



Le traitement antiviral suppressif du virus herpès simplex prévient-il la transmission du virus chez une population séropositive pour le VIH? Examen systématique

Smith CR^{1,2*}, Pogany L¹, Auguste U¹, Steben M³, Lau TTY⁴

Résumé

Contexte : Il a été démontré que, chez les personnes atteintes d'une infection génitale au virus herpès simplex (VHS), la co-infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) augmente la fréquence et la gravité des symptômes du VHS, l'élimination du VHS et le risque de transmission du VHS.

Objectif : Déterminer si le traitement antiviral suppressif de l'infection génitale au VHS chez une population séropositive pour le VIH prévient la transmission du VHS aux partenaires réceptifs.

Méthodologie : Une recherche systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données MEDLINE et EMBASE pour répertorier les essais comparatifs randomisés dont les résultats ont été publiés entre janvier 2005 et juin 2015. Les critères d'inclusion étaient les articles en anglais ou en français décrivant des traitements antiviraux suppressifs du VHS. Les études devaient rapporter les résultats sur la transmission du VHS dans les populations séropositives pour le VIH. Les marqueurs de substitution du risque de transmission du VHS, telles la détection et la charge virale du VHS, ont aussi été inclus. Les articles ont fait l'objet d'une évaluation du risque de biais, et ceux dont le risque de biais était faible ont fait l'objet d'une extraction de données afin de réaliser une synthèse descriptive.

Résultats : Cet examen a permis de répertorier 13 articles parmi lesquels 1 seule étude a mesuré directement la transmission du VHS. Le taux de transmission global était < 10 % et le traitement antiviral suppressif n'a entraîné aucun effet de protection significatif (taux de transmission de 9 % dans le groupe acyclovir par rapport à 6 % dans le groupe placebo; taux de risque : 1,35, IC de 95 % : 0,83 à 2,20). Les 12 autres articles traitaient des marqueurs de substitution du risque de transmission, soit la détection et la charge virale du VHS. Le traitement suppressif par l'acyclovir semble efficace pour réduire la détection du VHS chez les populations séropositives pour le VIH, mais il ne semble pas réduire la charge virale. Le traitement suppressif par le valacyclovir peut être efficace pour réduire la détection et la charge virale du VHS chez les patients séropositifs pour le VIH qui n'ont jamais reçu un traitement antirétroviral, mais son effet semble s'annuler chez ceux qui reçoivent un traitement antirétroviral simultanément.

Conclusion : D'après les données actuelles, le traitement antiviral suppressif peut réduire la détection et la charge virale du VHS, mais son effet sur la transmission du VHS demeure obscur. Les cliniciens doivent mettre en garde les patients séropositifs pour le VIH infectés par le VHS que le traitement suppressif pourrait ne pas réduire le risque de transmission du VHS aux partenaires réceptifs.

Affiliations

¹Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

²Dalla Lana School of Public Health, Université de Toronto, Toronto (Ontario)

³Unité des infections transmissibles sexuellement, Institut national de santé publique du Québec, Montréal (Québec)

⁴Pharmaceutical Sciences, Vancouver General Hospital, Vancouver Coastal Health et Faculté des Sciences pharmaceutiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

*Correspondance : courtneyrady.smith@mail.utoronto.ca

Citation proposée : Smith CR, Pogany L, Auguste U, Steben M, Lau TTY. Le traitement antiviral suppressif du virus herpès simplex prévient-il la transmission du virus chez une population séropositive pour le VIH? Examen systématique. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2016;42-2:41-50.
<https://doi.org/10.14745/ccdr.v42i02a03f>



Introduction

Environ 14 % des Canadiens adultes ont obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'infection génitale au VHS de type 2 (VHS-2) en 2009 (1). Le VHS est particulièrement répandu chez les personnes infectées par le VIH de type 1, touchant de 50 % à 90 % de cette population (2).

Il a été démontré que la réactivation de l'infection génitale au VHS accroît la charge virale du VIH, augmentant ainsi le risque de transmission et de progression de l'infection au VIH (3,4). Il a été démontré que le VIH, à son tour, augmente la fréquence et la gravité des symptômes du VHS, l'élimination du VHS et le risque de transmission du VHS (5,6). Compte tenu de cette interaction entre le VHS et le VIH, la prévention de la transmission du VHS chez les populations séropositives pour le VIH représente une préoccupation de santé publique importante. La réduction au minimum des taux de co-infection au VHS chez les personnes séropositives pourrait prévenir l'augmentation de la charge virale du VIH, la transmission du VIH et la progression du VIH qui caractérisent la co-infection au VIH et au VHS. La prévention de la transmission du VHS des partenaires séropositifs pour le VIH aux partenaires séronégatifs est également importante sur le plan de la santé publique, puisque l'on estime que l'infection au VHS triple le risque de contracter le VIH (7).

Le traitement suppressif par l'acyclovir, le famciclovir ou le valacyclovir est couramment utilisé chez les populations co-infectées par le VIH et le VHS. Ces agents se sont révélés efficaces pour réduire la détection et la charge virale du VHS, ce qui a été associé à un risque réduit de transmission du VHS chez les populations immunocompétentes (8,9). Une question digne d'intérêt est celle de savoir si ces agents réduisent aussi le risque de transmission du VHS chez les populations séropositives pour le VIH. Les plus récents examens ont été publiés en 2007 (10,11), mais aucun d'eux n'a permis de répertorier suffisamment de publications pour évaluer la transmission du VHS chez les populations séropositives pour le VIH.

