

Original Article

Prévalence des Infections à *Herpes Simplex Virus 1 et 2* chez les Personnes Vivant avec le VIH à Yaoundé : une Étude Sérologique

Prevalence of Herpes Simplex Virus 1 and 2 infections among persons living with HIV at Yaounde. A serologic study.

Fredy Herbert Njimbam Mouliom^{1,2}, Philippe Salomon Nguwoh^{1,3,4}, Joseph Fokam^{1,5,6,★}

1. Centre d'Enseignement Spécialisé des Techniques d'Analyses Médicales (CESTAM), Yaoundé Nkomo, Cameroun
2. Laboratoire d'Analyses Médicales, Polyclinique des Promoteurs de la Bonne Santé, Yaoundé, Cameroun
3. Ministère de la Santé Publique, Yaoundé, Cameroun
4. Institut Supérieur des Professionnels de la Santé (ISPS), Yaoundé, Cameroun
5. Laboratoire de Virologie, Centre International de Référence Chantal BIYA pour la recherche sur la prévention et la prise en charge du VIH/SIDA (CIRCB), Yaoundé, Cameroun
6. Département de Microbiologie, Immunologie, Hématologie et Maladies infectieuses, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales (FMSB), Université de Yaoundé 1, Yaoundé, Cameroun

★**Correspondance: Dr Fokam**

Joseph. Laboratoire de Virologie, Centre International de Référence Chantal BIYA pour la recherche sur la prévention et la prise en charge du VIH/SIDA, Yaoundé, Cameroun(CIRCB)
josephfokam@gmail.com Tel: +237-222-31-54-50; Fax: +237-222-31-54-56

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt dans cette étude.

RÉSUMÉ

Introduction: Le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) est la manifestation clinique de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), avec dégradation progressive de l'immunité et l'émergence d'infections opportunistes. Les virus de l'*Herpes simplex virus* (HSV) faisant partie des pathogènes opportunistes pouvant compromettre le pronostic vital chez les personnes immunodéprimées, une surveillance épidémiologique de HSV permettrait de générer des données de base pour un suivi optimal des personnes vivant avec le VIH (PVVIH).

Méthodologie : Une étude prospective et transversale (clearance N°037/CNE/SE/2012) a été menée chez les 100 PVVIH enrôlées à l'Hôpital de District de la Cité Verte de Janvier-Mars 2012, Yaoundé-Cameroun. Sur prélèvement de sérum, les tests d'immunochromatographie colorimétrique ont été réalisés pour la détection simultanée des anticorps IgG et IgM anti-HSV-1/HSV-2. $P < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats : De ces participants (66% féminin ; 86% sous traitement antirétroviral), la séroprévalence globale de HSV était de 88% (34% pour co-infection HSV-1/HSV-2, 32% pour HSV-1; 22% pour HSV-2). De plus, l'on dénote une féminisation non-significative de l'infection (66,7% HSV-1 et 57,6% HSV-2 ; $p > 0,05$), et un fort taux d'infection en âge 20-40 ans (56,81%). Le statut immunitaire (CD4) n'aurait pas d'impact significatif sur la survenue de l'infection à HSV ($p > 0,05$), mais influencerait l'apparition des signes cliniques.

Conclusion : La prévalence de HSV est très élevée chez les PVVIH, surtout dans la population sexuellement active. Bien que l'altération du système immunitaire n'est pas associée aux manifestations cliniques associées aux HSV suggère une surveillance en routine par sérodiagnostics de HSV. De telles stratégies permettraient un suivi clinico-biologique adéquat afin de limiter la recrudescence symptomatologique chez les PVVIH, surtout en âge avancé.

Mots clés : *Herpes Simplex Virus*, VIH/SIDA, Co-infection

ABSTRACT

Background: The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is the clinical manifestation of the human immunodeficiency virus (HIV), associated with the degradation of the immune status and emerging opportunistic infections. *Herpes simplex viruses* (HSV) are part of opportunistic pathogens in immune-compromised individuals, thus requiring epidemiological surveillance of HSV among people living with HIV (PLHIV) for optimal healthcare.

