

Schistosomiase Genitale Féminine un facteur de risque pour l'infection VIH? *revue de la littérature*

V.Christinet, MSF-UK

E. Comte, CIRES

Alexandra Calmy, HUG

Peter Odermatt, STPH

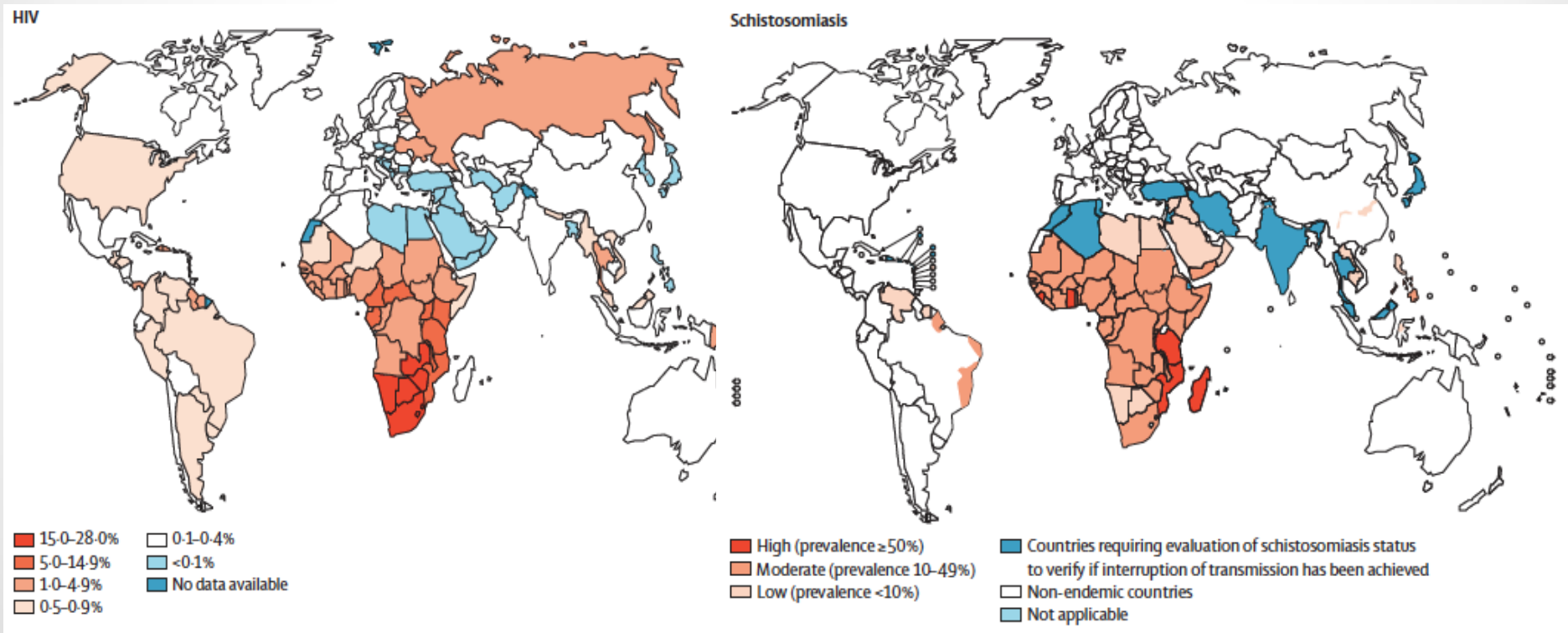
Daniel O'Brian, MSF-UK

**XXI^e ACTUALITÉS
DU PHARO 2015**

