

INTERACTIONS ENTRE L'INFECTION A VIH, LE SIDA ET LES AUTRES MST.

Philippe VAN DE PERRE

Laboratoire de Référence, Programme National de Lutte contre le SIDA.

BP 780 - Kigali, RWANDA

INTERACTIONS BETWEEN HIV-INFECTION, HIV AND OTHER SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES.

Human immunodeficiency Virus (HIV) is mainly transmitted by sexual intercourse. History of STD's and serological markers of STD's are frequently encountered in HIV-infected patients. This is partly due to a common mode of transmission. However, it has been clearly demonstrated that ulcerative and non ulcerative STD's are able to favour the sexual transmission of HIV. In addition, the HIV epidemic has a profound impact on clinical presentation of STD's and justify specific therapeutical attitudes. **Key-words** : AIDS, HIV, STD's, sexual transmission, treatment, prevention. **Andrologie, 1991, 1 : 29-31**

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), l'agent causal du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), est principalement transmis par contact sexuel, que celui-ci soit homo- ou hétéro-sexuel. La transmission hétéro-sexuelle prédomine dans l'épidémie d'infection à VIH qui sévit actuellement dans les grandes villes d'Afriques et des Caraïbes. Les relations complexes qui lient l'infection à VIH aux Maladies Sexuellement Transmises (MST) classiques ont principalement été étudiées en Afrique et ce sont les données des études pratiquées en Afrique qui seront synthétisées ici. Cependant, les conclusions générales peuvent être étendues sans réserve à la transmission homosexuelle du virus.

Les antécédents de MST sont fréquents chez les patients infectés par le VIH.

Dès le début de l'épidémie d'infection à VIH en Afrique Centrale, plusieurs études transversales ont clairement montré que les antécédents de MST sont plus fréquemment rencontrés chez les patients infectés par le VIH que chez des sujets séronégatifs. Cette association entre le nombre d'épisodes de MST dans les deux années précédentes et l'infection à VIH fut, par exemple, démontrée dans un groupe de 302 hommes sélectionnés à Kigali, la capitale du Rwanda (15) (Tableau 1).

Tableau 1: ANTECEDENTS DE MST ET STATUT SEROLOGIQUE VIH CHEZ 302 HOMMES RWANDAIS SELECTIONNES EN MILIEU URBAIN.

ANT. MST	VIH SEROPOSITIF	VIH SERONEGATIF	RR (IC 95%)
0 épisode	17	134	1.00
1-2 épisodes	23	90	1.81 (1.02-3.20)
3 épisodes	12	26	2.80 (1.46-5.39)

X2 de tendance, p<0.001

D'après Van de Perre et al (ref 15)

La même association a pu être observée parmi 206 adultes rwandais vivant en milieu rural strict, où la prévalence de l'infection est cependant beaucoup plus faible (16) (Tableau 2).

Tableau 2: ANTECEDENTS DE MST ET STATUT SEROLOGIQUE VIH CHEZ 206 HOMMES RWANDAIS SELECTIONNES EN MILIEU URBAIN.

ANT. MST	VIH SEROPOSITIF	VIH SERONEGATIF	RR (IC 95%)
NON	3	181	1.00
OUI	4	18	11.2 (3.5-35.9)

Fisher Exact Test; p=0.003

D'après Van de Perre et al (ref 16)

Cette relation fut encore confirmée par des études séroépidémiologiques montrant une association très étroite entre des marqueurs sérologiques de syphilis et d'infection à Chlamydiae et l'infection à VIH (17) (Tableau 3).

Tableau 3: ASSOCIATION ENTRE LES MARQUEURS SEROLOGIQUES DE MST ET L'INFECTION A VIH CHEZ DES PROSTITUEES RWANDAISES, LEURS CLIENTS ET DES CONTROLES (N=118).

AGENTS	MARQUEUR SEROLOGIQUE	RR POUR VIH (IC 95 %)
SYPHILIS	TPHA > 80	6.1 (2.5-15.5) **
	FTA Abs > 100	8.1 (3.2-20.8) **
	RPR > 2	3.3 (1.3-8.4) ***
CHLAMYDIA TRACHOMATIS	IgG IF > 16	7.9 (3.1-31.6) ** p<0.001 *** p<0.01

D'après Van de Pierre et al (ref 17)

Plusieurs études confirmèrent que la prévalence de l'infection à VIH est plus élevée chez des patients consultant pour MST que dans la population générale, dans un rapport de 2 (en Tanzanie) à 12 (au Rwanda) (12) (Tableau 4).

