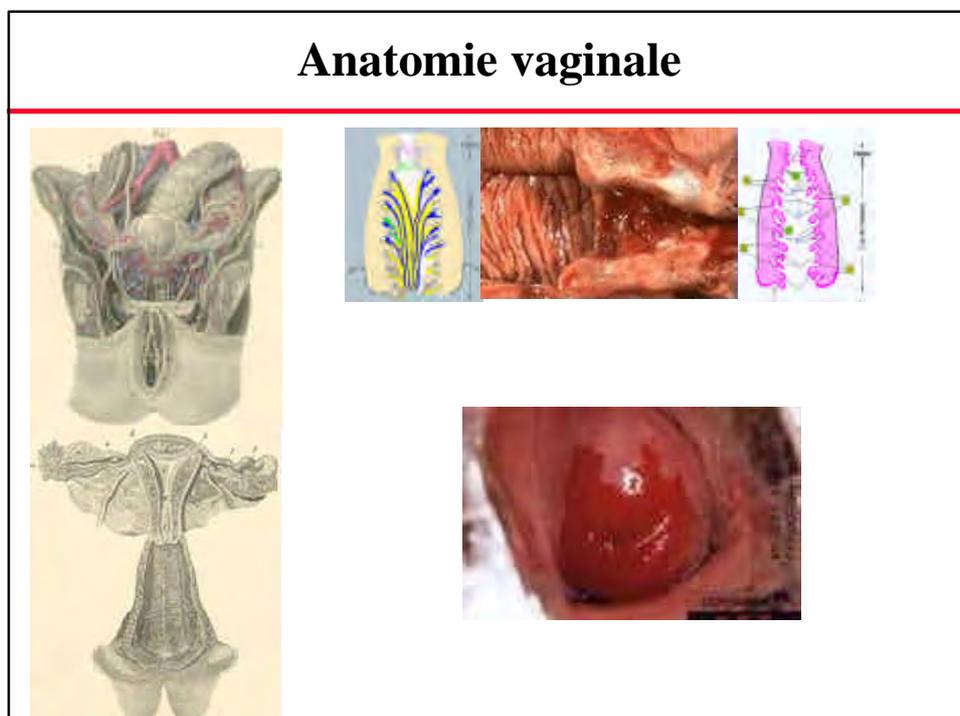
Acquisition hétérosexuelle du VIH chez la femme exposée

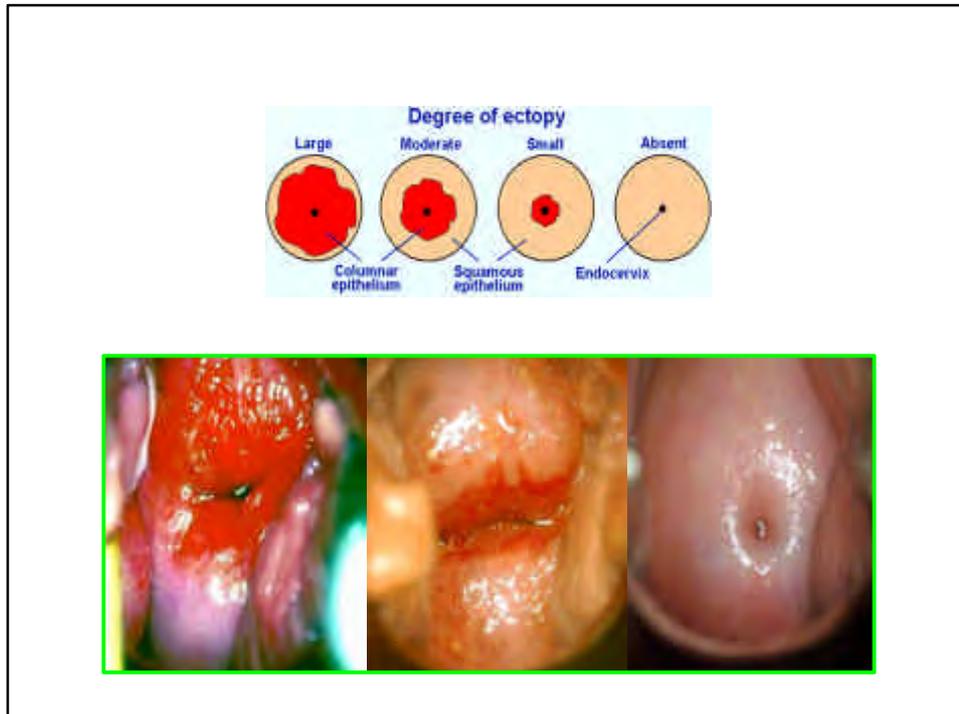
- **Premier mode de transmission du VIH**
 - **Dans le monde et en France**
 - **1 femme infectée toutes les 8 secondes**
- **Vulnérabilité biologique**
- **Absence de moyen prophylactique efficace (hors barrière physique)**