L'objectif de cet examen systématique visait à évaluer les essais comparatifs randomisés menés auprès de populations co-infectées par le VIH et le VHS en mettant l'accent sur l'effet des traitements antiviraux suppressifs du VHS sur la transmission, la détection et la charge virale du VHS.

Méthodologie

Stratégie de recherche

Une recherche systématique dans les bases de données MEDLINE et EMBASE a été effectuée pour répertorier des articles sur les essais comparatifs randomisés dont les résultats ont été publiés au cours des 10 dernières années. Les examens précédents comprenaient les recherches de documents publiés avant cette période. La stratégie de recherche a utilisé les termes MeSH pour « résultats de traitement » et « virus herpès simplex » ainsi que des mots-clés pertinents (voir l'encadré).

| No | Stratégie de recherche |
|----|---|
| 1 | résultats de traitement exp./ |
| 2 | efficacité du médicament/ ou effet du médicament/ |
| 3 | (effic.* ou résultat*).mp. |
| 4 | 1 ou 2 ou 3 |
| 5 | essai exp. *herpès simplex / ou (herpès ou VHS1 ou VHS2 ou VHS-1 ou VHS-2 ou VHS).tw. |
| 6 | 4 et 5 |
| 7 | limite 6 à (essai contrôlé randomisé et 10 dernières années) |

Critères d'admissibilité

Les articles étaient admissibles s'ils étaient rédigés en français ou en anglais et s'ils avaient été publiés entre janvier 2005 et juin 2015 dans des revues examinées par des pairs. Les études devaient porter sur l'infection génitale au VHS chez les adultes (18 ans et plus) séropositifs pour le VIH et décrire une intervention pharmacologique réalisée dans le contexte d'un essai contrôlé randomisé. Les articles ont été inclus seulement si, aux fins de comparaison pharmacologique, l'évaluation avait porté sur un traitement suppressif par au moins l'un des trois agents oraux anti-VHS les plus fréquemment utilisés, soit l'acyclovir, le famciclovir ou le valacyclovir. Tous les articles admissibles devaient faire état de résultats tels que la transmission, la détection ou la charge virale du VHS. Les études ayant évalué les traitements topiques (p. ex. gels ou crèmes) ont été exclues du fait qu'elles n'étaient accessibles que dans le contexte de recherches cliniques et que les traitements avaient une efficacité limitée. Les études chez les femmes enceintes ainsi que les études ayant porté sur les traitements épisodiques sortaient du cadre du sujet de recherche.

Sélection de l'étude

Les titres ont été évalués et exclus s'ils n'avaient aucun lien avec le VHS et le VIH. Les articles satisfaisant à ces critères de sélection de base ont été obtenus aux fins d'examen du texte intégral et évalués de façon indépendante par deux auteurs (CRS et UA) d'après les critères d'inclusion décrits précédemment. Un examen a permis de corriger tout écart éventuel. Les références des articles pertinents ont été examinées et récupérées, le cas échéant. Une évaluation formelle de la qualité de chaque article répondant à tous les critères d'inclusion a été effectuée de façon indépendante par deux auteurs (CRS et UA) au moyen de l'outil de la Cochrane Collaboration pour évaluer le risque de biais (12). Les études présentant un risque élevé de biais ont été exclues.

Extraction des données

Les données ont été résumées par un auteur (CRS) dans un fichier Microsoft Excel, puis examinées aux fins d'exactitude et d'exhaustivité par un autre auteur (UA). Les données pertinentes pour chaque article comprenaient la population de patients, le pays où l'étude a été menée, les traitements pharmacologiques, la période de suivi, l'administration ou non d'un traitement

Tableau 1 : Caractéristiques d'un traitement antiviral suppressif du virus herpès simplex chez une population séropositive pour le VIH