Methods: A cross-sectional and prospective study (clearance N°037/CNE/SE/2012) was conducted in 100 PLHIV enrolled at the Cité Verte District Hospital, from January-March 2012, Yaoundé-Cameroon. Using sera samples, lateral flow immuno-chromatography tests were performed to detect both HSV-1 and 2. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: From these participants (66% female; 86% on antiretroviral therapy), the overall prevalence of HSV was 88% (34% for HSV-1 and 2 coinfection; 32% for HSV-1; 22% for HSV-2). There was a non-significant higher rate among women (66.7% HSV-1 vs. 57.6% HSV-2, $p > 0,05$), and a high burden of HSV in 20-40 years old (56,81%). The immune status (CD4) did not impact the HSV burden ($p > 0,05$), but rather favored clinical manifestations related to HSV.

Conclusion: HSV burden is very high in PLHIV, especially in the sexually active population. Though immunological impairment did not impact on HSV burden, HSV-associated clinical manifestations warrant routine clinical screening of HSV in PLHIV. Such policies would limit the re-emergence of these diseases in PLHIV, especially the elderly populations.

Key words: *Herpes Simplex Virus*, HIV/AIDS, Coinfection.

INTRODUCTION

Le nombre de victimes de l'infection à VIH/SIDA n'a cessé d'être alarmant (36 millions sur le plan mondial), particulièrement en Afrique subsaharienne (68% du taux global)[1,2]. Sur une population de près de 20 millions d'habitants [3], le Cameroun reste en situation d'épidémie généralisée au VIH (prévalence : 4,3%)[4].

Sur le plan virologique, le mécanisme de réplication du VIH nécessite primordialement le parasitisme de la machinerie cellulaire et la dégradation du système immunitaire, favorisant l'émergence des infections opportunistes (d'origine virale, bactérienne, mycosique et/ou parasitaire). Le développement des maladies opportunistes favorise en retour le risque de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH)[5]. Parmi les infections opportunistes d'origine virale, le virus de l'Herpès simplex (HSV), responsable d'une maladie contagieuse affectant la peau et les muqueuses, est caractérisée par une éruption vésiculeuse de boutons groupés [6]. Maladie longtemps considérée comme bénigne chez les sujets immunocompétents, elle peut se révéler très sévère chez les sujets présentant un déficit immunitaire. [7-9]. Les données épidémiologiques sur l'ampleur des infections opportunistes chez les sujets immunodéprimés dues au VIH sont progressivement reportées, avec peu de travaux relevant l'impact de l'herpès virus sur terrain VIH/SIDA en Afrique subsaharienne, et notamment au Cameroun où le HSV favoriserait l'infection à VIH et sa progression pathologique [10].

Encore peu exploré en contexte d'épidémie généralisée du VIH, l'herpès serait en pleine émergence chez les PVVIH, et surtout dans les pays de l'Afrique subsaharienne, suggérant ainsi la nécessité des évidences factuelles. Ceci reste d'autant plus important que les infections dues aux virus de l'Herpes simplex de type 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2) seraient fréquentes en contexte de ressources limitées, bien que généralement asymptomatique [9,10]. En cas de reprise de la réplication virale avec excrétion du virus, la transmissibilité est importante (même à partir d'un porteur inactif du virus), et l'immunité cellulaire (lymphocytes T) joue un rôle essentiel dans le contrôle de cette infection et dans l'activité répliquative du virus [10].