Modèles biologiques de transmission



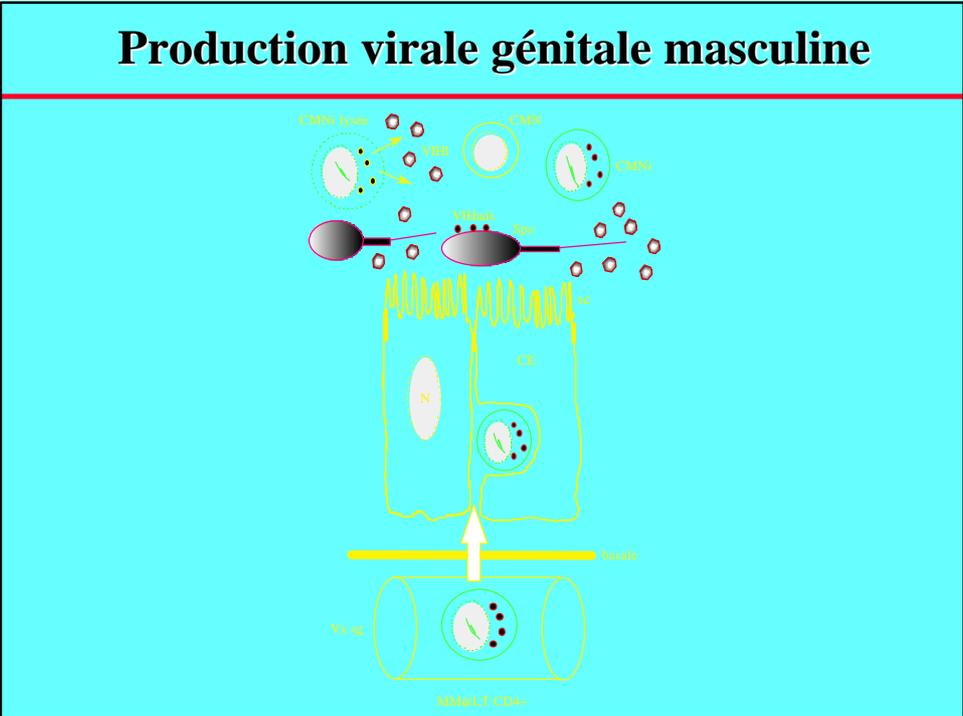
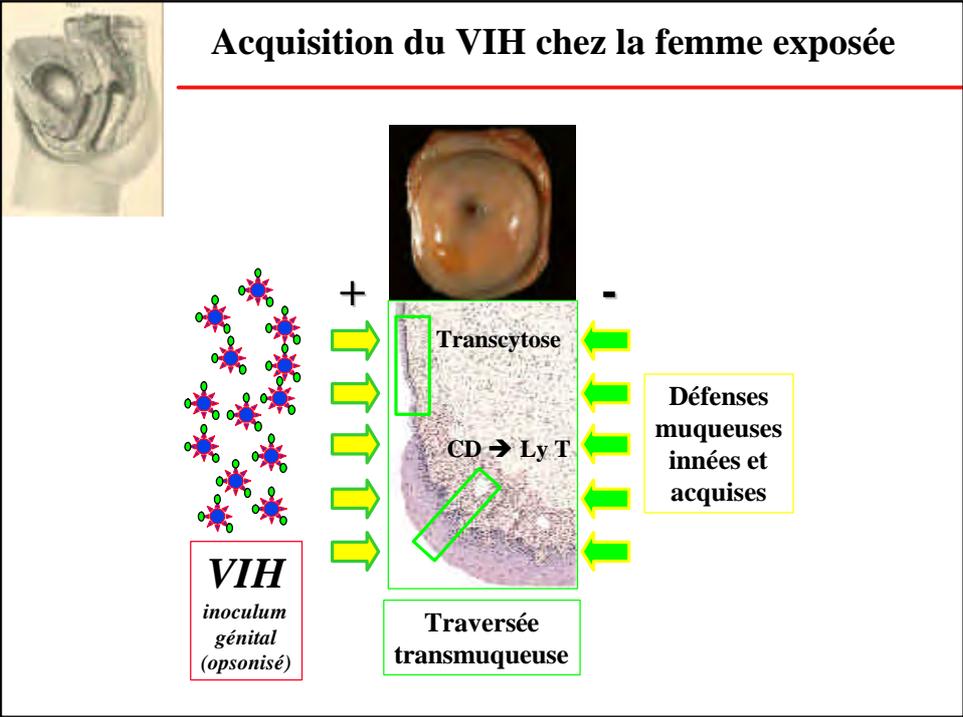
Anatomie vaginale





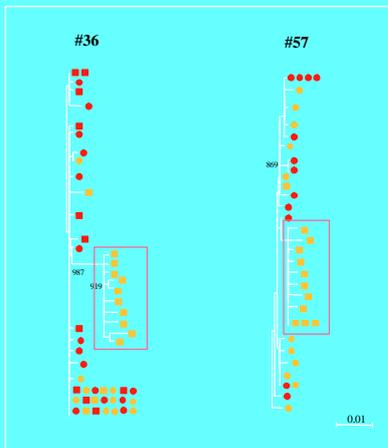
Fonctions d'échange et défenses muqueuses

- Muqueuses génitales féminines
 - Fonctions d'échange de gamètes (reproduction)
 - Risque infectieux (porte d'entrée potentielle)
- Défenses génitales féminines
 - Efficacité +++ :
 - Pour le contrôle de la **flore commensale**
 - Contre le risque infectieux **communautaire** (*portage infectieux du sperme*)
 - Contre le risque infectieux associé aux **MST**
 - Mais sans léser les spermatozoïdes +++
 - Mais sans induire de réaction immunitaire contre les spermatozoïdes (=exo-antigènes) +++

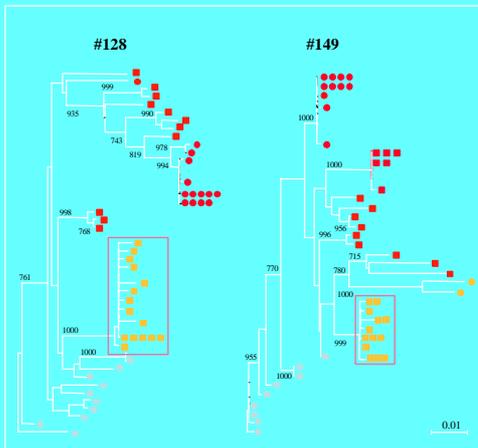


Sélection et archivage génital précoce du VIH

Primo-infection



Infection chronique

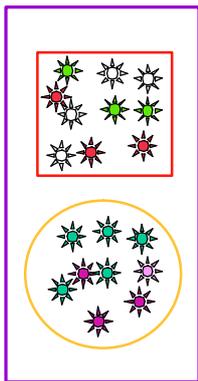


Hypothèse : Archivage précoce de variants séminaux, sélectionnés et génétiquement restrictifs

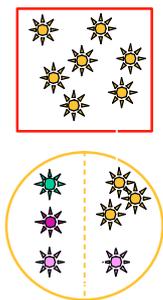
■ ADN PBMC ■ ADN cervicovaginal
● ARN plasma ● ARN cervicovaginal