| Auteurs | Nombre | Pays où l'étude a été menée | Traitement pharmacologique | Mois de suivi | Traitement du VIH | Mesure des résultats |
|------------------------------|------------------------|---|---|---------------|---|---|
| Mujigira et al. (14) 2013 | 911 hommes et femmes | 7 (pays de l'est et du sud de l'Afrique) | Acyclovir (400 mg bid) par rapport au placebo | 24 | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | Transmission du VHS-2 |
| Baeten et al. (15) 2008 | 20 femmes | Pérou | Valacyclovir (500 mg bid) par rapport au placebo | 2 | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Charge virale de l'infection génitale au VHS-2 Événements indésirables |
| Cowan et al. (16) 2008 | 125 femmes | Zimbabwe | Acyclovir (400 mg bid) par rapport au placebo | 3 | Non explicitement indiqué (le traitement antirétroviral était toutefois rarement accessible au moment de l'étude) | Détection de l'infection génitale au VHS-2 |
| Delany et al. (17) 2009 | 300 femmes | Afrique du Sud | Acyclovir (400 mg bid) par rapport au placebo | 3 | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Charge virale de l'infection génitale au VHS-2 Événements indésirables |
| Dunne et al. (18) 2008 | 67 femmes | Thaïlande | Acyclovir (800 mg bid) par rapport au placebo | 1 | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 |
| Kim et al. (19) 2010 | 76 hommes et femmes | Afrique du Sud, Zimbabwe, Zambie, Pérou, États-Unis | Acyclovir (400 mg bid) par rapport au placebo | 6 | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Charge virale de l'infection génitale au VHS-2 |
| Nagot et al. (20) 2007 | 140 femmes | Burkina Faso | Valacyclovir (500 mg bid) par rapport au placebo | 3 | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Événements indésirables |
| Ouedraogo et al. (21) 2006 | 60 femmes | Burkina Fas | Valacyclovir (500 mg bid) par rapport au placebo | 3 | Toutes les patientes recevaient un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Charge virale de l'infection génitale au VHS-2 |
| Perti et al. (22) 2013 | 34 hommes et femmes | États-Unis | Acyclovir (400 mg bid) par rapport au valacyclovir (1 000 mg bid) | 3 | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Charge virale de l'infection génitale au VHS-2 Événements indésirables |
| Tanton et al. (23) 2010 | 484 femmes | Tanzanie | Acyclovir (400 mg bid) par rapport au placebo | 24 | Non explicitement indiqué (La gratuité du traitement antirétroviral a été offerte dans les hôpitaux régionaux et de district dans la zone d'étude durant l'essai) | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Charge virale de l'infection génitale au VHS-2 Événements indésirables |
| Tobian et al. (24) 2013 | 96 ¹ femmes | Ouganda | Acyclovir (400 mg bid) par rapport au placebo | 24 | Toutes les patientes recevaient un traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Charge virale de l'infection génitale au VHS-2 |
| Van Wagener et al. (25) 2015 | 34 ² femmes | États-Unis | Valacyclovir (1 000 mg chaque jour) par rapport au placebo | 6 | Toutes les patientes recevaient un traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Événements indésirables |
| Zuckerman et al. (26) 2007 | 20 hommes | Pérou | Valacyclovir (500 mg bid) par rapport au placebo | 2 | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | Détection de l'infection génitale au VHS-2 Événements indésirables |

¹ Des 440 sujets admis, seulement 96 ont été évalués pour la détection et la détermination de la charge virale de l'infection génitale au VHS-2

² Des 101 sujets admis, seulement 34 ont été évalués pour la détection de l'infection génitale au VHS-2



antirétroviral, la numération de lymphocytes CD4, le nombre de cas de transmission du VHS (résultat primaire), la détection et la charge virale du VHS (marqueurs de substitution du risque de transmission), les mesures de l'effet et les effets indésirables.

Comme il s'agissait d'une synthèse descriptive de la documentation, aucun graphique en entonnoir ni aucune évaluation statistique de l'hétérogénéité n'ont été réalisés. Aucun protocole d'examen n'a été publié concernant cet examen.

Résultats

Au total, 492 articles ont été répertoriés, dont 485 dans les bases de données et 7 au moyen des recherches des références mentionnées dans les articles pertinents. De ce nombre, 315 étaient uniques. Une fois l'évaluation des critères de sélection et d'inclusion terminée, il restait 14 études à examiner pour déterminer le risque de biais. Un article a été exclu en raison du risque élevé de biais (13), portant donc à 13 le nombre d'articles inclus aux fins de l'examen systématique (Appendice 1).

Caractéristiques de l'étude

Les caractéristiques des 13 études sont résumées dans le **Tableau 1**. Seule une étude parmi les 13 a mesuré directement la transmission du VHS (14). Les 12 autres articles portaient essentiellement sur les marqueurs de substitution du risque de transmission, soit la détection ou la charge virale du VHS. De ce nombre, 7 études traitaient à la fois de la détection du VHS et de la charge virale de l'infection génitale au VHS (15,17,19,21-24), tandis que les 5 autres faisaient état uniquement de la détection du VHS (16,18,20,25,26). Toutes les études ont eu recours à des tests de polymérase en chaîne pour la détection du VHS et la détermination de la charge virale du VHS.

Les 13 essais cliniques incluaient 2 367 participants co-infectés par le VIH et le VHS. La plupart des essais ont été menés auprès de populations de pays africains (n = 7), alors que deux essais ont été réalisés au Pérou, deux autres, aux États-Unis et un dernier, en Thaïlande. Un essai a été mené auprès d'un échantillon de patients provenant de trois continents. La plupart des études ne comprenaient que des femmes (n = 9), alors qu'une étude a été réalisée seulement auprès de sujets masculins et que les trois autres études comprenaient des participants des deux sexes. Les périodes de suivi variaient

de 1 à 24 mois. Huit études comprenaient uniquement des participants qui n'avaient jamais reçu un traitement antirétroviral et trois études ne comprenaient que des sujets recevant un traitement antirétroviral, tandis que, dans le cas des deux autres études, il n'était pas précisé de façon explicite si les sujets recevaient ou avaient reçu un traitement antirétroviral. La plupart des essais ont comparé le traitement suppressif par l'acyclovir (400 mg bid ou 800 mg bid) à un placebo (n = 7) ou le traitement suppressif par le valacyclovir (500 mg bid ou 1 000 mg chaque jour) à un placebo (n = 5). Une étude a comparé le traitement suppressif par l'acyclovir (400 mg bid) à un traitement suppressif par le valacyclovir à doses élevées (1 000 mg bid). Aucune étude n'a utilisé le famciclovir. Tous les essais cliniques ont été évalués pour s'assurer qu'ils présentaient un faible risque de biais.