L'interaction entre le HSV et le VIH favoriserait une importante réplication du VIH et la progression vers le stade SIDA [10]. De plus, l'infection génitale au HSV-2 serait un facteur de risque dans l'acquisition du VIH, favorisée par la nature ulcéralive et inflammatoire de l'infection génitale causée par le HSV [11]. Aux vues de son incurabilité complète et de son caractère latent chez les immuno-compétents en général, il conviendrait de surveiller cette infection virale chez les PVVIH, pour une meilleure prise en charge clinico-biologique et une meilleure prévention des conséquences des HSV sur terrain VIH en clinique de routine au Cameroun, de comprendre les potentiels facteurs de risque, ainsi que le niveau général de connaissance des patients sur cette

infection opportunistes. Les résultats découlant des tels travaux apporteraient une potentielle plus valeur pour une réduction de la morbi-mortalité chez les PVVIH en contexte Camerounais.

L'objectif de notre étude était de déterminer le taux de HSV 1 et 2 chez les PVVIH, d'évaluer des facteurs potentiellement associés à HSV sur terrain VIH, et enfin d'évaluer les connaissances de base des PVVIH sur les virus HSV dans notre contexte.

METHODOLOGIE

Cadre conceptuel de l'étude

Une étude prospective, transversale et à visée analytique a été menée à l'Hôpital de District de la Cité Verte de Yaoundé, Cameroun, sur les personnes vivant avec le VIH/SIDA de Janvier à Mars 2012. Le choix de cet hôpital a été motivé par la disponibilité d'une Unité de Prise en Charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA (UPEC) avec un nombre assez considérable des patients suivis, d'où la probabilité d'avoir l'échantillonnage requis pour notre travail ; les patients qu'on y rencontre sont constitués de toutes les couches socio-économiques ; les patients viennent de toutes les localités de la ville de Yaoundé et ses environs. 100 (cent) patients ont été enrôlés dans cette étude suivant un échantillonnage de type aléatoire et conformément aux critères d'inclusion (être patient VIH positif ; être suivi à l'UPEC de l'Hôpital de District de la Cité Verte à Yaoundé ; être consentant à participer à l'étude). Les participants à l'étude ont été soumis à un questionnaire (fiches de collecte des données et de consentement) afin d'avoir des données sociodémographique, épidémiologique et clinique.

Procédure opérationnelle standard

Les échantillons des patients ont été collectés directement après leur consentement et analysés au laboratoire de biologie médicale de l'Hôpital. Un total de 100 échantillons a été recueilli dans les tubes secs, les sérums aliquotés après centrifugation et conservés entre 2 et 8°C jusqu'à l'utilisation. Le diagnostic sérologique de l'infection à Herpès a été assuré par la détection conjointe des anticorps IgG et IgM, les anticorps de type HSV 1 & 2 permettant une information à but épidémiologique. Le kit IMMUNOQUICK® ELIFA HSV (IgM ou IgG) est un test d'immunofiltration qualitatif destiné à la détection des anticorps (IgM ou IgG) dirigés contre les *Herpes simplex virus 1* et *Herpes simplex virus 2* dans le sérum humain. Son principe est basé sur l'utilisation des antigènes recombinants spécifiques respectivement de HSV1 et HSV2 fixés sur une membrane de nitrocellulose au niveau des zones T1 et T2 respectivement pour détecter la présence d'anticorps (de type IgG ou IgM) dirigés contre ces marqueurs spécifiques de type de l'infection à HSV. Le test est constitué d'une membrane insérée dans un moule plastique contenant une substance absorbante. La membrane est visible à travers une fenêtre de lecture située sur la face du moule plastique. La protéine A est

fixée sur la membrane au niveau de la zone C. Lorsque l'échantillon dilué dans le tampon de dilution passe à travers la membrane, les anticorps anti gG1 et anti gG2 se lient avec les antigènes au niveau des bandes T1 et T2 respectivement. Cette étape est suivie de l'addition d'un conjugué (anti IgG ou anti IgM) marqué à la phosphatase alcaline puis d'un lavage à l'aide d'une solution de lavage. La révélation se fait ensuite grâce à l'addition d'un substrat chromogène. L'apparition de deux ou trois bandes mauves indique la présence d'anticorps anti HSV1 et/ou anti HSV2. En cas de résultat négatif, seule la bande C de contrôle est visible. La solution d'arrêt est ajoutée pour éviter tout bruit de fond pouvant apparaître dans le temps.