Compartmentalisation génitale du VIH

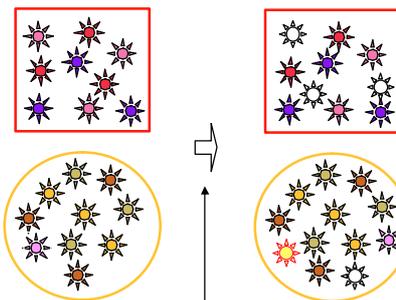
Partenaire - index



Femme en phase d'invasion



Femme infectée

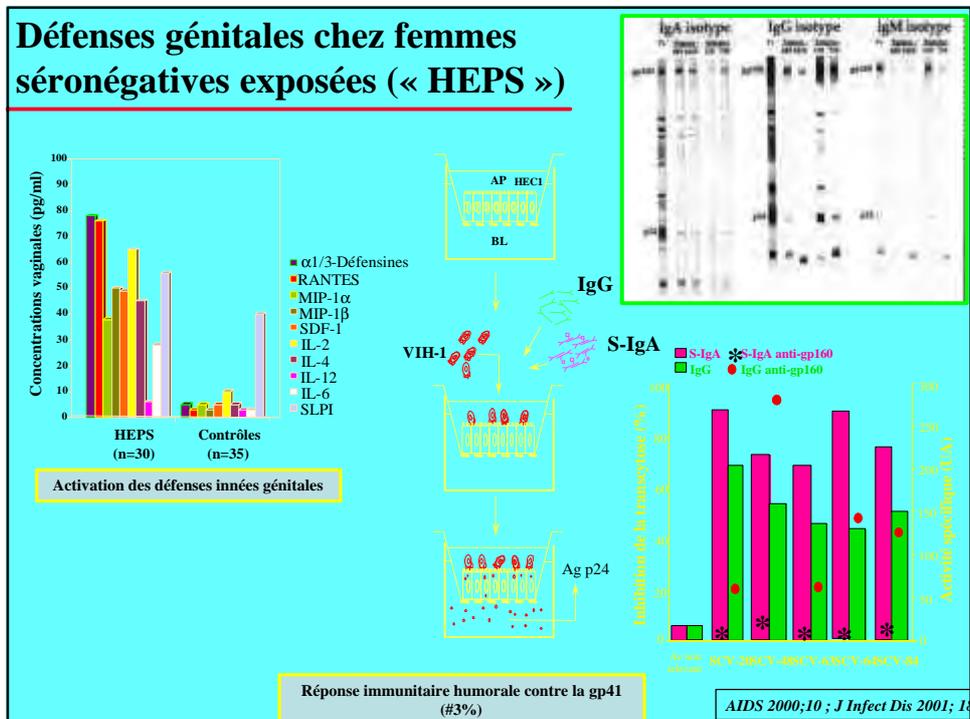
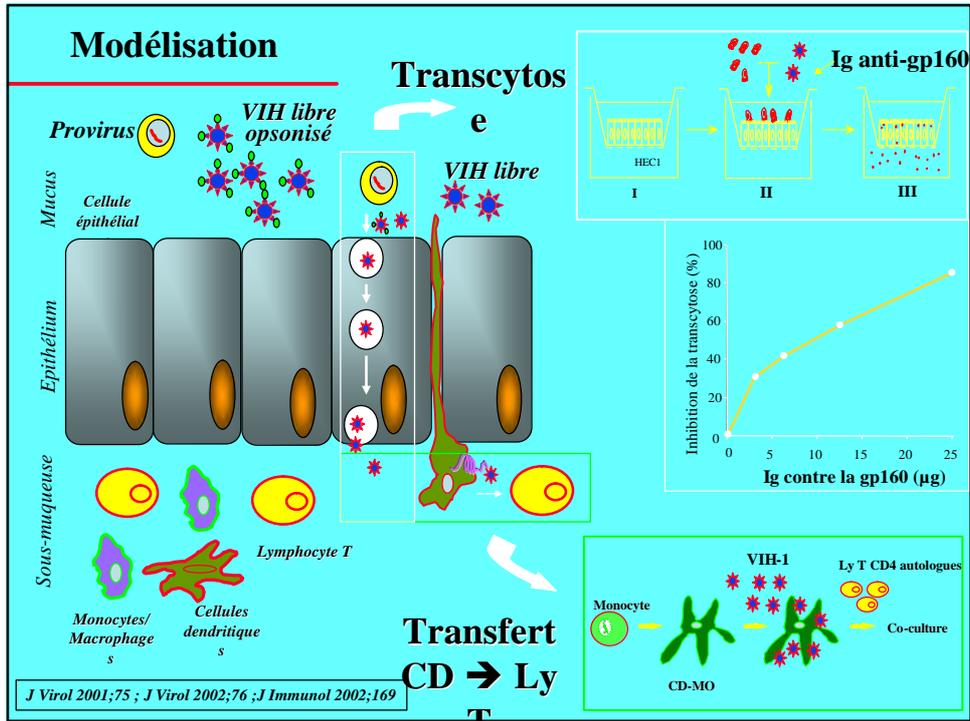


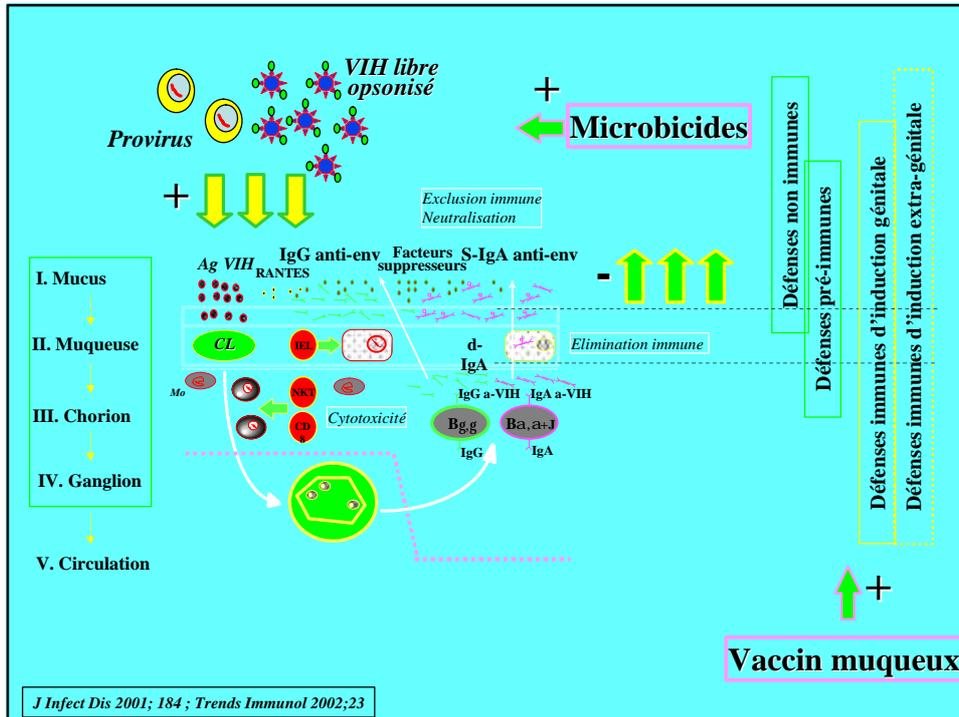
Compartmentalisation « tissulaire »

Pressions de sélection immunitaires systémiques et muqueuses

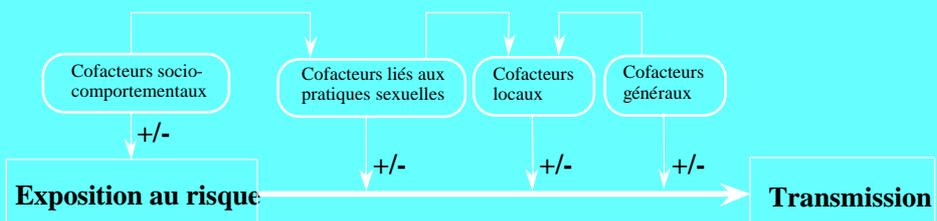
Pression de sélection antirétrovirale
Cofacteurs génétiques