Tableau 4: PREVALENCE DE L'INFECTION A VIH DANS LA POPULATION GENERALE ET CHEZ DES CONSULTANTS POUR MST.

PAYS	PREVALENCE DE L'INFECTION A VIH (%)	
	CONSULTANTS MST	POPULATION GENERALE
TANZANIE	9.2 %	4.4 %
ZAMBIE	29.0 %	9.0 %
BURUNDI	18.5 %	4.3 %
RWANDA (RURAL)	30.0 %	1.4 %

D'après Pepin et al (ref 12)

En résumé, diverses enquêtes transversales allaient montrer une association entre l'infection à VIH et, respectivement, la syphilis, le chancre mou, l'herpès génital, les condylomes vénériens et les infections génitales à Chlamydiae et à gonocoques.

Cependant, ces associations sont-elles dues simplement à un mode de transmission commun et donc liées à des facteurs de risque communs ou les relations entre les MST et VIH sont-elles plus complexes ? C'est-ce qu'allaient rapidement éclaircir plusieurs enquêtes prospectives.

Les ulcérations génitales favorisent la transmission sexuelle du VIH

Une première question à élucider était de savoir si les ulcérations génitales favorisent la transmission sexuelle du VIH en servant soit de réservoir de virus, soit de porte d'entrée à celui-ci.

Le VIH présente un tropisme tout à fait particulier pour les cellules porteuses de l'antigène CD4 : certains lymphocytes ainsi que les monocytes/macrophages et les cellules gliales du système nerveux. Ainsi, l'afflux de cellules inflammatoires aux alentours de lésions génitales peut y entraîner la présence de cellules infectées par le VIH. Ceci fut démontré par J. Kreiss et ses collaborateurs qui parvinrent à isoler le VIH dans 4 exsudats sur 36 provenant d'ulcérations génitales de femmes séropositives pour le VIH (8). Cette étude évoque la plausibilité biologique du phénomène de facilitation de la transmission hétéro-

sexuelle du VIH par les ulcérations génitales.

Ce phénomène allait se voir confirmer par une étude de cohorte prospective menée à Nairobi (Kenya) et comportant 123 prostituées séronégatives suivies pendant 54 mois. Pendant cette période, 87 séroconversions pour le VIH furent notées. Dans un modèle statistique de régression logistique multiple, après avoir contrôlé ces paramètres pour l'activité sexuelle et l'usage de préservatifs, une association significative (RR=3.7, p<0.03) fut mise en évidence entre la séroconversion et le fait d'avoir présenté des ulcérations génitales dans les six semaines précédentes (13).

Mais si les ulcérations génitales facilitent la transmission hétérosexuelle du VIH, qu'en est-il des infections génitales non ulcéraives ?

Les MST non ulcéraives favorisent la transmission sexuelle du VIH.

Une étude cas-contrôle visant à évaluer la plausibilité biologique de cette hypothèse a été réalisée à Kigali (Rwanda) chez 17 femmes VIH séropositives et 17 femmes VIH séronégatives consultant pour une MST non ulcéraive (18) (Tableau 5). Dans les sécrétions cervico-vaginales de ces patientes furent recherchés les lymphocytes CD4+ et les cellules inflammatoires ou épithéliales porteuses de l'antigène viral p17. Cette étude a montré que de nombreux lymphocytes CD4 + sont présents dans les sécrétions cervico-vaginales de ces femmes, qu'elles soient ou non infectées par le VIH. La cible pour le virus est donc présente. D'autre part, parmi les femmes VIH séropositives, 9/14 présentaient des lymphocytes ou des monocytes infectés par le VIH (antigène p17+) dans leurs sécrétions génitales. Ces cellules infectées étaient présentes à une concentration 20 à 500 fois supérieure à celle habituellement observée dans le sang circulant des individus infectés par le virus.

Tableau 5 : MARQUEURS CD4 ET VIH p7 DANS LES LYMPHOCYTES ET LES CELLULES EPITHELIALES DE SECRETION CERVICOVAGINALES.

STATUT VIH	LYMPHOCYTES		CELLULES EPITHELIALES
	CD4 +,%	VIH p17, n	VIH p17,%
POSITIF n = 17	22 %	9/14	0/17
NEGATIF	36 %	0/13	0/17

D'après Van de Perre et al (ref 18)

Cette étude montre, en outre, que les cellules épithéliales de la muqueuse cervicale ne sont probablement pas susceptibles au virus. Des observations identiques allaient être faites dans une étude sur le liquide séminal d'homosexuels

californiens porteurs du VIH et d'une MST non ulcéraive (Jazy Levy, Université de Californie à San Francisco, communication personnelle).