9 octobre 2015



Données épidémiologiques: prévalences VIH et schistosomiase

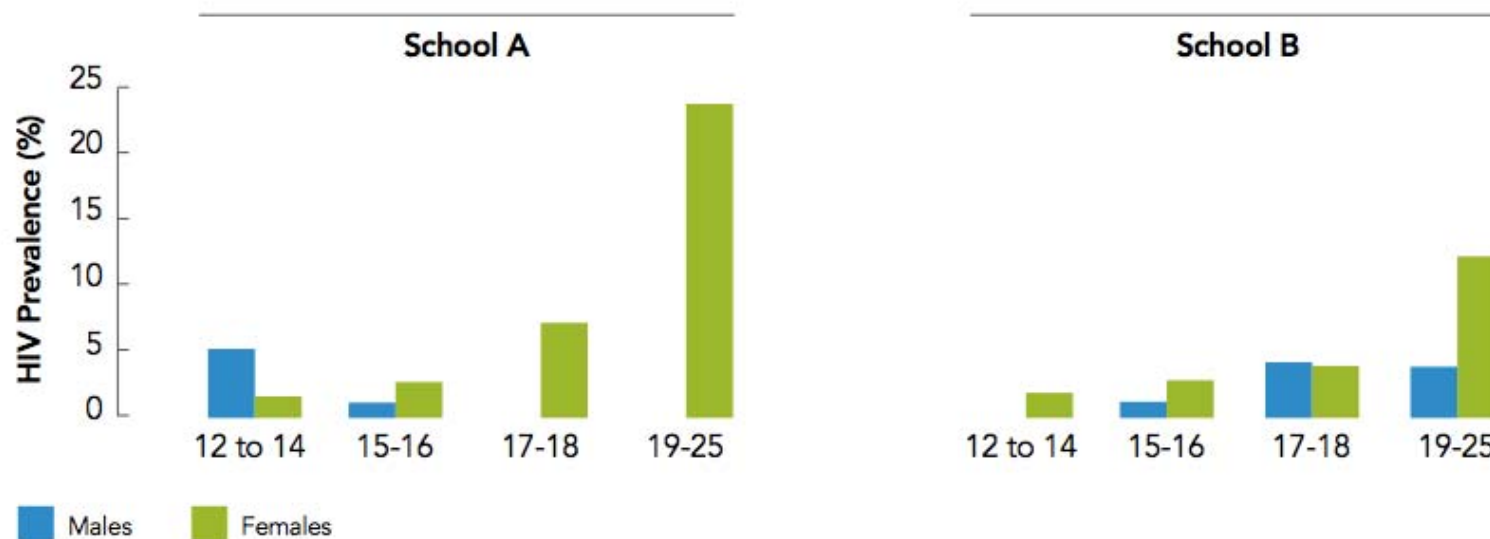


Bustinduy 2014

Comment explique-t-on une telle incidence VIH chez les jeunes femmes d'Afrique subsaharienne?

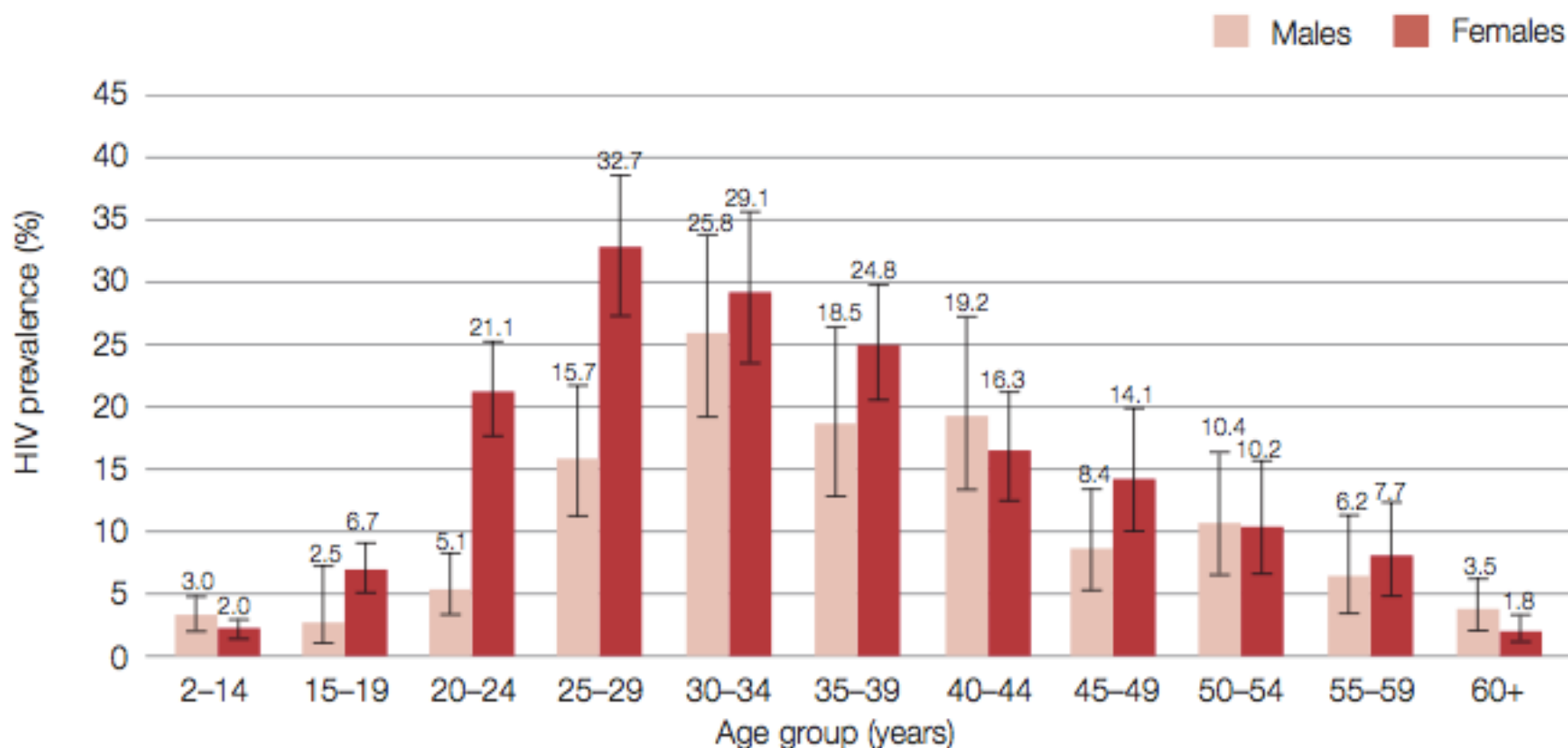
- 71% de toutes les infections VIH en Afrique subsaharienne
- 58% sont des femmes (The Gap Report UNAIDS 2014)
- Incidence élevée chez jeunes femmes expliquées par facteurs comportementaux quasi exclusivement.
- Autres vulnérabilités? biologiques? Schistosomiase?

