

Coïnfection VIH/paludisme

Comment « cohabitent » ces deux affections ? Quelles recommandations peut-on émettre en matière de prise en charge thérapeutique des personnes coïnfectées et de prévention des crises de paludisme chez les sujets séropositifs ? La recherche internationale est de plus en plus mobilisée sur ces questions.

Afrique subsaharienne : un cocktail potentiellement explosif

Première actrice de ce scénario médical : l'infection par le VIH, dont la prévalence avoisine les 40 millions de cas dans le monde, selon les dernières estimations de l'Onusida. Second acteur : le paludisme, ou malaria, – la maladie causée par le parasite Plasmodium falciparum – serait lui responsable de 350 à 500 millions d'accès palustres et de 1 à 2 millions de morts par an. Superposez les deux cartes et vous constaterez que les principales zones où sévissent ces deux affections sont quasiment identiques. Au triste palmarès des régions les plus touchées par le VIH/sida et le paludisme, l'Afrique subsaharienne arrive très largement en tête, suivie de loin par une partie de l'Amérique latine et de l'Asie du Sud.

Un impact réciproque difficile à établir. Quand deux fléaux mondiaux de santé publique se rencontrent, on pourrait s'attendre à une aggravation de l'incidence de chacune des pathologies. Effectivement, mis à part la colocalisation géographique, d'autres éléments laissent supposer que le VIH/sida et le paludisme pourraient se renforcer mutuellement, au détriment des personnes qui en sont porteuses. En effet, ces deux affections présentent des similitudes dans leur mode de contamination. « *Le VIH comme le paludisme sont des maladies*

très dépendantes de l'immunité, notamment cellulaire », explique le Pr Olivier Bouchaud¹, du service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Avicenne (Bobigny). Ainsi, on sait que les lymphocytes CD4 sont la principale cible du VIH dont l'infection provoque la déplétion. Or la réaction d'un organisme contaminé par le parasite du paludisme dépend de leur quantité. En théorie, on s'attendrait donc à ce que l'infection par le VIH aggrave le paludisme à partir du moment où la population de CD4 ne serait plus en nombre suffisant pour lutter efficacement contre le parasite. Réciproquement, quel pourrait être l'effet du paludisme sur des sujets atteints par le VIH ? Il a déjà été démontré que la charge virale dans le sang des personnes séropositives augmente lorsque ces dernières contractent une infection opportuniste ou la tuberculose. On peut donc émettre l'hypothèse que le paludisme ait le même effet, avec des conséquences sur le pronostic d'évolution du sujet séropositif puisque celui-ci dépend de la charge virale.

Pourtant, jusqu'à récemment, aucune étude scientifique n'apportait la preuve irréfutable d'une action mutuelle entre le VIH et le paludisme. Il faudra attendre les années 2000 pour que démonstration soit faite de leurs interactions. « *Il existe aujourd'hui une démonstration très claire de l'impact réciproque, mais il est moins marqué que ce à quoi on s'attendait* », tempère le Pr Bouchaud.

¹ Le Pr Bouchaud est coauteur d'un document très complet sur la coïnfection VIH/paludisme :

http://www.sfls.aei.fr/diaporamas/2006/diaporama_vih_palu.asp

Qu'est-ce que le paludisme ?

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre de moustiques (les femelles de la famille des anophèles) porteurs d'un parasite. Quatre parasites peuvent provoquer la maladie : le *Plasmodium vivax*, le *Plasmodium ovale*, le *Plasmodium malariae* et, le plus dangereux de tous, responsable des formes graves et des décès, le *Plasmodium falciparum*.

En général, le paludisme s'accompagne de symptômes multiples, qui varient selon la gravité de la crise : fièvres importantes, douleurs articulaires, courbatures, troubles digestifs, etc. La plupart des décès sont dus à des formes cérébrales (neuropaludisme). Il existe un test fiable et simple pour confirmer une suspicion de paludisme. Il suffit de prélever une gouttelette de sang et de la déposer sur une bandelette dont la coloration révèle en moyenne le diagnostic en 15 minutes

Des accès palustres plus graves et plus fréquents chez les séropositifs.