Evolution temporelle →

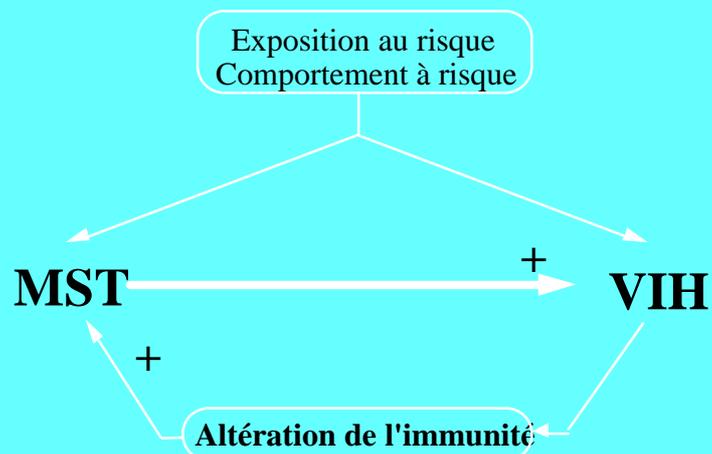




Cofacteurs de transmission



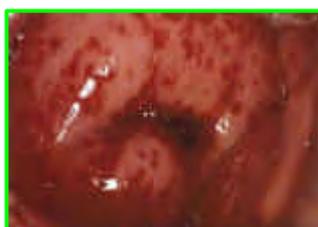
Cofacteurs de transmission : MST



→ Lésions génitales fréquentes



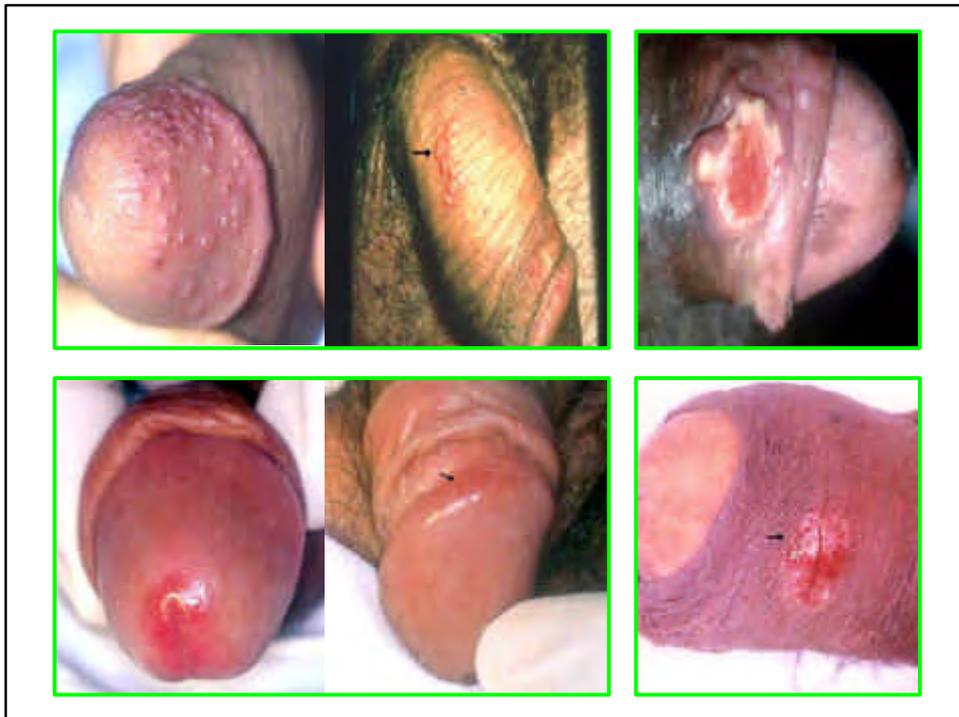
Micro-lésions post-coïtales :
60% des femmes
(Novell et al. J Reprod Med 1984)