HIV prevalence among boys and girls in two schools in rural KwaZulu Natal, South Africa, 2012



Source: Kharsany, A.B., Mlotshwa, M., et al. (2012). HIV prevalence among high school learners - opportunities for school-based HIV-testing programmes and sexual reproductive health services. BMC Public Health 12: 231.

Prévalence du VIH chez les femmes - *Afrique du Sud*



Shisana O (2009) South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey, 2008.

Schistosoma hematobium et Schistosomiase Génitale Féminine

SGF due le plus fréquemment à **S. hematobium** (littérature hemato>> mansoni)

S. haematobium 112 million de cas en Afrique subsaharienne, responsable de (Van der Werf 2003) :

- o hématuries (70 mio)
- o pathologies majeures paroi vésicale y. c. cancer (18 mio)
- o Altérations majeures de la fonction rénale (9.6 mio)

Cas de SGF estimés à > 9-13 mio (Feldmeier 1995, Van der werf 2003), nouvelles estimations: 20-150 mio (Hotez 2014)

Schistosomiase urinaires chez femmes: 55-75% ont SGF (Kjetland 1996, Leutscher 1997, Poggensee 1998)

Prévalence SGF population générale: 33% - 75% (Madagascar, Tanzania, Malawi, Niger) (Poggensee 1999)

Schistosomiase Génitale Féminine

Premier cas décrit et publié en 1899.

Il s'agit d'une manifestation **négligée** d'une maladie tropicale **négligée**.

Définition: présence d'œufs et/ou lésions spécifiques caractéristiques dans les organes reproducteurs

Hypersensibilité retardée complexe à œufs sequestrés vivants ou morts. (Poggensee 1999, 2001, Kjetland 2005)

Col utérin, vagin > utérus, trompes, ovaires (Gelfand 1958, Swai 2006)

Selon la localisation, la SGF a été associée à:

- Saignement, écoulement, douleurs, démangaisons, ulcération, menstruations irrégulières, hypermenorrhées, fausses couches (Leutscher 1998, Poggensee 2000, 2001 Swai 2006, kjetland 2005, Kjetland 2008,)
- cancer, grossesses extra-utérines et/ou infertilité, fistules vesico-vaginales/ recto-vaginales (Feldmeier 1995, Poggensee 2001, Swai 2006, Kjetland 2006)

Avant la puberté: symptômes génitaux associés à S.Hematobium décrits chez filles de 10-12 ans (Hegertun 2013)

Revue de littérature

Hypothèse: La schistosomiase génitale féminine est un facteur de risque pour l'infection par le VIH

L'**objectif** de cette revue de la littérature était de répertorier les évidences disponibles compatibles avec cette hypothèse

La méthode: recherche pubmed « mesh terms » « all field » associant les mot-clés suivants: **hiv** ou **acquired immunodeficiency syndrome** avec **schistosomiasis** ou **bilharzia** ou **hematobium**. Les listes de références des articles ont été scannées.