Transmission du VHS-2

Une seule étude a mesuré directement la transmission du VHS-2. Il s'agissait d'une étude bien conçue dans laquelle 911 couples hétérosexuels sérodifférents ont été suivis pendant 24 mois (14). Les partenaires infectés étaient séropositifs pour le VIH et le VHS (ne recevaient pas de traitement antirétroviral) et ont été randomisés pour recevoir un traitement suppressif

(acyclovir à 400 mg bid) ou un placebo. Les partenaires réceptifs étaient séronégatifs pour le VHS et le VIH. Dans cette étude, le traitement suppressif par l'acyclovir n'a pas réduit la transmission du VHS comparativement au placebo. La transmission a eu lieu chez 9 % (40/458) des sujets du groupe de traitement et chez 6 % (28/453) des sujets du groupe placebo (taux de risque : 1,35, IC à 95 % : 0,83 à 2,20). Le taux de transmission du VHS des hommes aux femmes était deux fois plus élevé que celui des femmes aux hommes.

Détection du VHS-2

Douze études ont fait état de la détection de l'infection génitale au VHS. Ces études ont eu recours au test de polymérase en chaîne et ont indiqué le pourcentage de participants, de visites ou de cultures/échantillons positifs pour le VHS.

Acyclovir par rapport au placebo

Six essais cliniques ayant fait état de la détection du VHS ont comparé le traitement suppressif par l'acyclovir à un placebo (**Tableau 2**). Cinq de ces essais ont porté sur une dose normale d'acyclovir (400 mg bid) (16,17,19,23,24), alors que l'autre essai a porté sur une dose plus élevée (800 mg bid) (18).

Tableau 2 : Sommaire des résultats comparant le traitement suppressif par l'acyclovir au placebo

| Étude | Dose d'acyclovir | Traitement pour le VIH | Détection de l'infection génitale au virus herpès simplex (VHS) | | | Charge virale de l'infection génitale au VHS | | |
|----------------------------------|------------------|--|---|---------------------------|--------------------------------------|--|----------------|----------|
| | | | Proportion groupe de traitement | Proportion groupe placebo | Estimation de l'effet | Groupe de traitement | Groupe placebo | Valeur p |
| Cowan <i>et al.</i> , 2008 (16) | 400 mg bid | Non explicitement indiqué | 10 % des visites | 23 % des visites | RC = 0,24 (IC à 95 % : 0,12 à 0,48) | | | |
| Delany <i>et al.</i> , 2009 (17) | 400 mg bid | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | 33 % des patientes | 54 % des patientes | RR = 0,61 (IC à 95 % : 0,46 à 0,80) | Moyenne = 3,38 | Moyenne = 3,81 | p = 0,13 |
| Kim <i>et al.</i> , 2010 (19) | 400 mg bid | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | 19,4 % des patients | 22,5 % des patients | Non indiqué (mais p = 0,07) | Médiane = 6,50 | Médiane = 6,90 | p = 0,91 |
| Tanton <i>et al.</i> , 2010 (23) | 400 mg bid | Non explicitement indiqué | 10,9 % des visites | 11,8 % des visites | RC = 0,90 (IC à 95 % : 0,60 à 1,36) | Moyenne = 4,16 | Moyenne = 4,07 | p = 0,73 |
| Tobian <i>et al.</i> , 2013 (24) | 400 mg bid | Toutes les patientes recevaient un traitement antirétroviral | 1,4 % des visites | 10,2 % des visites | RC = 0,13 (IC à 95 % : 0,04 à 0,41) | Médiane = 3,52 | Médiane = 3,57 | p = 0,82 |
| Dunne <i>et al.</i> , 2008 (18) | 800 mg bid | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | 1,6 % des patientes | 42,4 % des patientes | RR = 0,00 (IC à 95 % : 0,006 à 0,33) | | | |

Abréviations : IC, intervalle de confiance; RC, rapport de cotes; RR, risque relatif

¹ Log10 copies/mL chez les sujets ayant des taux détectables d'ADN du VHS-2

Tableau 3 : Sommaire des résultats comparant le traitement suppressif par le valacyclovir au placebo

| Étude | Dose de Valacyclovir | Traitement pour le VIH | Détection de l'infection génitale au virus herpès simplex (VHS) | | | Charge virale de l'infection génitale au VHS | | |
|---------------------------------------|----------------------|--|---|---------------------------|-------------------------------------|--|----------------|-----------|
| | | | Proportion groupe de traitement | Proportion groupe placebo | Estimation de l'effet | Groupe de traitement | Groupe placebo | Valeur p |
| Baeten <i>et al.</i> , 2008 (15) | 500 mg bid | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | 3,7 % des échantillons | 22,1 % des échantillons | RC = 0,13 (IC à 95 % : 0,07 à 0,24) | Moyenne = 3,94 | Moyenne = 4,80 | p = 0,002 |
| Nagot <i>et al.</i> , 2007 (20) | 500 mg bid | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | 4,1 % des visites | 17,9 % des visites | RR = 0,29 (IC à 95 % : 0,14 à 0,58) | | | |
| Ouedraogo <i>et al.</i> , 2006 (21) | 500 mg bid | Toutes les patientes recevaient un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) | 6,6 % des visites | 9,8 % des visites | RC = 0,37 (IC à 95 % : 0,13 à 1,05) | Moyenne = 3,95 | Moyenne = 4,98 | p = 0,12 |
| Van Wagener <i>et al.</i> , 2015 (25) | 1 000 mg chaque jour | Toutes les patientes recevaient un traitement antirétroviral | 3,8 % des patientes | 12,5 % des patientes | Non indiqué | | | |
| Zuckerman <i>et al.</i> , 2007 (26) | 500 mg bid | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | 4 % des échantillons | 29 % des échantillons | Non indiqué (mais p < 0,001) | | | |