Cette plausibilité biologique allait se trouver confirmée par une étude récente réalisée à Nairobi par M.Laga et ses collaborateurs (10). Quatre cent quatre-vingt treize prostituées VIH séronégatives furent suivies pendant 11 mois. Une incidence annuelle de 11% de séroconversion pour le VIH fut observée. Dans cette étude prospective, la séroconversion fut clairement associée à une épisode de MST non ulcéraive dans les 6 semaines précédentes, que cette infection soit une gonorrhée (RR = 3.5, p = 0.005), une infection à Chlamydia (RR = 3.2, p = 0.05) ou une infection à Trichomonas vaginalis (RR = 2.7, p = 0.03).

On peut donc conclure, de ces diverses études, que les MST, ulcéraives ou non, facilitent la transmission bidirectionnelle du VIH par contact sexuel.

Circoncision et infection à VIH.

Un autre point d'interrogation concernait les relations possibles entre la circoncision et l'acquisition de l'infection à VIH.

Don Cameron et ses collaborateurs ont suivi prospectivement, à Nairobi, une cohorte de 293 hommes initialement VIH séronégatifs ayant acquis une MST au contact d'un groupe de prostituées parmi lesquelles la prévalence de l'infection à VIH est de 85% (3). Vingt quatre d'entre eux (8%) développèrent une séroconversion au VIH par contact hétérosexuel unique non protégé. Une association fut démontrée entre la séroconversion et, comme prévu, une ulcération génitale (RR = 4.7), mais aussi entre la séroconversion et l'absence de circoncision (RR = 8.2). Cette étude, qui fut confirmée par d'autres, suggère que la circoncision peut constituer un facteur protectif contre la transmission hétérosexuelle du VIH.

La circoncision diminue-t-elle la réceptivité du gland au VIH ou agit-elle via un cofacteur est une question qui reste actuellement sans réponse. Il faut cependant garder en mémoire que l'absence de circoncision est un facteur prédisposant très probable pour l'acquisition du chancre mou (5), de l'herpès génital (14), et de la syphilis (11).

Impact de l'infection à VIH sur la présentation clinique et le traitement des MST.

Venons-en à présent, aux interactions subtiles entre l'infection à VIH et la présentation clinique et le traitement des MST. Les interactions entre le VIH et l'herpès génital ont été bien décrites par

J. Curran, des CDC d'Atlanta (4). L'herpès génital chez un patient infecté par le VIH se présentera volontiers sous forme d'ulcérations mucocutanées, confluentes et chroniques. La réponse au traitement par l'Aciclovir est souvent transitoire.

Une grande confusion règne en ce qui concerne les relations entre syphilis et infection à VIH. Quatre cas ont été décrits d'une évolution fulminante de la syphilis vers des formes neuro-méningées dont trois cas malgré un traitement théoriquement adéquat (7,1). D'autre part, des syphilis secondaires sérologiquement silencieuses ont été observées (6). Très récemment, une étude cas-témoin a été réalisée à Kinshasa (Zaire), comparant la réponse à la Pénicilline à des doses habituelles chez 60 patients syphilitiques VIH séropositifs asymptomatiques et chez 60 patients VIH séronégatifs (9). La réponse clinique et la défervescence des anticorps syphilitiques étaient strictement comparable dans les deux groupes. Cette étude suggère que les schémas thérapeutiques habituels de la syphilis restent d'application chez des patients VIH séropositifs pauci-symptomatiques, qui ne présentent donc qu'une immunodéficience mineure.

Il n'en est pas de même pour le chancre mou. Don Cameron et ses collaborateurs ont comparé l'efficacité thérapeutique d'une dose unique de Norfloxacine ou de Triméthoprim/Sulfaméthoxazole chez 157 patients présentant un chancre mou et porteurs ou non d'une infection à VIH a - au pauci- symptomatique (2). Un échec thérapeutique fut observé plus fréquemment chez les sujets VIH séropositifs (28) que chez les séronégatifs (6%) (Tableau 6). Il n'existe cependant pas actuellement de consensus quant à l'attitude thérapeutique à adopter en présence d'un chancre mou chez un patient infecté par le VIH.

Tableau 6 : CHANCRE MOU ET INFECTION A VIH

STATUT VIH	ECHEC THERAPEUTIQUE	RR(IC95 %)
NEGATIF	8/125 (6 %)	1.00
POSITIF	9/32 (28 %)	6.0 (1.9-21.0)
		p <0.001

(Ref.18)

D'après Cameron et al (ref 2)

Infection à VIH et MST : des stratégies communes de prévention.