Trichomonase

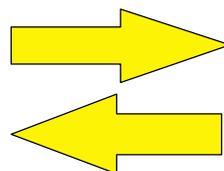


Herpès génital

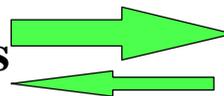


Cofacteurs génitaux de modulation positive : MST

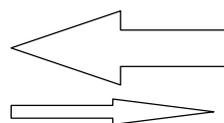
Ulcérations



MST inflammatoires

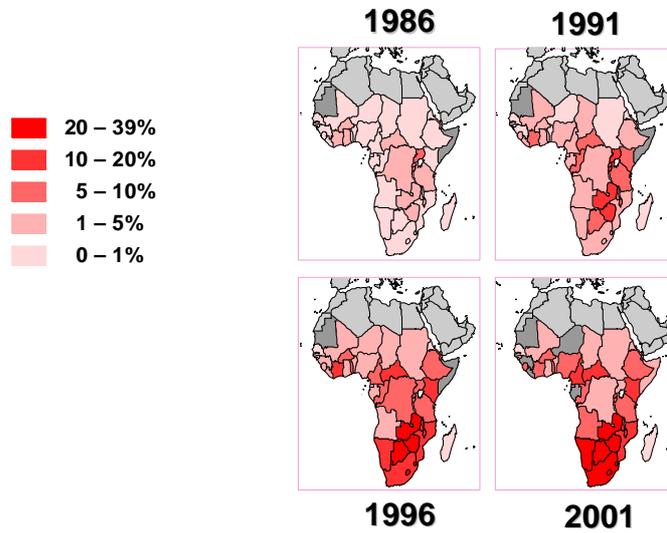


Papillomaviroses

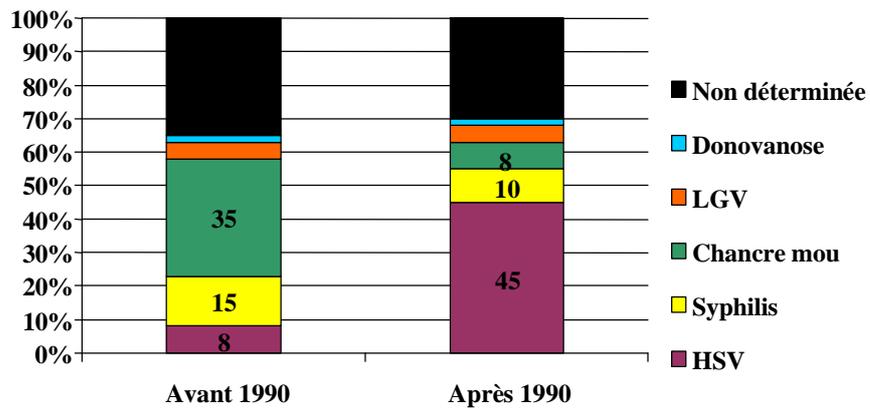


HIV

Prévalence du VIH en Afrique 1986-2001

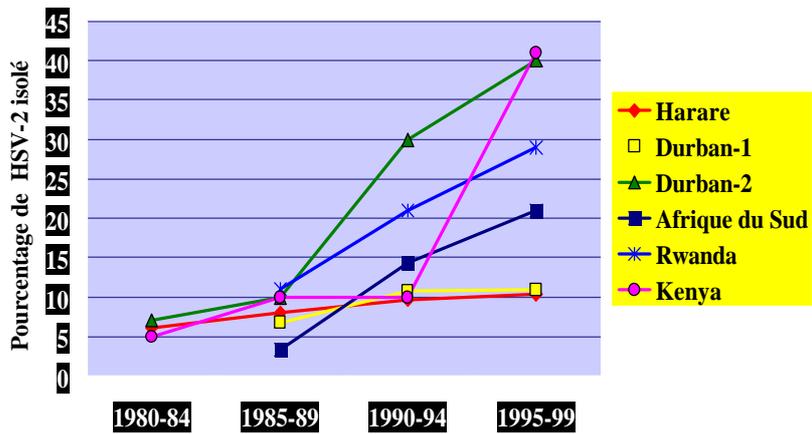


Etiologies des ulcérations génitales en Afrique avant et après les années 90

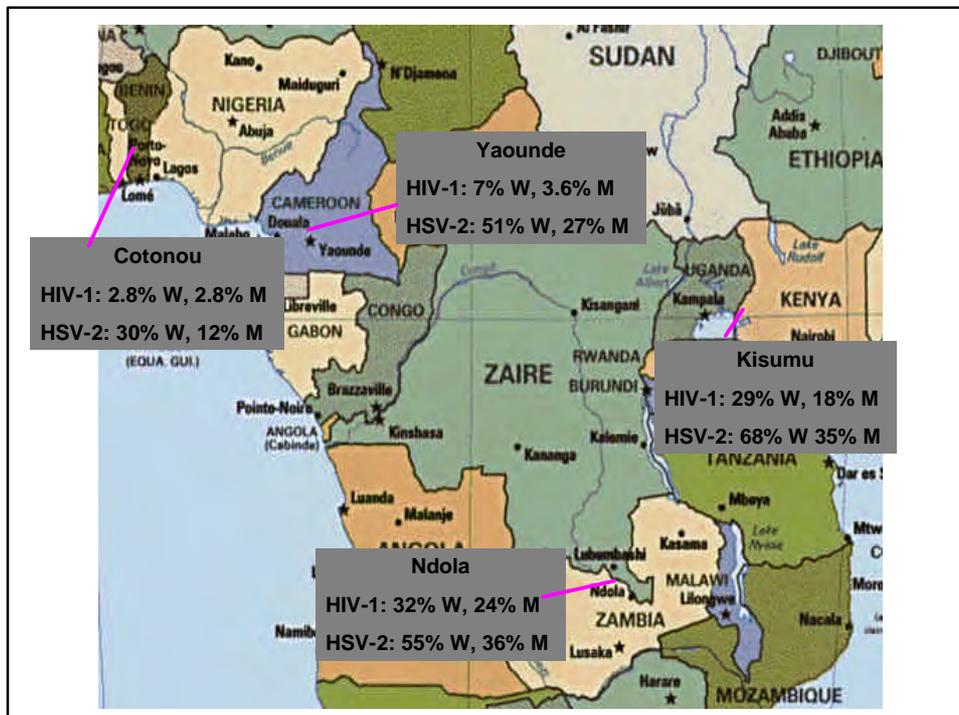


Source: Mayaud et al. Chapter in Parry & Mabey (eds), 2003

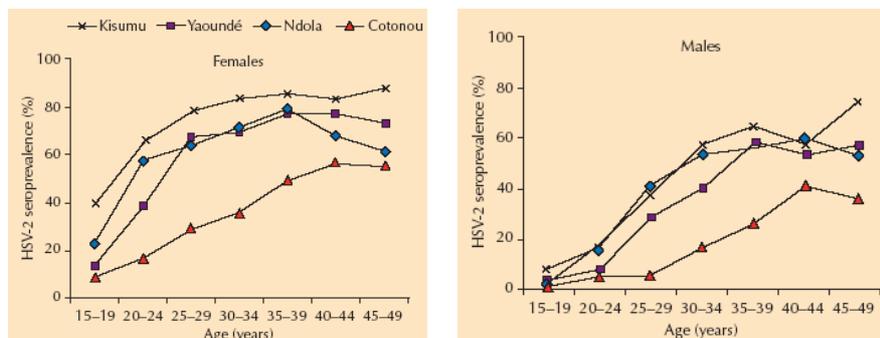
Herpes genital chez des maraîchers africains souffrant d'ulcération génitale : Evolution 1980-1999



D'après O'Farrell STI 1999



Séroprévalence du HSV-2 dans 4 villes africaines selon le sexe et l'âge



Weiss HA, Buve A, Robinson NJ, Van Dyck E, Kahindo M, Anagonou S et al.
The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. AIDS 2001;15(Suppl 4):S97-S108.

Association du HSV-2 et du VIH-1

HIV status	Women				Men			
	Cotonou	Yaoundé	Kisumu	Ndola	Cotonou	Yaoundé	Kisumu	Ndola
Negative	1	1	1	1	1	1	1	1
Positive	5.4 (2.1-14)	5.5 (1.7-18)	4.0 (2.0-8.0)	4.5 (2.6-7.7)	5.5 (2.1-15)	5.2 (2.2-13)	7.9 (4.1-15)	4.6 (2.7-7.7)

Odds ratios ajustés pour les facteurs socio-démographiques et comportementaux selon le sexe et la ville

Weiss HA, Buve A, Robinson NJ, Van Dyck E, Kahindo M, Anagonou S et al.
The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. AIDS 2001;15(Suppl 4):S97-S108.

HSV-2 et acquisition du VIH-1 : Méta-analyse

Risque estimé à partir de 9 cohortes prospectives :

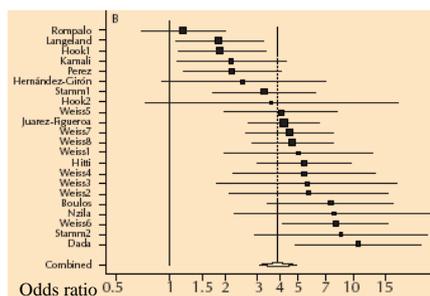
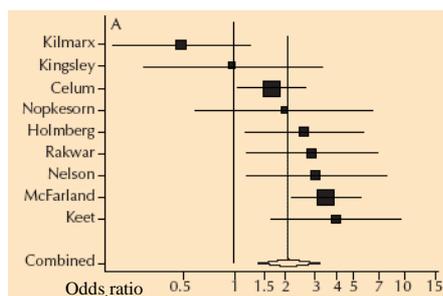
2,1 (1,3 → 3,2)

Risque estimé de 18 études cas témoins transversales:

4,2 (3,1 → 5,8)

Wald. J Infect Dis 2002

Risque d'infection à VIH chez les individus séropositifs pour le HSV-2



Cohort and nested case-control studies

Case-control and cross-sectional studies

Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. J Infect Dis 2002; **185**:45–52.