Interprétation des résultats des tests d'analyse biologique

Elles sont identiques pour les deux kits IMMUNOQUICK® ELIFA HSV (IgM ou IgG). **Résultat positif** : La présence de bandes Test même de très faible intensité doit être considérée comme un résultat positif. Pour HSV-1, la présence d'une bande T1 mauve et d'une bande contrôle C mauve signe la présence d'anticorps en faveur d'une infection à HSV-1. Pour HSV-2, la présence d'une bande T2 mauve et d'une bande contrôle C mauve marque la présence d'anticorps en faveur d'une infection à HSV-2. Enfin la présence de bandes T1 et T2 mauves et d'une bande contrôle C mauve témoigne la présence d'anticorps en faveur d'une infection mixte à HSV-1 et HSV-2. **Résultat négatif** : L'absence de bande mauve T1 et T2 et la présence d'une bande contrôle C mauve signent l'absence d'anticorps anti HSV en faveur d'absence d'infection herpétique. **Résultat indéterminé** : l'absence de bande contrôle C mauve : un volume d'échantillon insuffisant ou une mauvaise réalisation du test sont les deux causes les plus fréquentes de résultat non significatif. Le test devra être répété avec une nouvelle cassette. Un bruit de fond mauve intense peut apparaître sur la membrane sur certains sérums. Dans ce cas, ne pas tenir compte du résultat.

Analyses statistiques

Les résultats obtenus sont analysés par les outils électroniques tels que le logiciel Excel (Microsoft office) et le logiciel Epi Info V.3 ; avec $p < 0,05$ considérée comme statistiquement significative.

Considérations éthiques

Dans le respect de la déclaration d'Helsinki appliquée à l'éthique dans la recherche en santé humaine, une clairance éthique a été obtenue auprès du Comité National d'Éthique (Autorisation N°037/CNE/SE/2012) ainsi qu'une autorisation administrative auprès de la Direction de l'Hôpital de district de la Cité Verte, avant le lancement des travaux. Par la suite, chaque patient consentant a rempli une fiche de consentement éclairé, ceci après explication de l'utilité de cette étude. Enfin, la confidentialité des résultats a été assurée avant, pendant, et après l'étude par l'utilisation des codes identifiants

pour chaque participant, et l'accès aux données strictement réservé à l'équipe des investigateurs.

RESULTATS

Caractéristiques de la population d'étude

Au cours de cette étude, 100 personnes vivant avec le VIH-1 ont été enrôlées, et suivies selon les directives nationales appliquées à l'Unité de prise en charge de l'Hôpital de District de la Cité Verte de Yaoundé.

Dans cette population, on y retrouve les débrouillards (41%), les fonctionnaires (33%) et les « sans emplois » (26%), venant de différentes localités de la ville de Yaoundé et de ses environs. 66% de la population d'étude était de sexe féminin contre 34% pour le sexe masculin, et la tranche d'âge de toute la population allait de 19 à 62 ans, avec une nette dominance de la tranche d'âge [20-40ans] (55%).

Sur les 100 patients, la grande majorité (86%) était sous traitement antirétroviral (TARV) de première ligne et la minorité naïve de tout TARV.

Prévalence de l'herpès simplex virus dans la population d'étude

La prévalence du HSV était de 88% dont 32% de PVVIH porteuses de HSV-1, 22% pour le HSV-2 et 34% portant simultanément le HSV-1 et 2 (co-infection). Au total, il ressort que sur 100 patients recrutés, 88 sont infectés par le HSV pour une prévalence globale de 88%.

