

Paludisme et infection à VIH en Afrique subsaharienne : encore un couple maudit ?

Eba François Aoussi^{1,2}
 Koffi Aristophane Tanon^{1,2}
 Eboi Ehui^{1,2}
 Songda Ismaël Ouattara^{1,2}
 Kokou André Inwoley³
 Koffi Daho Adoubryn⁴
 Serge Paul Eholié^{1,2}
 Emmanuel Bissagnéné^{1,2}

¹ CHU Treichville
 service des maladies infectieuses
 et tropicales
 BP V3

Abidjan
 Côte d'Ivoire
 <ebaaoussi@hotmail.com>
 <aristotanon@yahoo.fr>
 <docehui@yahoo.fr>
 <si_ouattara@yahoo.fr>
 <speholie@afnet.net>
 <bissagnene@yahoo.fr>

² Université de Cocody
 département de dermatologie-infectiologie
 unité de formation et de recherche des
 sciences médicales

BP V166
 Abidjan
 Côte d'Ivoire

³ Université de Cocody
 département d'hématologie et immunologie
 unité de formation et de recherche des
 sciences pharmaceutiques et biologiques
 BP V34

Abidjan
 Côte d'Ivoire
 <ikandre@yahoo.fr>

⁴ Laboratoire de parasitologie-mycologie
 unité de formation et de recherche des
 sciences médicales
 BP V166 Abidjan
 Côte d'Ivoire
 <kdadoubryn@yahoo.fr>

Résumé

Le paludisme et le VIH sont les infections les plus importantes en Afrique subsaharienne en termes de morbidité et de mortalité. Les données actuelles suggèrent une potentielle interaction entre les deux pathologies. En effet, l'immunodépression cellulaire liée au VIH pourrait augmenter la fréquence et la sévérité du paludisme par perte de la prémunition des populations autochtones des zones d'endémie. De même, la survenue et la répétition des accès palustres entraîneraient une activation de la réplication du VIH, une diminution des lymphocytes CD4 et une évolution plus rapide de la maladie. Malgré leur superposition géographique, le profil épidémiologique des deux affections varie considérablement. L'intrication de ces deux maladies a des conséquences épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques en Afrique subsaharienne, faisant craindre, à l'instar de la tuberculose, l'émergence d'un nouveau couple maudit.

Mots clés : Afrique ; cotrimoxazole ; infection à VIH ; paludisme.

Abstract

Malaria and HIV infection in subSaharan Africa: Another match made in Hell?

Malaria and HIV are the most important infections in subSaharan Africa, in terms of the morbidity and mortality they cause. Current data suggest a possible interaction between the two diseases. Cellular immunodeficiency due to HIV infection might increase the frequency and severity of malaria, as local populations in endemic areas become less resistant. Likewise, the onset and repetition of malaria episodes might activate HIV replication and thus decrease the number of CD4 lymphocytes and accelerate the disease course. Despite their geographical coincidence, the epidemiological profiles of malaria and HIV differ considerably. The entanglement of these two diseases has epidemiological, clinical and therapeutic consequences in subSaharan Africa that raise concerns that HIV with malaria, as with tuberculosis, is a match made in Hell.

Key words: Africa; cotrimoxazole; HIV infection; malaria.

Le paludisme et le VIH sont les infections les plus importantes en Afrique subsaharienne en termes de morbidité et de mortalité. Selon l'Organisation mondiale de la santé, 40 millions de personnes sont actuellement infectées par le VIH dans le monde, dont 28 millions vivent en Afrique sub-saharienne,

et l'on dénombre entre 350 et 500 millions de cas de paludisme chaque année [1]. La comorbidité liée à la double infection plasmodium-VIH constitue un véritable problème de santé publique en raison des implications multiples sur la santé des populations vivant dans les pays à ressources limitées.