Les résultats: 382 abstracts revus, 36 articles cités dans cette présentation. Références pour le sujet d'intérêt groupées en 7 articles sur plausibilité biologiques/cliniques et 6 données épidémiologiques.

Discussion et conclusion



Plausibilité biologique: *SGF* et *susceptibilité à l'acquisition du VIH*

Rupture de l'intégrité de la barrière muqueuse (traumatisme ou IST ulcéreuse) associée à risque augmenté transmission VIH (Mabey 2000).

Le col utérin - site suggéré de la plupart des acquisitions du VIH et les fréquences relatives des cellules immunitaires muqueuses - déterminant crucial pour la transmission du VIH (Kaul 2008)

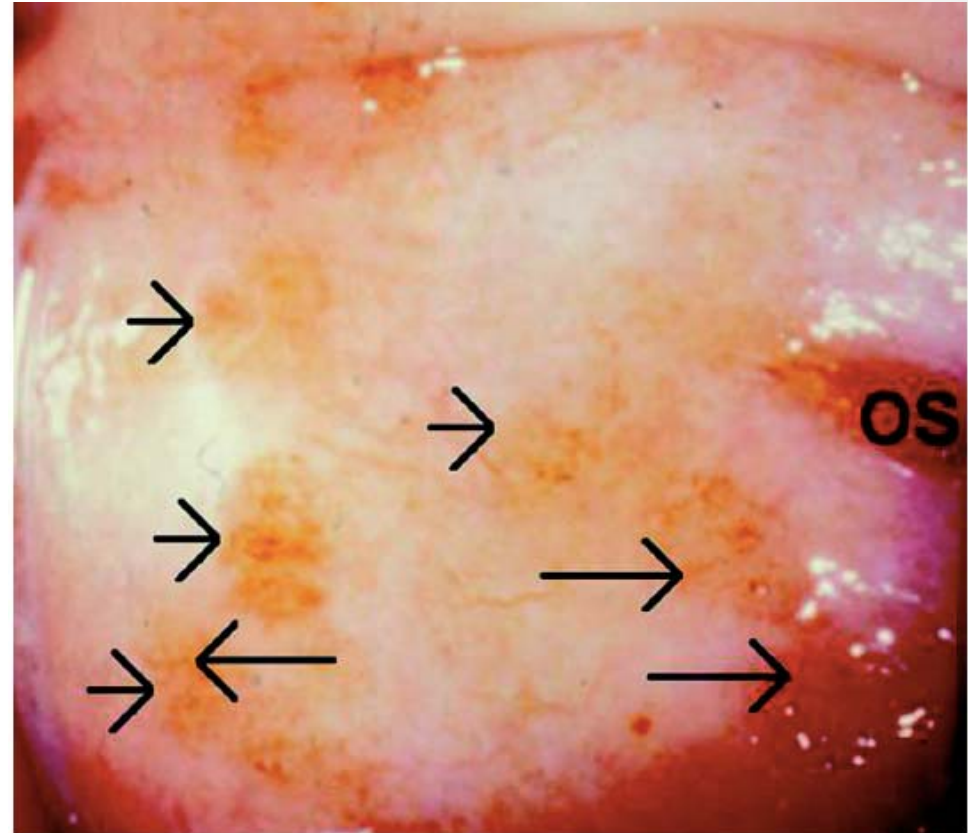
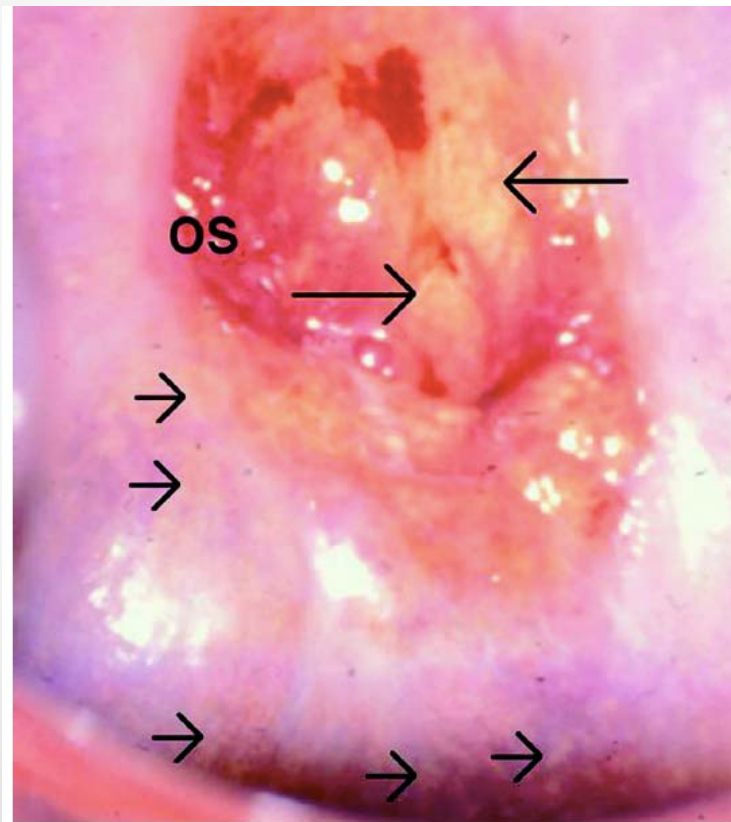
Schistosomiasis -> processus inflammatoire dans col utérin - associé à densité augmentée de cellules cibles du VIH (CD4+ T cells, macrophages)(Jourdan 2011)