Abréviations : IC, intervalle de confiance; RC, rapport de cotes; RR, risque relatif

¹ Log10 copies/mL chez les sujets ayant des taux détectables d'ADN du VHS-2

Tableau 4 : Sommaire des résultats comparant le traitement suppressif par l'acyclovir au traitement suppressif par le valacyclovir

| Étude | Dose | Traitement pour le VIH | Détection de l'infection génitale au virus herpès simplex (VHS) | | | Charge virale de l'infection génitale au VHS | | |
|---------------------------------|---|--|---|--------------------------------|-------------------------------------|--|--|-----------------|
| | | | Proportion groupe acyclovir | Proportion groupe valacyclovir | Estimation de l'effet | Groupe de traitement par l'acyclovir | Groupe de traitement par le valacyclovir | Valeur <i>p</i> |
| Perti <i>et al.</i> , 2013 (22) | Groupe valacyclovir : 1 000 mg bid Groupe acyclovir : 400 mg bid | Ne recevaient pas de traitement antirétroviral | 8,2 % des jours | 7,8 % des jours | RR = 0,95 (IC à 95 % : 0,66 à 1,37) | Médiane = 3,0 | Médiane = 3,0 | <i>p</i> = 0,67 |

Abréviations : IC, intervalle de confiance; RR, risque relatif

¹ Log₁₀ copies/mL chez les sujet ayant des taux détectables d'ADN

Dans l'ensemble, quatre des six études ont révélé un effet statistiquement significatif du traitement suppressif par l'acyclovir sur la détection du VHS, soit deux études sur des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral (17,18), une étude sur des patients ayant commencé un traitement antirétroviral au début de l'étude (24) et une étude sur des patients pour lesquels l'administration d'un traitement antirétroviral n'était pas précisée (16). La dose de 800 mg bid semblait plus efficace que les doses de 400 mg bid. Deux des six essais (portant tous deux sur une dose de 400 mg bid) ont rapporté des résultats nuls – l'un mené auprès de participants n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral (19) et l'autre réalisé auprès de sujets pour lesquels l'administration d'un traitement antirétroviral n'était pas précisée (23). Une seule étude parmi celles ayant évalué le traitement par l'acyclovir incluait des hommes et des femmes, mais ses résultats n'étaient pas présentés par sexe.

Valacyclovir par rapport au placebo

Cinq essais cliniques ayant fait état de la détection du VHS ont comparé le traitement suppressif par le valacyclovir à un placebo (Tableau 3). Quatre études ont porté sur une dose de 500 mg bid (15,20,21,26), alors que l'autre étude a porté sur une dose de 1 000 mg par jour (25). Trois études (ayant toutes porté sur une dose de 500 mg bid) ont rapporté un effet de protection statistiquement significatif du traitement suppressif du valacyclovir sur la détection du VHS (15,20,26), bien que l'autre étude (ayant aussi porté sur une dose de 500 mg bid) n'en ait pas fait mention (21). Une étude (ayant porté sur une dose de 1 000 mg chaque jour) n'a pas comparé la détection du VHS entre les groupes en raison du taux limité de détection du VHS dans les échantillons des sujets (25). Dans les trois études ayant rapporté un effet significatif, tous les patients n'avaient jamais reçu un traitement antirétroviral. Les deux études ayant mentionné des résultats nuls (ou qui avaient été incapables de faire des comparaisons statistiques entre les groupes) incluaient des participants qui recevaient en concomitance un traitement antirétroviral. Aucune des études sur le valacyclovir n'a été réalisée auprès d'un échantillon composé d'hommes et

de femmes. Par conséquent, les résultats ne font pas état de différences entre les sexes.

Acyclovir par rapport au valacyclovir

Une étude a comparé directement un groupe recevant le traitement suppressif par l'acyclovir (400 mg bid) à un groupe recevant le traitement suppressif par le valacyclovir à doses élevées (1 000 mg bid). Les sujets de ces deux groupes n'avaient jamais reçu un traitement antirétroviral (22) (Tableau 4). Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la détection de l'infection génitale au VHS entre les groupes. Bien que cette étude ait inclus des sujets des deux sexes, les résultats n'ont pas été classifiés par sexe.

Charge virale du VHS-2

Parmi les 12 études ayant fait état de la détection de l'infection génitale au VHS, 7 ont aussi fourni des résultats sur la charge virale du VHS. Ces études ont eu recours au test de polymérase en chaîne et ont rapporté des valeurs moyennes ou médianes en log₁₀ copies/ml, dont les valeurs plus élevées semblaient indiquer la possibilité d'un risque accru de transmission.

Acyclovir par rapport au placebo

Quatre essais cliniques ayant comparé le traitement suppressif par l'acyclovir (400 mg bid) à un placebo ont fait état de la charge virale de l'infection génitale au VHS (17,19,23,24) (Tableau 2). Aucune de ces études n'a révélé de différence significative entre les groupes en ce qui concerne la charge virale. Deux études incluaient des participants n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral (17,19), une étude portait sur des patients recevant en concomitance un traitement antirétroviral (24) et une étude a été réalisée auprès de sujets pour lesquels l'administration d'un traitement antirétroviral n'était pas précisée (23). Une seule étude parmi celles ayant évalué le traitement par l'acyclovir incluait des hommes et des femmes, mais ses résultats n'étaient pas présentés par sexe.