Pour citer cet article : Aoussi EF, Tanon KA, Ehui E, Ouattara SI, Inwoley KA, Adou-Bryn KD, Eholié SP, Bissagnéné E. Paludisme et infection à VIH en Afrique subsaharienne : encore un couple maudit ? *Sante* 2011 ; 21 : 174-177. doi : 10.1684/san.2011.0255

Tirés à part : K.A. Tanon

Les données actuelles suggèrent une potentielle interaction entre les deux pathologies. En effet, l'immunodépression cellulaire liée au VIH pourrait augmenter la fréquence et la sévérité du paludisme par perte de la prévalence des populations autochtones des zones d'endémie [2]. Par ailleurs, la survenue et la répétition d'épisodes d'accès palustres entraîneraient une activation de la réplication du VIH dont les conséquences sont une diminution des lymphocytes CD4 et une évolution plus rapide de la maladie. La plupart des études ayant pu démontrer une interaction des deux pathologies ont été réalisées chez les femmes enceintes, en particulier africaines [3-5].

Malgré leur superposition géographique, le profil épidémiologique des deux affections varie considérablement [6] entre pays, et au sein d'une même nation. Le paludisme est plus fréquent dans les zones rurales et touche particulièrement les femmes enceintes et les jeunes enfants [1]. En revanche, l'infection à VIH sévit surtout au sein des adultes jeunes résidant en zones urbaines avec une séroprévalence deux à trois fois supérieure à celle des zones rurales [6]. Il est acquis aujourd'hui que la co-infection VIH-paludisme contribue à la progression des deux affections en Afrique subsaharienne [7]. Dans cet article, nous faisons une analyse des différentes implications épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques connues entre ces deux pathologies.

Impact de l'infection à VIH sur le paludisme

Les données de la littérature indiquent que le paludisme ne se présente pas comme une infection opportuniste classique du sujet infecté par le VIH, à la différence de la tuberculose [8]. Néanmoins, dans les pays à transmission stable du paludisme et à prévalence élevée du VIH, on peut noter une importante parasitémie chez les sujets asymptomatiques, mais aussi une augmentation du nombre d'épisodes d'accès palustres simples chez les grands enfants et les adultes infectés par le VIH [9]. Le suivi de cohortes en Ouganda et au Malawi a

montré une augmentation du taux de transmission et des cas d'accès palustres plus significative chez les sujets VIH + ayant une immunodépression sévère [9, 10]. Les sujets ayant moins de 200 CD4/mm³ présentent une prévalence plus élevée d'accès palustres que ceux dont la numération des CD4 est supérieure à 500/mm³. Cet accroissement du nombre des cas pose le problème d'une redéfinition du paludisme simple chez le sujet VIH positif à un stade avancé. En effet, en zone de transmission stable, tout cas de fièvre doit être considéré comme d'origine palustre, alors que la fièvre chez une personne infectée par le VIH peut être d'étiologies diverses, liées aux multiples infections opportunistes que le patient développe, en particulier lorsque l'immunodépression est sévère [11].

Dans les zones de transmission instable du paludisme où l'on retrouve les populations non immunes, les adultes infectés par le VIH présentent plus de risque de développer un paludisme grave, risque d'autant plus important que le taux de CD4 est bas [6]. Les résultats les plus significatifs ont été obtenus par Grimwade [12] au Kwazulu (Natal), montrant un risque quatre fois plus important de développer un paludisme grave chez les adultes infectés par le VIH que dans les populations séronégatives. Toutes les études s'accordent à dire qu'il n'y a pas de présentation d'un tableau clinique particulier de paludisme chez les patients infectés par le VIH ; en revanche, la mortalité y est deux à cinq fois plus élevée [13, 14]. Cela est d'autant plus alarmant que le faciès épidémiologique du paludisme, associée à une « urbanisation », se modifie dans près de la moitié des cas en régions hypo- ou mésoendémiques de paludisme. Ainsi, l'on risque d'assister, dans la majorité des pays d'Afrique sub-saharienne où l'infection à VIH se généralise, à une augmentation des cas d'accès palustres, en particulier des paludismes graves inhabituels chez les adultes autochtones [14].

Chez les enfants infectés par le VIH, on dispose de données insuffisantes en raison de la mortalité précoce [15]. Les études réalisées précédemment n'avaient pas démontré une augmentation ou une fréquence plus importante d'accès palustres [16].