Tableau 1: Répartition des patients en fonction du type d'herpès

Type de HSV	N	%
HSV1 seul	32	32
HSV2 seul	22	22
HSV1-HSV2	34	34
Ni HSV1 ni HSV2	12	12
Total	100	100

Parmi les 66 femmes et 34 hommes enrôlés, on dénote une légère féminisation non-significative de l'infection (66,7% HSV-1 versus 57,6% HSV-2) par rapport aux hommes (64,7% HSV-1 et 52,9% HSV-2) ; $p > 0,05$.

Que ce soit pour HSV-1 ou HSV-2, la grande majorité de la population infectée (56,81%) se trouve dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans.

Tableau 2: Répartition des patients infectés en fonction de l'âge

Type de HSV	HSV-1	HSV-2	HSV 1&2	Total	%
[0-20]	4	1	2	7	7,95
[20-40]	16	13	21	50	56,81
[40-60]	9	6	10	25	28,40
[60-80]	3	2	1	6	6,81
Total	32	22	34	88	100

Infection à HSV en fonction de l'état immunitaire

En étudiant l'association entre l'infection et le statut immunitaire, aucune différence significative n'a été observée ($p > 0,05$). Ainsi, le statut immunitaire en termes de taux de CD4 n'aurait pas d'impact significatif sur la survenue de l'infection à HSV-1 et/ou HSV-2. Par

contre, la répartition des patients infectés en fonction des signes cliniques et le taux de LT CD4 montre que la grande majorité des patients présentant des signes cliniques sont ceux dont le système immunitaire est déficitaire, avec respectivement 5,68% et 6,81% pour des taux de LT CD4 variant dans des intervalles [0-200] et [200-350], avec une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) comparée à ceux ayant un taux de LT CD4 > 350 cellules/mm³. Malgré le caractère subjectif des patients sur l'anamnèse, les signes cliniques les plus fréquents sont le bouton de fièvre (4,54%) et l'herpès génital (5,68%).

Tableau 3: Répartition des patients infectés en fonction du statut immunitaire

Type de HSV	HSV-1	HSV-2	HSV 1&2	Total	%
[0-200]	4	5	5	14	15,90
[200-350]	9	7	7	23	26,13
[350-500]	9	6	11	26	29,54
[500-1500]	10	4	11	25	28,40
Total	32	22	34	88	100

Corrélation entre l'infection à HSV et le statut sociodémographique

Dans la population infectée, les célibataires représentent la population la plus touchée avec respectivement 13 cas pour HSV-1&2, 11 cas pour HSV-1 et HSV-2 étudiés séparément ; les différences étant statistiquement significatives ($p < 0,05$) par comparaison aux autres statuts de civilité.

Impact des Connaissances, Aptitudes, Pratiques

Parmi les 100 patients retenus, seuls 11% disposent des connaissances sur la symptomatologie et signes liés à HSV, contre 89% n'ayant jamais entendu parler de l'herpès. La disparité entre les deux proportions ne permet pas de faire un test d'association de ce faible niveau de connaissance avec le statut infecté/non-infecté.

DISCUSSION

La prédominance des femmes infectées par le VIH (66%) dans cette étude s'expliquerait par la plus grande vulnérabilité des femmes par rapport aux hommes, due à la nature de leur appareil génital. D'autre part, la majorité des sujets infectés a un âge situé entre 20 et 40, preuve que le VIH frappe la frange sexuellement active et économiquement productive [2, 12].

La prévalence générale du HSV est très élevée chez les PVVIH (88%), avec un important taux de co-infection HSV-1/HSV-2 (34%). Ces tendances épidémiologiques suggèrent que la progression de l'épidémie de VIH dans les pays en développement pourrait être la conséquence d'une épidémie de HSV, et par ricochet entraîner des conséquences sur l'épidémie de HSV, si bien que ces deux infections pourraient entretenir une certaine interaction synergique [13, 14].