Valacyclovir par rapport au placebo

Deux études ayant comparé le traitement suppressif par le valacyclovir (500 mg bid) à un placebo ont fait état de la charge virale de l'infection génitale au VHS (15,21) (Tableau 3). Une étude a révélé que le valacyclovir entraînait une réduction significative de la charge virale chez les participants n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral (15). L'autre étude n'a indiqué aucune différence significative entre les groupes d'une population recevant en concomitance un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (21). Aucune des études n'a fait la distinction entre les hommes et les femmes. Par conséquent, il a été impossible de noter des différences entre les sexes.

Acyclovir par rapport au valacyclovir

Comparativement au traitement suppressif par le valacyclovir à doses élevées (1 000 mg bid), le traitement suppressif par l'acyclovir (400 mg bid) n'a entraîné aucune différence significative quant à la charge virale chez les participants n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral (22) (Tableau 4). Bien que cette étude ait inclus des sujets des deux sexes, les résultats n'ont pas été stratifiés par sexe.

Événements indésirables

Acyclovir par rapport au placebo

Parmi les sept essais cliniques ayant comparé l'acyclovir à un placebo, seulement deux ont rapporté des événements indésirables (17,23) dont les taux étaient comparables dans le groupe acyclovir et le groupe placebo. Les événements indésirables comprenaient des infections bactériennes non liées au traitement, des événements liés au VIH et la malaria.

Valacyclovir par rapport au placebo

Des cinq études ayant comparé le valacyclovir au placebo, quatre ont rapporté des événements indésirables. Deux études n'ont mentionné aucun événement indésirable grave sans fournir plus de détails (15,26). Les deux autres études ont fait état de taux semblables d'événements indésirables dans le groupe valacyclovir et le groupe placebo (20,25). L'une de ces études a résumé la fréquence des événements indésirables, les plus courants étant les maux de tête (29 % et 40 % dans le groupe valacyclovir et le groupe placebo, respectivement), les réactions d'hypersensibilité (15 % et 21 %), la fatigue (15 % et 25 %) et les nausées (16 % et 10 %) (20).

Acyclovir par rapport au valacyclovir

L'étude ayant comparé l'acyclovir au valacyclovir à doses élevées a rapporté deux événements indésirables liés au valacyclovir à doses élevées (22). Un participant a présenté de l'urticaire, alors que deux participants souffrant de dépression ont connu des exacerbations.

Discussion

Notre examen systématique nous a permis de répertorier une seule étude ayant examiné directement la transmission du VHS par une population séropositive pour le VIH. Cette étude n'a toutefois révélé aucune différence significative entre le traitement suppressif par l'acyclovir et le placebo. Même si cette étude comprenait un grand échantillon de répondants et prévoyait une longue période de suivi, cette constatation reste à confirmer. La plupart des études incluses dans cet examen portaient essentiellement sur les marqueurs de substitution du risque de transmission du VHS, qui comprenaient la détection et la charge virale du VHS. Dans l'ensemble, le traitement suppressif par l'acyclovir semble efficace pour réduire la détection du VHS chez les populations séropositives pour le VIH, mais il ne semble pas réduire efficacement la charge virale. Compte tenu des variations de l'absorption d'acyclovir (27), cette constatation contradictoire entre la détection du VHS et la charge virale du VHS n'est peut-être pas surprenante. L'effet du traitement suppressif par le valacyclovir pourrait être lié à l'administration d'un traitement antirétroviral. Bien que cette observation ait été fondée sur un petit échantillon d'études, il semble que le traitement antirétroviral puisse annuler l'effet par ailleurs significatif du traitement par le valacyclovir sur la détection et la charge virale du VHS. Ce résultat doit toutefois être interprété avec prudence, puisqu'il pourrait être confondu avec le fait que les sujets admissibles au traitement antirétroviral puissent être à un stade plus avancé du VIH. De plus, les études incluses dans cet examen n'étaient pas conçues pour évaluer de façon précise l'effet du traitement antirétroviral.

Cet examen systématique fournit des données à jour sur un enjeu important en santé publique. Bien que les rapports précédents aient évalué l'effet d'un traitement antirétroviral suppressif sur la co-infection au VIH et au VHS, nous n'avons pas été en mesure de traiter de façon précise de la transmission du VHS au sein d'une population co-infectée par le VIH et le VHS. L'un des principaux points forts de notre examen est la synthèse des récentes publications comportant un faible risque de biais. De plus, toutes les études ont eu recours au test de polymérase en chaîne pour détecter le VHS et déterminer la charge virale du VHS, dépassant ainsi les limites culturelles qui peuvent varier plus largement entre les études. D'après notre évaluation des publications, lorsque les cliniciens prescrivent un traitement antiviral suppressif aux patients co-infectés par le VIH et le VHS, ils devraient clairement leur expliquer que le traitement ne réduit pas forcément le risque de transmission du VHS à un partenaire non infecté.