Probabilité d'acquisition du VIH of HIV chez 174 couples monogames : Rakai

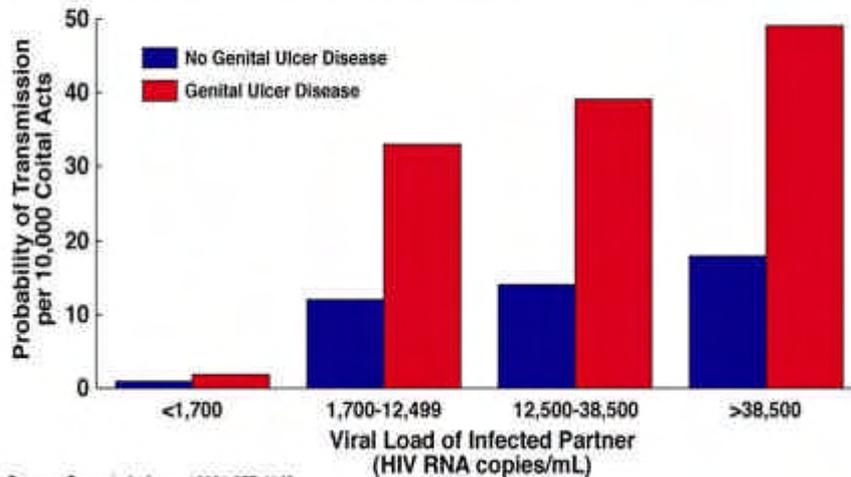
Acquisition du VIH pour 1000 expositions

Charge virale chez VIH+	Séropositivité pour le HSV-2 chez le partenaire VIH-négatif	
	HSV-2 nég.	HSV-2 pos.
<1 700	0,04	1,0
1 700-12 499	0,5	2,3
12 500-38 499	0,2	1,8
≥38 500	0,7	3,6

HSV-2 et acquisition du VIH-1 : Synthèse

- **L'infection à HSV-2 augmente le risque d'acquisition du VIH-1 de 2 à 4 fois, même chez les personnes asymptomatiques pour le HSV-2**
 - Hypothèse: Augmentation des cellules cibles du VIH au niveau de la porte d'entrée muqueuse (CD4+)
- **Le risque d'acquérir le VIH est encore plus important en cas d'infection à HSV-2 récente+++**
 - Hypothèse: Les réactivations à HSV-2 sont plus longues et plus fréquentes au décours de la primo-infection

Probability of HIV Transmission per Coital Act in Monogamous, Heterosexual, HIV-Discordant Couples in Rakai, Uganda



Risque attribuable au HSV-2 d'être infecté par le VIH-1

- **Prévalence HSV-2 = 22%, RA % = 20%**
→ Prévalence générale du HSV-2 en Europe et aux Etats-Unis
- **Prévalence HSV-2 = 50%, RA = 35%**
→ Prévalence générale du HSV-2 chez les homosexuels en Amérique Latine ou aux Etats-Unis
- **Prévalence HSV-2 = 80%, RA = 50%**
→ Prévalence générale du HSV-2 chez les femmes en Afrique subsaharienne

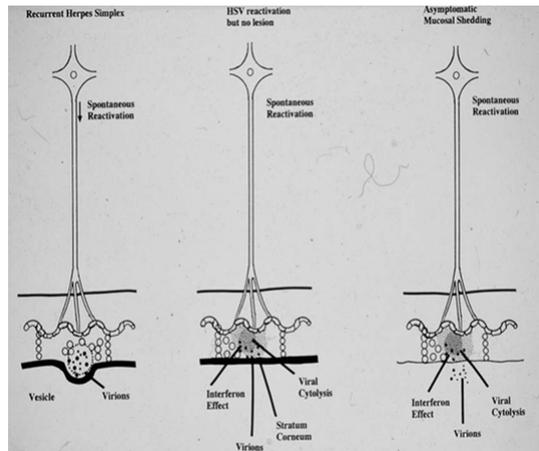
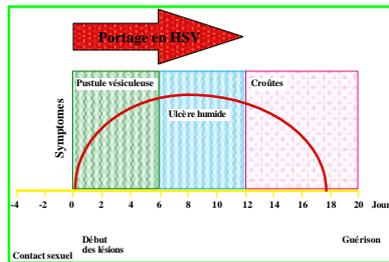
Infection à Herpès simplex hominis de type 2

2

Primo-infection ou récurrence

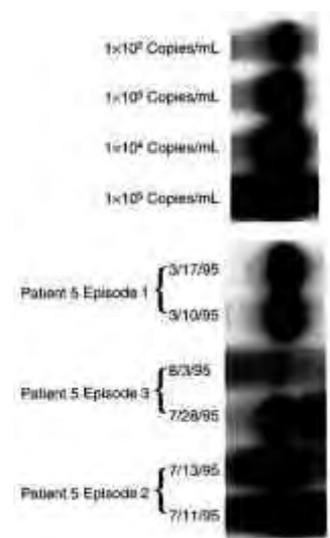
Réactivation sans lésion

Réactivation avec excrétion asymptomatique

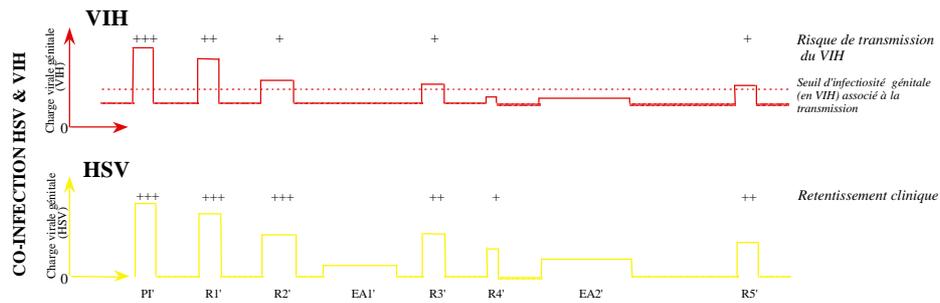


Détection de l'ARN du VIH-1 dans les lésions ulcéreuses à HSV-2

- HIV ARN détecté dans 25/26 épisodes
- HIV ARN détecté dans 112/170 (66%) des jours



Hypothèse : Influence de la réplication génitale du HSV sur la charge virale génitale en VIH chez un individu co-infecté par le HSV et le VIH