Effet de l'infection à VIH sur le traitement du paludisme

Les données actuelles indiquent qu'il n'y a aucune différence dans la réponse au traitement antipaludique chez les enfants VIH+ [17]. En revanche, dans une étude ougandaise réalisée chez 1 965 patients, dont 95 VIH+ (53 % âgés de plus de 18 ans), on retrouvait un taux d'échec, lié à des réinfections, plus important chez les adultes VIH+ (OR = 6,35, $p = 0,007$). Ce constat est également retrouvé par van Geetruyden [2006] en Zambie dans une étude comparant 1 291 patients, dont 320 VIH+ (24,8 %) ; il notait, après ajustement par PCR, un taux d'échec thérapeutique plus élevé, lié à la recrudescence des accès, chez les adultes VIH+ recevant comme traitement antipaludique l'association sulfadoxine-pyriméthamine et ayant un taux de CD4 inférieur à 300/mm³. Le même auteur avait relevé un décalage des clairances thermiques et parasitaires chez les patients infectés par le VIH.

L'infection à VIH amène à rationaliser l'usage du traitement antipaludique empirique en cas de fièvre chez un sujet vivant dans une zone à transmission stable du paludisme en raison du risque d'une prescription par excès, comme constaté dans près de 90 % des cas d'une étude réalisée à Abidjan en Côte d'Ivoire [16].

Implication de la chimioprophylaxie au cotrimoxazole

Les travaux effectués aussi bien chez les adultes que les enfants ont démontré l'apport bénéfique de la chimioprophylaxie au cotrimoxazole (CTX) sur la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH, avec une réduction des épisodes de diarrhée, des cas de fièvre, des pneumonies et aussi du paludisme [11, 18]. L'impact du CTX sur l'incidence du paludisme chez ces personnes avait déjà été relevé par Anglaret, et corroboré depuis par de nombreuses études, dont les plus probantes ont été effectuées chez les femmes enceintes, avec une réduction

des épisodes de paludisme d'un facteur 3 à 5 selon le niveau d'endémicité palustre [11, 16, 18]. Aussi, dans les pays dans lesquels la sulfadoxine-pyriméthamine est recommandée en traitement prophylactique intermittent du paludisme [19], le CTX pourrait être utilisé en remplacement de cette prophylaxie chez les femmes enceintes infectées par le VIH [20]. En revanche, l'impact du CTX peut s'avérer négatif, en particulier sur l'émergence des résistances. En effet, la pression médicamenteuse liée au CTX a entraîné une augmentation des résistances bactériennes à ce produit ; s'ajoute sur les plasmodies le risque spécifique de résistance croisée induite par le CTX dans les pays où le CTX et la sulfadoxine-pyriméthamine sont largement utilisés en traitement curatif ou préventif des pathologies infectieuses [21]. Dans un grand nombre de pays d'Afrique subsaharienne, où la sulfadoxine-pyriméthamine est recommandée dans la chimioprophylaxie du paludisme en traitement prophylactique intermittent [19], une augmentation de la résistance de *Plasmodium falciparum* au cotrimoxazole, chez les personnes vivantes avec le VIH dans des zones de transmission stable du paludisme, aurait des implications importantes sur le choix d'une chimioprophylaxie efficace et accessible à la femme enceinte VIH+. La réduction de la susceptibilité à la sulfadoxine-pyriméthamine se traduit par une diminution de la durée de l'effet post-chimioprophylactique d'un mois, ce qui pourrait compromettre l'efficacité des deux, voire des trois doses [19]. Les données actuelles ne suggèrent pas une remise en cause du traitement prophylactique intermittent, mais plutôt une révision des doses administrées. Certains auteurs suggèrent soit une administration mensuelle de la sulfadoxine-pyriméthamine, soit une évolution vers d'autres schémas de chimioprophylaxie, majoritairement inaccessibles dans les pays à ressources limitées. La résistance au CTX pourrait s'étendre aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine contenant des sulfamides, dont l'intérêt pourrait être limité au traitement curatif du paludisme simple du sujet VIH+. En pratique, chez un patient sous CTX en chimioprophylaxie et présentant un accès simple, les combinaisons thérapeutiques à base d'arté-

misinine ne devraient pas contenir de sulfamides, mais plutôt s'associer à l'amodiaquine ou à la luméfantine, comme cela a pu être recommandé par l'OMS [20].