En conclusion, il faut rappeler que les stratégies de lutte contre le SIDA et l'infection au VIH se superposent à celles adoptées contre les MST, diminution du nombre de partenaires sexuels et promotion de l'usage des préservatifs et, dans une moindre mesure, des spermicides antiseptiques

(nonoxynol 9, benzalkonium). Peut-être sera-ce le seul mérite de la pandémie d'infection à VIH à laquelle nous devons faire face, que de remettre au goût du jour et d'amplifier nos moyens de lutte contre les MST.

REFERENCES

1. Berry CD, Hooton TM, Collier AC, Lukehart SA. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1587-89.
2. Cameron DW, Plummer FA, Da Costa LJ, et al. Prediction of HIV infection by treatment failure for chancroid, a genital ulcer disease. IV International Conference on AIDS, Stockholm 1988 (résumé N° 7637).
3. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1 : risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989; ii : 403-407.
4. Curran JW, Gold J, Jaffe HW. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In *Sexually Transmitted Diseases* ; édité par Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner P. New York : Mc Graw-Hill 1984, pp 691-706.
5. Hart G. Factors influencing venereal infection in a war environment. *Br J Vener Dis* 1974; 50 : 68-72.
6. Hicks CB, Benson PM, Lupton GP, Tramont EC. Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarcoma : a diagnostic dilemma. *Ann Int Med* 1987; 107 : 492-94.
7. Johns DR, Tierney M, Flesenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with HIV. *N Engl J Med* 1987; 316 : 1569-1572.
8. Kreiss JK, Coombs R, Plummer F, et al. Isolation of human immunodeficiency virus from genital ulcers in Nairobi prostitutes. *J Infect Dis* 1989; 160 : 380-84.
9. Laga M, Nzila N, Manoka AT, et al. Non ulcerative sexually transmitted diseases (STD) as risk factor for HIV infection. VI International Conference on AIDS, San Francisco 1990 (résumé N° ThC97) .
10. Laga M. The association between STD's and HIV : marker or co-factors. VI International Conference on AIDS, San Francisco 1990 (résumé N° SC105).
11. Parker SW, Stewart AJ, Wren MN, Gollow MM, Straton JAY. Circumcision and sexually transmitted diseases. *Med J Aust* 1983; 2 : 288-90.
12. Pepin J, Plummer FA, Brunham RC, Piot P, Cameron DW, Ronald AR. The interaction of HIV infection and other sexually transmitted diseases : an opportunity for intervention. *AIDS* 1989; 1 : 3-9.
13. Plummer FA, Da Costa LJ, Ndinya-Achola JO, et al. Cofactors in male-female transmission of HIV. IV International Conference on AIDS, Stockholm 1988 (résumé N°4554).
14. Taylor PK, Rodin P. Herpes genitalis and circumcision. *Br J Vener Dis* 1975; 51 : 274-77.
15. Van de Perre P, Carael M, Nzaramba D, et al. Risk factors for HIV seropositivity in selected urban-based Rwandese adults. *AIDS* 1987; 1 : 207-11.
16. Van de Perre P, Le Polain B, Carael M, et al. HIV antibodies in a remote rural area in Rwanda, Central Africa : an analysis of potential risk factors for HIV seropositivity. *AIDS* 1987; 1 : 213-15.
17. Van de Perre P, Clumeck N, Steens M, et al. Seroepidemiological study on sexually transmitted diseases and hepatitis B in African promiscuous heterosexuals in relation to HTLV III infection. *Eur. J. Epidemiol.* 1987; 3 : 14-18.
18. Van de Perre P, De Clercq A, Cogniaux-Leclerc J, et al. Detection of HIV p17 antigen in lymphocytes but not in epithelial cells from vaginal and cervical secretions of women seropositive for HIV. Implications on heterosexual transmission of the virus. *Genito urin Med* 1988; 64 : 30-33.

RESUMÉ : Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est principalement transmis par contact sexuel. Les antécédents de MST et les marqueurs sérologiques d'infections à germes sexuellement transmis sont fréquents chez les patients infectés par le VIH. Ceci est en partie dû aux modes de transmission commun de ces infections. Cependant, il est actuellement clairement démontré que les MST, ulcéraires ou non, peuvent favoriser la transmission sexuelle du VIH. Par ailleurs, l'épidémie d'infection à VIH a modifié sensiblement le tableau clinique des MST et nécessite une actualisation de leur prise en charge thérapeutique. **Mots clés** : SIDA, VIH, MST, transmission sexuelle, traitement, prévention. **Andrologie, 1991,1 : 29-31**