Excrétion asymptomatique du HSV-2

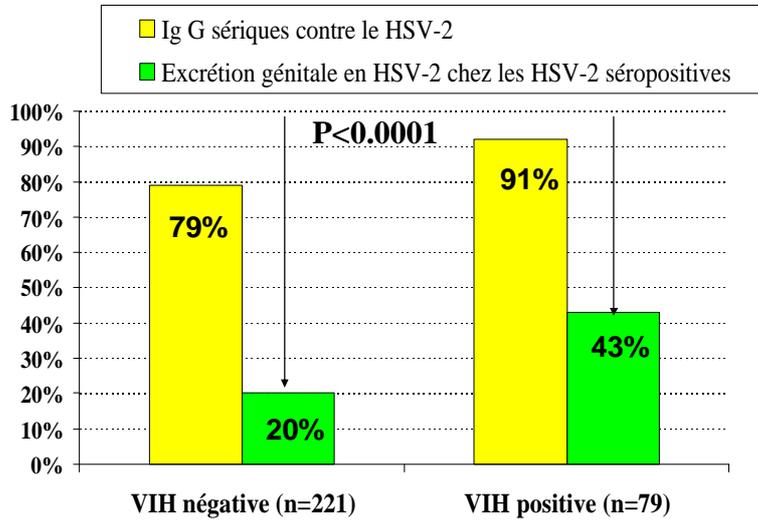
Interactions between Herpes Simplex Virus Type 2 and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in African Women: Opportunities for Intervention

François-Xavier Mbopi-Kéou,^{1,2} Gérard Grésenguet,³
Philippe Mayaud,¹ Helen A. Weiss,¹ Robin Gopal,²
Mathieu Matta,⁴ Jean-Louis Paul,³ David W. G. Brown,²
Richard J. Hayes,¹ David C. W. Mabey,¹
and Laurent Bélec⁴

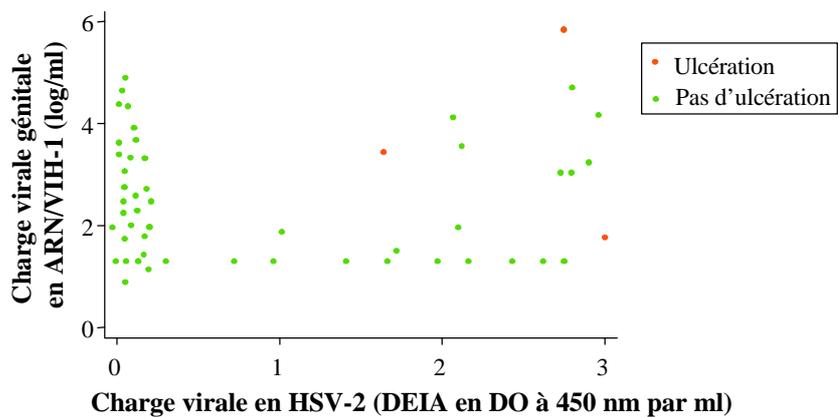
¹Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, and ²Central Public Health Laboratory, Enteric, Respiratory and Neurological Virus Laboratory, Colindale, London, United Kingdom; ³Centre National de Référence des Maladies Sexuellement Transmissibles et du SIDA, Bangui, Central African Republic; ⁴Laboratoire de Virologie, Unité INSERM U430, and Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), Hôpital Européen Georges Pompidou, and ⁵Laboratoire de Biochimie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

J Infect Dis 2000; 182:1090-1096

Prévalence de la séropositivité pour le HSV-2 et de l'excrétion génitale en HSV-2 selon le statut VIH



Distribution de la charge virale génitale en VIH-1 (ARN) et de la charge virale génitale en HSV-2 (ADN) chez 53 femmes séropositives pour le VIH-1 et le HSV-2



$r = -0,13$ ($P = 0,34$) parmi l'ensemble des femmes
 $r = 0,47$ ($P = 0,02$) parmi les femmes excréant du HSV-2

HSV-2 : Cofacteur majeur de transmission du VIH ?

Trois critères selon Judith et Wasserheit :

- **Association épidémiologique+++**
- **Plausibilité biologique ++**
- **MAIS, aucune étude interventionnelle**
 - Premiers résultats : 2006

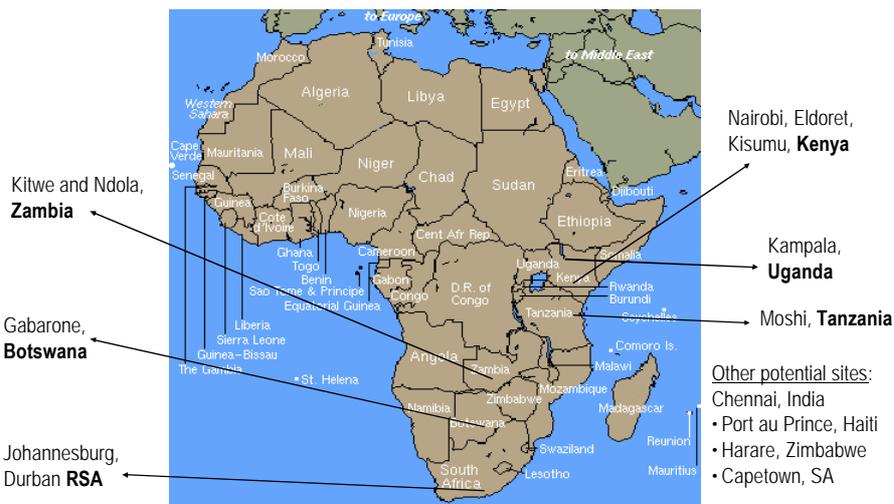
Stratégies thérapeutiques de l'herpès génital

- **Traitement “épisodique”**
 - Traitement de la primo-infection
 - Traitement de l'herpès génital récurrent
- **Traitement “suppressif”**
 - Prévention des récurrences
 - Si plus de 6 récurrences annuelles

Hypothèses : Prévention de la transmission ou de l'acquisition du VIH par le traitement antiherpétique

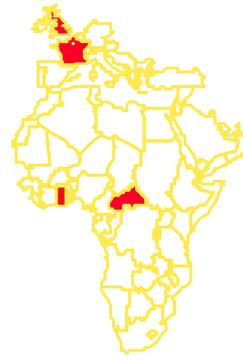
APPROCHE THERAPEUTIQUE		
POPULATIONS	EPISODIQUE	SUPPRESSIVE
HSV+/ VIH+ (co-infectés pour le HSV-2 et le VIH-1)	Prévient la transmission en diminuant l'excrétion et/ou en réduisant le taux de séroconversion chez les partenaires sérodiscordants	Prévient la transmission en diminuant l'excrétion et/ou en réduisant le taux de séroconversion chez les partenaires sérodiscordants
HSV+/ VIH- (séropositifs pour le HSV-2)	Prévient l'acquisition du VIH	Prévient l'acquisition du VIH