SGF associée à fréquence augmentée de (Kleppa 2014):

- CD14+ (monocytes) in blood (11.5% vs. 2.2%, $p = 0.042$)
- CD4+ cellules CCR5 (4.7% vs. 1.5%, $p = 0.018$)

- Processus inflammatoire induit par le dépôt des œufs -> point d'entrée pour le VIH? •

Rupture intégrité barrière mucosale, neo-vascularisation, saignement de (pré-)contact



• (Kjetland 2005)

•

Neovascularisation et saignements de contact associé à S.h.

Table 1. The association between *Schistosoma haematobium* and each of the four genital findings adjusted for HIV, length of stay in the area and age in 523 rural Zimbabwean women.

Genital mucosal finding ^b	<i>S. haematobium</i> ova in Pap smears ^a	
	Adjusted OR (95% CI)	P
Grainy sandy patches ^c	4.8 (2.1–10.9)	< 0.001
Homogenous yellow sandy patches ^d	2.8 (1.2–6.6)	0.019
Neo-vascularization ^e	5.1 (2.0–13.2)	0.001
Contact bleeding ^f	7.5 (1.8–31.6)	0.006

Kjetland 2006

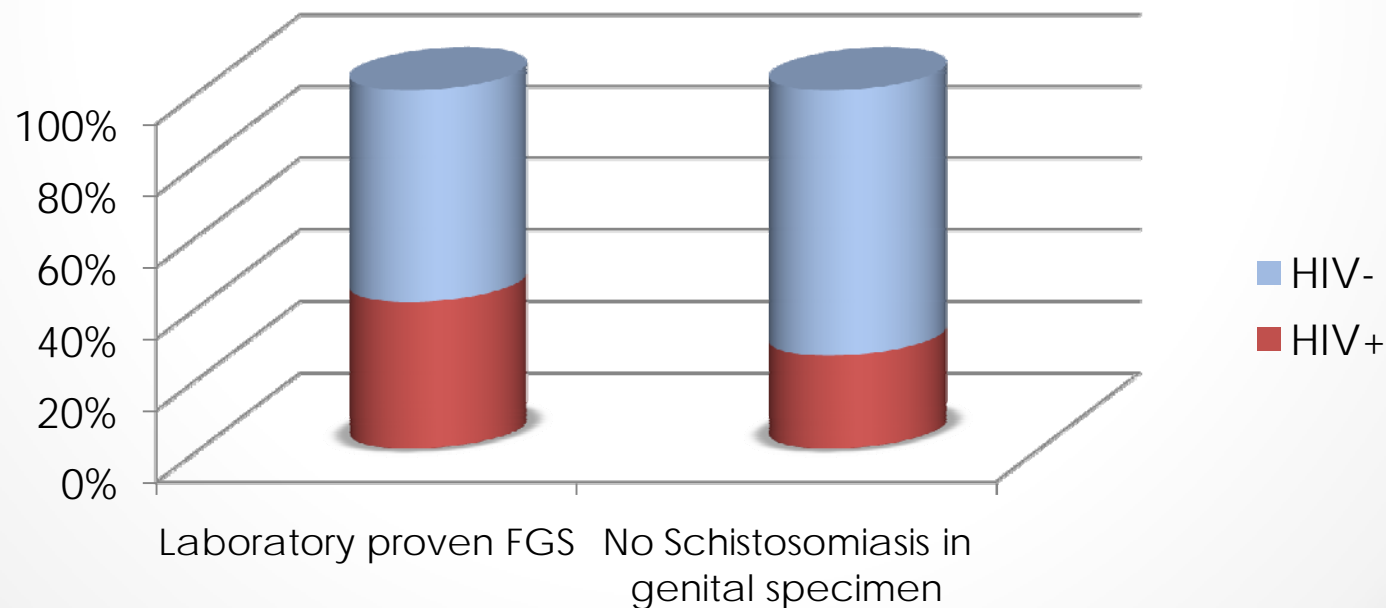
Les œufs de *S. h.* dans le tissu génital - prédicteur le plus fort de neovascularization, de saignements de contact et de « sandy patches » chez 527 femmes Zimbabwéennes / analyse multivariée (Kjetland 2005)

111 tanzaniennes avec SGF (biopsies): principal symptom rapportés saignements (48%) (Swai 2006)

Augmentation de la vascularité cervicovaginale associée aux œufs de *S.h* (Jourdan 2011, 2013)

SGF et VIH associés dans une étude cas-témoin

Zimbabwe: prévalence VIH 41% (29/70) chez femmes avec SGF prouvée comparé à 26% (96/375) chez femmes sans œuf de schistosome dans voies génitales (OR, 2.1; 95% CI, 1.2–3.5; P . 0.008) (Kjetland 2006)



Suivi des femmes et séroconversion VIH

7/224 femmes infectées à 12 mois de suivi

7/7 avec SGF ou schistosomiase urinaire (65%
142/217 chez les femmes non VIH)($p=0.098$)

Age moyen: 28 ans (38 ans pour femmes non
VIH) ($p=0.056$)

6 mariées / 1 divorcée

IST: pas de différence entre femmes
nouvellement infectées et femmes non VIH.