D'autres efforts doivent être déployés afin de confirmer si les doses plus élevées d'acyclovir ont un effet plus important sur la charge virale et si le valacyclovir n'est efficace que chez les populations n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. En outre, bien que la résistance à l'acyclovir et au valacyclovir soit extrêmement faible dans les populations immunocompétentes, le taux de résistance est d'environ 5 % dans la population séropositive pour le VIH en Amérique du Nord (27, 28). D'autres études doivent être menées chez des patients infectés par le VIH et le VHS pour déterminer l'effet d'un niveau de résistance élevé au sein de cette population précise.

Les limites de cet examen comprennent la possibilité de biais de publication et l'exclusion d'essais contrôlés non randomisés. Les essais cliniques présentaient des contrôles quant à la taille des échantillons, les caractéristiques des populations, les types de traitements antirétroviraux, les périodes de suivi et les méthodes de déclaration. Même si la plupart des études n'incluaient que des participants dont la numération des lymphocytes T-CD4 était supérieure à 200 cellules/ μ L, celles-ci présentaient des variations entre elles. Les schémas posologiques des antiviraux variaient également. De plus, comme aucune étude n'a utilisé des mesures biologiques de l'observance, les données rapportées en matière d'observance pourraient s'avérer inexactes. Il est également important de faire remarquer que toutes les études qui se sont penchées sur la détection et la charge virale disposaient de la puissance statistique pour évaluer les résultats liés au VIH, plutôt que les résultats présentant un intérêt aux fins de cet examen. Par conséquent, il est possible que, dans certains cas, les tailles des échantillons aient été trop petites pour déceler une différence en ce qui concerne la détection ou la charge virale du VHS. Finalement, la plupart des études ont été menées dans des pays en développement auprès de populations hétérosexuelles. La généralisabilité de ces résultats à un contexte canadien et aux populations d'hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes peut être limitée.

Conclusion

Bien que les traitements antiviraux suppressifs puissent réduire la détection et la charge virale du VHS chez les sujets co-infectés par le VIH, leur effet sur la transmission du VHS reste à confirmer. Lorsqu'ils prescrivent un traitement antiviral suppressif aux patients co-infectés par le VIH et le VHS, les cliniciens doivent les avertir que le traitement pourrait ne pas réduire le risque de transmission du VHS aux partenaires réceptifs.

Remerciements

Les auteurs aimeraient remercier Shalane Ha pour son travail en tant qu'examineur tiers en ce qui concerne l'évaluation préalable de l'inclusion et l'évaluation du risque de biais ainsi que la bibliothécaire de portefeuille, Ella Westhaver, pour son aide quant à la recherche systématique et de l'extraction de la documentation. Les auteurs aimeraient également remercier Margaret Gale-Rowe, Karen Timmerman, Jun Wu et Cathy Latham-Carmanico pour leurs commentaires pratiques concernant cet examen.

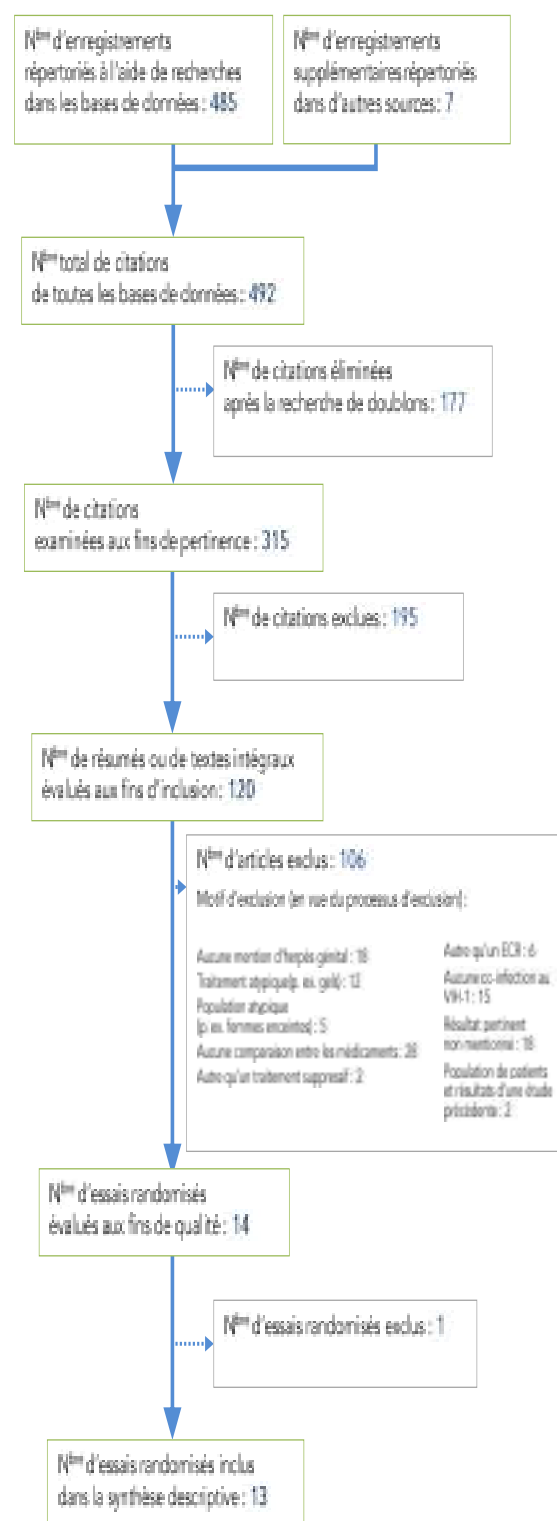
Conflit d'intérêts

Il n'y a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Financement

Aucun financement n'a été reçu pour cette étude.