Essais suppressifs multicentriques financés par la fondation Bill Gates



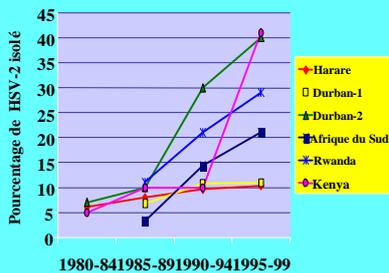
Essai ANRS 12-12

« Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle et contre placebo, comparant le traitement syndromique des ulcérations génitales, au traitement syndromique associé au traitement antiherpétique »



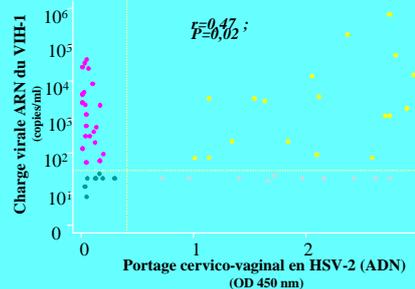
HSV-2 génital : Cofacteur possible de transmission hétérosexuelle du VIH en Afrique sub-Saharienne

Epidémiologie



Si séroprévalence HSV-2 # 70%,
alors fraction de risque
attribuable au HSV-2 # 50% par
nouveau cas d'infection par le
VIH-1

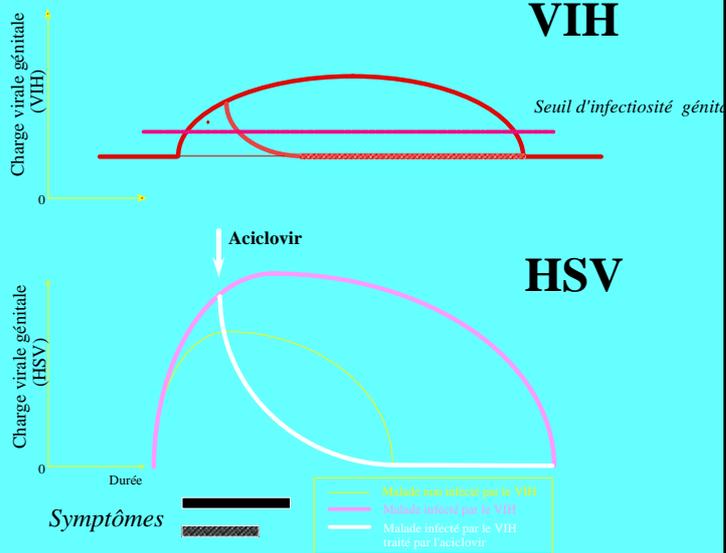
Plausibilité biologique



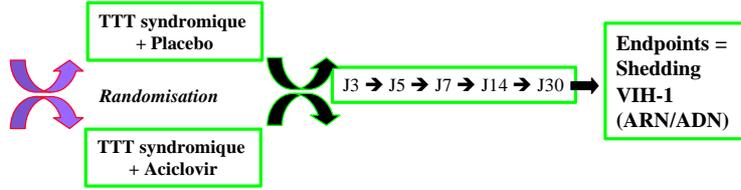
Mbopi-Kéou. *J Infect Dis* 2000; 182:1090-1096

Essai ANRS 12-12 : Influence du traitement antiherpétique épisodique sur la charge virale génitale en VIH-1

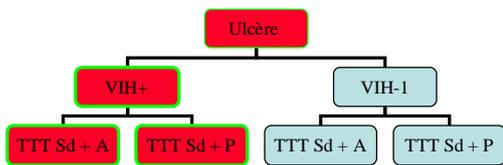
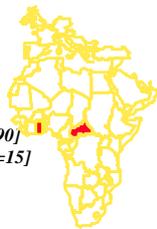
Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contre placebo



Essai ANRS 12-12 : Influence du traitement antiherpétique épisodique sur la charge virale génitale en VIH-1



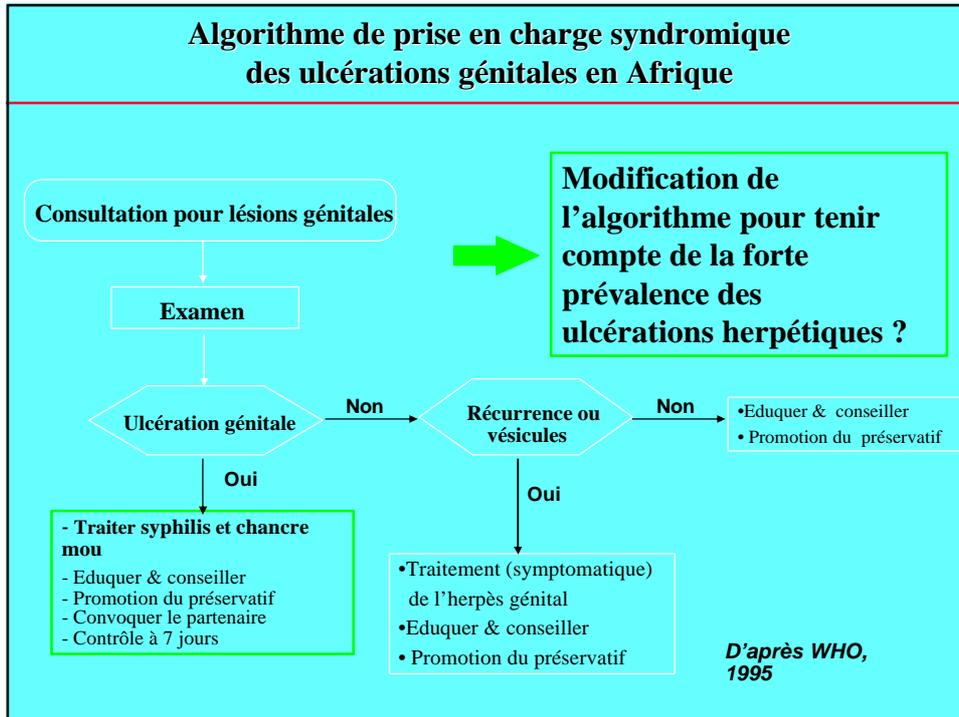
Accra : 300 femmes [n=90]
Bangui : 300 femmes [n=15]



Hypothèses pour n=600

- . HSV-2 : 50% des ulcères
- . Shedding VIH-1 : 60%
- . Diminution >50% CV génitale du VIH/ARN sous aciclovir

Algorithme de prise en charge syndromique des ulcérations génitales en Afrique



Quantification des HSV et VIH-1 dans les sécrétions vaginales des femmes co-infectées