•

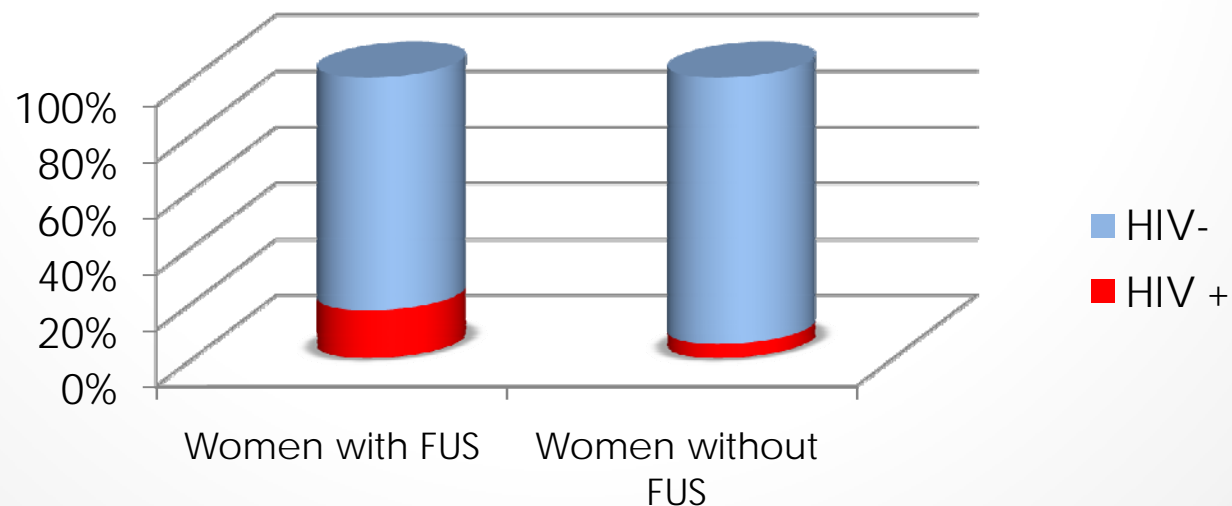
Kjetland 2006 •

Schistosomiase urogénitale féminine et VIH associée dans étude cas-témoin

Tanzanie: prévalence VIH 17% chez femmes avec SUF comparée à 5.9% chez les témoins

(OR = 4.0, 95%; CI = 1.2–13.5 p=0.024)

Caractéristiques de base: Pas de différence significative entre cas et témoins (Down 2011)



Correlation entre prévalences VIH et *S.hematobium* en Afrique subsaharienne

Etude écologique, analyse multivariée

43 pays d'Afrique subsaharienne

Controlé pour différents facteurs de risques spécifiques du VIH et indicateurs de santé généraux des pays.

Prévalence du VIH associée à *S. hematobium* à travers toute l'Afrique sub-saharienne.

Chaque infection à *S. hematobium* pour 100 individus associée à augmentation relative d'infection du VIH de 2.9% (95% CI: 0.2–5.8%; $p=0.038$)

Modélisation de la dynamique VIH/schistosomiase

3 modélisations mathématiques montrent une corrélation des 2 épidémies et un impact du traitement de la schistosomiase sur l'épidémie VIH (Mushayabasa 2010, Gibson 2010)

Traitement de masse de PZQ chez enfants en âge scolaires - communautés à haut risque (Ndeffo Mbah 2014)

- **Réduction de l'incidence de 9%** (95%CI: 3-22) **à 22%** (95%CI:18-42) après 20 ans (selon prévalence nationale du VIH: model fait pour la Zambie, l'Angola et le Kenya)
- Extension au traitement des adultes diminuerait encore l'incidence et la prévalence du VIH



S. hematobium urinaire et VIH

Association épidémiologique entre S.hematobium et VIH au niveau local peu évidente (N'Zoukoudi-N'Doundou 1995, Ndhlovu 2007, Thigpen 2011)

Excretion des œufs de schistosome est diminuée ou équivalente patientes VIH (N'Zoukoudi-N'Doundou 1995, Mwanakasale 2003, kallestrup 2005, Kleppa 2015)

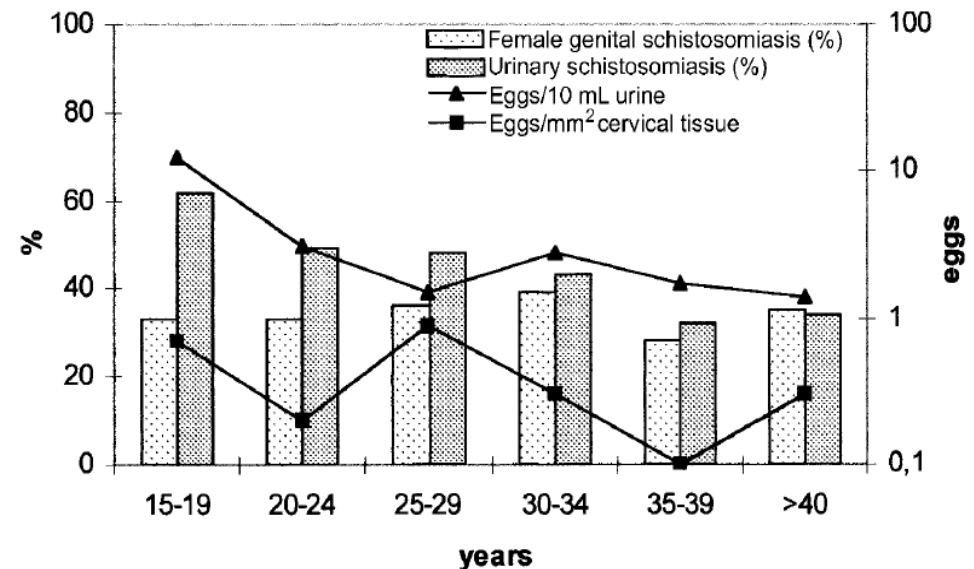
(Poggensee 1996, 1998, 2000, Kjetland 2005 & 2008)

Interaction VIH/schisto:
schisto génitale/
génito-urinaire > s.
urinaire

•

Poggensee et al.