Appendice 1 : Organigramme de la sélection des essais contrôlés randomisés aux fins d'examen



Références

1. Rotermann M, Langlois KA, Severini A, Totten S. Prevalence of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 2: results from the 2009 to 2011 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep.* 2013;24(4):10-5.
2. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis.* 2002;186 (Suppl 1):S3-28.
3. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS.* 2006;20:73-83.
4. Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, Ouedraogo A, Konate I, Huraux JM, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:490-7.
5. Schacker T, Zeh J, Hu HL, Hill J, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic HSV-2 reactivations among HIV-infected men. *J Infect Dis.* 1998;178:1616-22.
6. Augenbraun M, Feldman J, Chirgwin K, Zenilman J, Clarke L, DeHovitz J, et al. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women. *Ann Intern Med.* 1995;123:845-7.
7. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. 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.
8. Mertz GJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus 1 and 2: implications for prevention of transmission. *J Infect Dis.* 2008;198(8):1098-100.
9. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Valacyclovir HSV Transmission Study Group. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004;350(1):11-20.
10. Ruddock B, Severn M; Health Technology Inquiry Service. Oral antivirals for the treatment and prevention of orolabial and genital herpes. The Health Technology Inquiry Service. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
11. Jungmann EM. Genital herpes. *BMJ Clin Evid.* 2007;2007:1603.
12. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J.* 2011;343:d5928.
13. Nijhawan AE, DeLong AK, Chapman S, Rana A, Kurpewski J, Ingersoll J, et al. Effect of HSV-2 suppressive therapy on genital tract HIV-1 RNA shedding among women on HAART: a pilot randomized controlled trial. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:868526.
14. Mujugira A, Magaret AS, Celum C, Baeten JM, Lingappa JR, Morrow RA, et al. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfecting persons: a randomized controlled trial. *J Infect Dis.* 2013; 208(9):1366-74.
15. Baeten JM, Strick LB, Lucchetti A, Whittington WL, Sanchez J, Coombs RW, et al. Herpes simplex virus (HSV)-suppressive therapy decreases plasma and genital HIV-1 levels in HSV-2/HIV-1 coinfecting women: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Infect Dis.* 2008;198(12):1804-8.
16. Cowan FM, Pascoe SJ, Barlow KL, Langhaug LF, Jaffar S, Hargrove JW, et al. A randomised placebo-controlled trial to explore the effect of suppressive therapy with acyclovir on genital shedding of HIV-1 and herpes simplex virus type 2 among Zimbabwean sex workers. *Sex Transm Infect.* 2008;84(7):548-53.
17. Delany S, Mlaba N, Clayton T, Akpomemie G, Capovilla A, Legoff J, et al. Impact of aciclovir on genital and plasma HIV-1 RNA in HSV-2/HIV-1 co-infected women: a randomised placebo-controlled trial in South Africa. *AIDS.* 2009;23(4):461-9.
18. Dunne EF, Whitehead S, Sternberg M, Thepamnuay S, Leelawiat W, McNicholl JM, et al. Suppressive acyclovir therapy reduces HIV cervicovaginal shedding in HIV- and HSV-2-infected women, Chiang Rai, Thailand. *J Acq Immun Defic Syndr.* 2008;49(1):77-83.
19. Kim HN, Wang J, Hughes J, Coombs R, Sanchez J, Reid S, et al. Effect of acyclovir on HIV-1 set point among herpes simplex virus type 2-seropositive persons during early HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2010;202(5):734-8.
20. Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, Konaté I, Weiss HA, Vergne L, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *New Engl J Med.* 2007;356(8):790-9.
21. Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L, Konate I, Weiss HA, Defer MC, et al. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *AIDS.* 2006;20(18):2305-13.
22. Perti T, Saracino M, Baeten JM, Johnston C, Diem K, Ocbamichael N, et al. High-dose valacyclovir decreases plasma HIV-1 RNA more than standard-dose acyclovir in persons coinfecting with HIV-1 and HSV-2: a randomized crossover trial. *J Acq Immun Def Syndr.* 2013;63(2):201-8.
23. Tanton C, Weiss HA, Rusizoka M, LeGoff J, Changalucha J, Baisley K, et al. Long-term impact of acyclovir suppressive therapy on genital and plasma HIV RNA in Tanzanian women: a randomized controlled trial. *J Infect Dis.* 2010;201(9):1285-97.
24. Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, Newell K, Ssebowa P, Franco V, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2013;208(5):839-46.
25. Van Wagoner N, Geisler WM, Bachmann LH, Hook EW. The effect of valacyclovir on HIV and HSV-2 in HIV-infected persons on antiretroviral therapy with previously unrecognised HSV-2. *Int J STD AIDS.* 2015;26(8):574-81.
26. Zuckerman RA, Lucchetti A, Whittington WL, Sanchez J, Coombs RW, Zúñiga R, et al. Herpes simplex virus (HSV)



suppression with valacyclovir reduces rectal and blood plasma HIV-1 levels in HIV-1/HSV-2-seropositive men: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Infect Dis.* 2007;196(10):1500-8.

27. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, Nisenbaum R, Wetherall NT, Fukuda K, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):76-80.
28. DeJesus E, Wald A, Warren T, Schacker TW, Trottier S, Shahmanesh M, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis.* 2003;188(7):1009-16.