Autres implications thérapeutiques

Des études *in vitro* indiquent que des antiprotéases, en particulier le lopinavir, ont une activité antimalarique par inhibition de la plasmepsine, protéase de *P. falciparum* [22]. Un point important est celui des interactions médicamenteuses, en raison des propriétés inductrices ou inhibitrices sur les enzymes hépatiques des antirétroviraux. L'association lopinavir/ritonavir entraîne, en cas d'administration combinée à la quinine ou à la luméfantine, une augmentation des taux sériques de ces deux molécules à des seuils toxiques. En revanche, la névirapine diminuerait les taux de ces deux antipaludiques à des seuils infrathérapeutiques, entraînant alors de potentiels échecs thérapeutiques [23]. L'administration concomitante d'antipaludiques et d'antirétroviraux peut avoir une toxicité additive. Ainsi, les effets secondaires hépatiques, hémato-logiques, cutanés et cardiaques peuvent être majorés et les praticiens risquent d'être confrontés au problème d'imputabilité [23].

Implications de la co-morbidité infection à VIH/paludisme au cours de la grossesse

L'infection à VIH réduit les défenses qu'ont les femmes enceintes pour mieux résister à l'infestation à *P. falciparum* et accroît le risque du paludisme chez la femme enceinte [4, 24]. Ainsi, à la différence de la multigeste non infectée par le VIH, les risques associés au paludisme au cours des grossesses chez la femme VIH+ sont comparables à ceux de la primigeste. Les études effectuées au Kenya et en Ouganda montrent une fréquence plus élevée des cas d'accès palustres et des formes

sévères chez les femmes séropositives. On relève aussi une parasitémie maternelle plus souvent décelable avec des densités parasitaires plus élevées, une augmentation des cas d'infestation placentaire et d'anémie sévère au cours de la grossesse [24, 25].

Impact du paludisme sur l'infection à VIH

L'impact du paludisme sur l'évolution de l'infection à VIH n'est pas clairement établi ; il a surtout été étudié au cours de la grossesse [26]. En effet, la survenue d'un cas de paludisme chez la femme enceinte infectée par le VIH entraîne une augmentation de la réplication virale et une diminution des lymphocytes CD4 [26, 27]. Une étude effectuée en Ouganda a montré un doublement de la charge virale placentaire, élévation indépendante du degré d'immunodépression mais corrélée à la densité parasitaire [27]. Cet impact immunovirologique, associé à l'infection placentaire et aux accès palustres itératifs, représente un facteur favorisant la transmission mère-enfant de l'infection à VIH. En effet, Brahmhatt a démontré que le paludisme placentaire donnait un risque environ trois fois plus élevé de transmission mère-enfant de l'infection à VIH [24]. Les conséquences de la comorbidité sur l'issue de la grossesse sont un risque plus important de prématurité, de retard de croissance intra-utérine et des nouveau-nés ayant un petit poids de naissance [3, 25]. Chez ces enfants, en raison des facteurs de risque suscités, la mortalité néonatale est trois à cinq fois plus élevée que celle du nouveau-né non infecté par le VIH [25].

Conclusion

La comorbidité paludisme et infection à VIH constitue un problème de santé publique dans les pays à ressources limitées et plus particulièrement en Afrique subsaharienne. À l'instar de la tuberculose, les implications épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques en font encore un « couple maudit ». Il importe donc pour les décideurs et les praticiens de développer une approche intégrée en

associant les programmes nationaux de lutte contre l'infection à VIH et de lutte contre le paludisme. ■

Remerciements et autres mentions

- Personnel du service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan

- Laboratoire de Parasitologie, CHU de Cocody, Abidjan

- Laboratoire d'Immunologie, Centre de diagnostic et de recherche sur le Sida, Abidjan

Financement : aucun ; **conflits d'intérêts :** aucun.