Le sex-ratio hommes/femmes confirme la prédominance épidémiologique du VIH chez les femmes Camerounaises [2, 12]. De plus, la légère féminisation

non-significative de l'infection à HSV s'expliquerait par l'échantillonnage de type consécutif. Les études antérieures à Yaoundé ont montré que la prévalence du HSV-2 était ~50% parmi les femmes et ~25% parmi les hommes, dû au fait que la transmission du HSV-2 serait plus efficace de l'homme à la femme, de même que pour les autres IST [15].

La répartition des patients infectés par le HSV en fonction de l'âge montre une prédominance des sujets âgés entre 20 et 40 ans (56,81%). Généralement, la prévalence du HSV-1 est toujours plus élevée que celle du HSV-2, probablement dû à leur mode de transmission différent [16]. En effet, il a été estimé que plus de 85% de la population mondiale est séropositive pour le HSV-1 ; l'incidence variant selon la localisation géographique, la classe socio-économique et l'âge [17]. Dans le cas du HSV-2, la séroprévalence varie énormément selon la localisation géographique et plus élevée en Sub-saharienne (80% séropositifs au HSV-2)[18]. De plus, l'impact de l'herpès génital est majeur sur la vie affective, sexuelle et sociale des sujets atteints, et constitue l'une des IST les plus communes et la première cause d'ulcérations génitales d'origine infectieuse à travers le monde [19]. La prévalence du HSV-2 est constamment plus élevée chez les individus séropositifs pour le VIH, les travailleuses de sexe et les individus présentant d'autres IST. En effet, dû à sa nature ulcérate, l'infection génitale au HSV-2 semble faciliter la transmission du VIH[18].

L'immunité (LT CD4) n'a pas d'impact significatif sur l'émergence d'infections à HSV-1 et/ou HSV-2, l'immunodépression étant toutefois associée à l'apparition des signes cliniques liés aux HSV. Ce résultat confirme le caractère bénin du HSV chez les immunocompétents et sa sévérité chez les immunodéficients[15, 20]. L'immunodéficience entraînée par l'infection à VIH est principalement à l'origine des changements observés chez les individus co-infectés avec le HSV et VIH. A cet effet, les manifestations cliniques de HSV-2 sont en effet plus graves et persistantes avec des lymphocytes T CD4⁺ se situant en-dessous de 200 cellules/mm³; davantage plus reliés aux signes cliniques rencontrés dans cette étude (bouton de fièvre, gingivostomatite aiguë, panaris herpétique et herpès génital). Les lésions ulcérate, larges et très douloureuses, deviennent nécrotiques et persistantes. De plus, la coinfection VIH-1 et HSV-2 favorise 3-4 la réplication du HSV-2 que chez les mono-infectés par HSV-2 [19]. Par ailleurs, les sujets les plus infectés sont les célibataires ($p < 0,05$) par rapport à d'autres civilités. Une multitude de partenaires serait donc à l'origine de l'incidence de l'infection au HSV-2 [15-19].

Par ailleurs, la connaissance des signes et symptômes associés aux HSV est très basse (11%), alors que la majorité de ceux-ci portent les anticorps anti-HSV, bien qu'instruits. Une éducation sanitaire sur les HSV est nécessaire pour une meilleure prévention de l'infection à HSV, telle que reportée précédemment par Ndjomou et al. et Wald et al. [20-21].

De plus, l'interaction VIH-HSV serait à l'origine de certaines résistances au TARV avec la formation des virus pseudotypés (i.e. particules virales comportant le génome du VIH enveloppé des glycoprotéines de surfaces dérivées d'autres virus) [22]. Des analyses moléculaires, permettraient de confirmer cette co-infection et mieux comprendre l'interaction.