J1



Discussion

2 études cas-témoin montrent une association entre SGF et VIH, **une étude écologique et 3 modelisations** **montrent une association** entre les deux épidémies. Les lésions génitales dues à la schistosomiase peuvent être **érosive, hypervascularisée et sanguinolentes** avec une accumulation de cellules inflammatoire cibles du VIH.

Il existe donc des arguments que la SGF puisse être un facteur de risque pour le VIH, malgré:

- Le peu d'étude à disposition
- La difficulté de diagnostic de la SGF
- L'absence d'études randomisées prospectives (difficultés éthiques)

•

•

➤ Quels sont les biais?



Bias du to observational studies/cross sectional studies

SGF favorisée par VIH (cf. dysplasie cervicale)? Etude comparative a montré que la présentation clinique de la SGF ne diffèrent selon VIH (Kleppa 2015)

L'excretion des œufs pourrait être augmentée chez les patients VIH -> augmenterait artificiellement l'association? Plusieurs études ont montré une diminution ou un excretion équivalente.

Le VIH pourrait survenir avant la SGF? Les courbe de prévalence selon l'âge -> plus probable d'être d'abord infecté par le schistosome avant de rencontrer le VIH.

Quels peuvent être les autres biais? Quels peuvent être les facteurs associé avec le VIH est la SGF? Facteurs socio-économiques? Facteurs biologiques? Il faut d'autres études observationnelle ajustées pour ces facteurs.

Autres biais:

- Manque de sensibilité des méthodes diagnostic de la SGF ?
- Biais de publication

la schistosomiase sur le VIH

Plusieurs études ont montré que la schistosomiase augmente la virémie VIH chez les patients co-infectés. Un modèle compilant ces différentes données montre que pour chaque épisode de schistosomiase, il y a un excès de transmission de 8.5 (2.7%– 97.5% CI: 0.2–38.6)(Baggaley 2015).

L'infection à *S. hematobium* augmente l'excretion de virus dans le sperme des hommes infectés par le VIH en raison de l'inflammation induite par le dépôt des œufs dans les vésicules séminales et la prostate (Leutscher 2005).

S. Mansoni est associé au VIH dans certaines études épidémiologique et dans des modèles de primates.

La réponse immunologique Th2 favorisée par la schistosomiase rend les cellules plus susceptibles à l'infection par le VIH.

Coût-efficacité du traitement de la schistosomiase considérant son effet potentiel sur la prévention de l'infection VIH

120'000 nouveaux cas par an pourraient être prévenus par un traitement de PZQ régulier dans la prochaine décennie. Cela coûterait environ \$112 million. (PEPFAR \$18.8 milliards sur 5 ans)(Hotez 2009).

Traitement de masse de PZQ des enfants d'âge scolaire pour prévenir les infections VIH dues à la SGF -> économie nette de US\$16 -101 million au Zimbabwe. Ce tt réduirait aussi les SGF -> économie supplémentaire de US\$ 36 - 92 million sur 10 ans (Ndeffo Mbah 2013).



Conclusion

Et si la schistosomiase génitale féminine était un facteur de risque pour l'infection VIH?

Autres études observationnelles étudiant la SGF et le VIH avec ajustement pour facteurs confondants potentiels nécessaires.

Combien de preuves nécessaires pour intervenir sur traitement précoce de la schistosomiase sachant que la relation causale entre la SGF et le VIH est très difficile à démontrer expérimentalement.

Certaines évidences existent et des interventions relativement peu coûteuses pourraient prévenir des infection VIH et sûrement impacter les importantes et nombreuses conséquences de la schistosomiasis.

Qu'attendent les autorités de santé publique pour inclure le traitement de la schistosomiase dans leur priorités?



Merci!

Herman Feldmeier

Professor of Tropical Medicine
Institute of Microbiology and Hygiene Charité University
Medicine, Germany

Eyrun Floerecke Kjetland

MD, PhD, Research Fellow, Clinician
Norwegian Centre for Imported and Tropical Diseases

Jutta Reinhard-Rupp

Head of Translational Innovation Platform Global Health,
R&D
Merck Serono S.A.