Références

1. World Health Organization. Roll back malaria partnership. *World Malaria Report*. Geneva : World Health Organization, 2005; available on www.who.org.
2. Good MF, Doolan DL. Immune effector mechanisms in malaria. *Curr Opin Immunol* 1999 ; 11 : 412-9.
3. Ayisi JG, van Eijk AM, ter Kuile FO, et al. The effect of dual infection with HIV and malaria on pregnancy outcome in western Kenya. *AIDS* 2003 ; 17 : 585-94.
4. Ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2004 ; 71 : 41-54.
5. Verhoeff FH, Brabin BJ, Hart CA, Chimsuku L, Kazembe P, Broadhead RL. Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control. *Trop Med Int Health* 1999 ; 4 : 5-12.

6. Korenromp EL, Williams BG, de Vlas SJ, et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 9 : 1410-9.
7. Abu-Raddad LJ, Patnaik P, Kublin JG. Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in Sub-Saharan Africa. *Science* 2006 ; 314 : 1603-5.
8. Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC, et al. Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 872-8.
9. Whitworth J, Morgan D, Quigley M, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1051-6.
10. Patnaik P, Jere CS, Miller WC, et al. Effects of HIV-1 RNA concentration and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 984-91.
11. Mulenga V, Ford D, Walker AS, et al. Effect of cotrimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use HIV-infected children. *AIDS* 2007 ; 21 : 77-84.
12. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe *falciparum* malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 2004 ; 18 : 547-54.
13. Diallo AH, Guiguemde TR, Ki-Zerbo G. Clinical and parasitological aspects of severe malaria in adults in an urban area, Bobo-Dioulasso (Burkina-faso). *Bull Soc Pathol Exot* 2003 ; 96 : 99-100.
14. Eholié SP, Ehui E, Adou-Bryn K, et al. Paludisme grave de l'adulte autochtone à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 2004 ; 97 : 340-4.
15. Arrivé E, Kyabayinze DJ, Marquis B, et al. Cohort profile: the paediatric antiretroviral treatment programmes in lower-income countries (KIDS-ART-LINC) collaboration. *Int J Epidemiol* 2008 ; 37 : 474-80.
16. Anglaret X, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, et al. Causes and empirical treatment of fever in HIV-infected adult outpatients, Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2002 ; 16 : 909-18.

17. Kanya MR, Gasasira AF, Yeka A, et al. Effect of HIV-1 infection on antimalarial treatment outcomes in Uganda: a population-based study. *J Infect Dis* 2000 ; 193 : 9-15.
18. Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, et al. Effect of cotrimoxazole prophylaxis on morbidity, mortality CD4-cell count, on viral load in HIV infection in rural Uganda. *Lancet* 2004 ; 364 : 1428-34.
19. Chippaux JP, Le Hesran JY, Cot M, Massoug-bodji A. Limites et faiblesses du traitement intermittent dans la prévention du paludisme. *Bull Soc Pathol Exot* 2003 ; 96 : 75-6.
20. World Health Organization. HIV/AIDS Programme. Guidelines on cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults. Recommendations for public health approach. Geneva, 2006 ; available on www.who.org.
21. Iyer JK, Milhous WK, Cortese JF, Kublin JG, Plowe CV. *Plasmodium falciparum* cross resistance between trimethoprim and pyrimethamine. *Lancet* 2001 ; 358 : 1066-7.
22. Parikh S, Gut E, Istvan DE, Goldberg DE, Havlir DV, Rosenthal PJ. Antimalarial activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 2983-5.
23. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005 ; 19 : 995-1005.
24. Brahmbhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, et al. The effects of placental malaria on mother-to-child HIV transmission in Rakai. *Uganda AIDS* 2003 ; 17 : 2539-41.
25. van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO, et al. HIV, malaria, and infant anemia as risk factors for postneonatal infant mortality among HIV-seropositive women in Kisumu, Kenya. *J Infect Dis* 2007 ; 196 : 30-7.
26. Martin-Blondel G, Soumah M, Camara B, et al. Impact of malaria on HIV infection. *Med Mal Infect* 2010 ; 40 : 256-67.
27. Van Geertruyden JP, Mulenga M, Kasongo W, et al. CD4 T-cell count and HIV-1 infection in adults with uncomplicated malaria. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 43 : 363-7.