CONCLUSION

La prévalence de HSV est très élevée chez les PVVIH, surtout en âge avancé. Bien que l'altération du système immunitaire n'est pas associée aux HSV, la symptomatologie associée aux HSV suggère une surveillance en routine par sérodiagnostic des HSV. De

REFERENCES

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. A progress report on the Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. UNAIDS; 2012. http://www.zero-hiv.dreamhosters.com/wp-content/uploads/2012/08/UNAIDS_ProgressReportGlobalPlan_FINAL_July17_Web.pdf
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Report on the HIV epidemic*. UNAIDS; 2014. Available at http://data.unicef.org/hiv-aids/paediatric_assessed_on_the_12/12/2014
3. République du Cameroun, Institut National de la Statistique. Troisième Recensement General de la Population et de l'Habitat (RGPH3) ; 2010.
4. République du Cameroun, Institut National de la Statistique. Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples EDS-MICS 2011, Rapport préliminaire sur la prévalence du VIH, Yaoundé, février 2012.
5. E. PILLY. *Maladies Infectieuses et Tropicales*. 21^e édition Vivactus Plus - 17, rue Daudin – 75015 Paris. 2008 ; 736 Pages.
6. Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz A, Ashley R, Krieger N, Corey L. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med*. 2000; 342, 844-850.
7. Langeland N, Haarr L, Mhalu F. Prevalence of HSV-2 antibodies among STD clinic patients in Tanzania. *Int J STD AIDS*. 1998;9, 104-7.
8. Wooley P, Chandiok S. Serological prevalence of herpes simplex virus type 2 amongst GUM clinic attendees in a district general hospital setting. *Int J STD AIDS* 11. 2000; 379-382.
9. Auvert B, Ballard R, Campbell C, Carael M, Carton M, Fehler G, Gouws E, MacPhail C, Taljaard D, Van Dam J, Williams. HIV infection among youth in a South African mining town is associated with herpes simplex virus-2 seropositivity and sexual behaviour. *AIDS*. 2001; 15, 885-98.
10. Ioannidis J, Collier A, Cooper A, Corey L, Fiddian A, Gazzard G, Griffiths D, Contopoulos-Ioannidis G, Lau J, Pavia T, Saag S, Spruance L, Youle S. 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, 349-59.
11. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2002; 35, S173-82.
12. Comité National de Lutte contre le SIDA. Rapport de progrès. 2010.
13. Francois-Xavier Mbopi-Keou, Gerard Gresenguet, Philippe Mayaud, Helen Weiss, Robin Gopal, Mathieu Matta, Jean-Louis Paul, David Brown, Richard Hayes, David Mabey, Laurent Belec. Interactions between Herpes simplex virus type 2 and HIV infection in African women: opportunities for intervention. *J Infect Dis* 2000;182:1090-6.
14. Eis-Hübinger AM, Nyankiye E, Bitoungui DM, Ndjomou J. Prevalence of herpes simplex virus type 2 antibody in cameroon. *Sex Transm Dis*. 2002 ; (11):637-42
15. Weiss HA. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*. 2004; 11 (suppl. 1): 24A-35A.
16. Spruance S, Tyring K, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. *Arch Intern Med*. 1996;156, 1729-35.
17. Girard P. Classifications, définitions et facteurs prévisionnels d'évolution de l'infection VIH-1 chez l'adulte. 2007; chap.5, P.54-71.
18. Smith J, Robinson N. 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.
19. Koelle D, Abbo H, Peck A, Ziegweid K, Corey L. Direct recovery of herpes simplex virus (HSV)-specific T lymphocyte clones from recurrent genital HSV-2 lesions. *J Infect Dis*. 1994;169, 956-61.
20. Schacker T. The role of HSV in the transmission and progression of HIV. *Herpes*. 2001; 8, 46-9.
21. Ward P, Roizman B. Herpes simplex genes: the blueprint of a successful human pathogen. *Trends Genet*. 1994;10, 267-74.
22. Calistri A, Parolin C, Pizzato M, Calvi P, Giaretta I, Palu. Herpes simplex virus chronically infected human T lymphocytes are susceptible to HIV-1 superinfection and support HIV-1 pseudotyping. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21, 90-8.