Pour mesurer l'effet du VIH sur le paludisme, il faut distinguer les régions dites « endémiques » – où le paludisme est installé de manière stable et qui font l'objet du plus grand nombre d'études – des zones dites « épidémiques » – au sein desquelles le paludisme se manifeste de manière épisodique. Dans les deux situations, les spécialistes semblent s'accorder pour dire que le paludisme d'un sujet séropositif sera plus sévère que chez un séronégatif. Pour autant, les caractéristiques diffèrent selon le type de zones. « En zone endémique, les adultes ont développé une immunité propre en étant piqués souvent par le parasite. Ils font peu de paludisme clinique », précise le Dr Suna Balkan, de Médecins sans frontières (MSF). Problème : l'infection par le VIH détériore cette immunité acquise contre le paludisme. En zone endémique, les personnes séropositives qui contractent le paludisme présentent ainsi plus souvent des formes cliniques que les sujets séronégatifs. Et la sévérité de l'accès palustre chez les séropositifs dépend de leur quantité de CD4. Plus cette dernière est faible, plus la parasitémie – le taux de parasites dans le sang – est élevée. En zone épidémique, où il n'existe pas d'immunité acquise contre le paludisme, les études montrent que les contaminations par le parasite sont plus fréquentes et les formes cliniques plus graves chez les séropositifs.

Une question n'a pas encore été résolue par les scientifiques. « Dans le cas de patients vivant en zone d'endémie palustre, et donc soumis à des infections très répétées par le parasite, on ne sait pas si le patient séropositif connaîtra une évolution plus rapide de son infection au VIH », reconnaît le Pr Bouchaud. Et d'insister : « C'est là une question majeure en Afrique, la région du monde la plus touchée par le VIH et le paludisme. Comme il existe quand même des moyens pour prévenir le paludisme, s'il était avéré que cette coinfection influe sur le pronostic des sujets séropositifs, il pourrait être envisagé de mettre ces patients sous traitement préventif antipaludéen sur le long terme. »

L'effet vraisemblable du paludisme. Des études ont montré que chez une personne séropositive un épisode de paludisme stimule la répllication virale. « L'impact du paludisme sur

GLOSSAIRE

Accès palustre

Nom donné à une « crise de paludisme » provoquée par la contamination de l'organisme par le parasite *Plasmodium*.

l'évolution d'une infection par le VIH est vraisemblable même si cela est beaucoup plus difficile à mettre en évidence sur le long terme, du fait notamment de toutes les autres influences possibles », indique le Pr Bouchaud. La charge virale pourrait augmenter jusqu'à sept fois, de manière durable mais néanmoins transitoire. « Plus que la maladie en elle-même, cela est possiblement dû à l'effet immunodéprimant du paludisme lui-même », précise-t-il. Questions cruciales : les épisodes de paludisme augmentent-ils le risque de transmission du VIH ? Ont-ils un impact sur le pronostic vital des personnes coinfectées ? Pour l'heure, les chercheurs sont sans réponse.

Vulnérabilité de la femme enceinte. Si les interactions entre le paludisme et le VIH n'ont été mises à jour que dernièrement, certains effets de la cohabitation ont par contre été démontrés depuis un certain temps chez la femme enceinte. Selon des chiffres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de femmes enceintes coinfectées avoisinerait le million d'individus par an en Afrique subsaharienne. Même séronégative, on sait que la femme est plus vulnérable au paludisme pendant la grossesse. Quand elle est séropositive, le risque de contracter le paludisme est encore augmenté. Et une femme enceinte coinfectée souffre plus souvent d'accès palustres et d'anémies sévères. On a également constaté que le *Plasmodium falciparum* se retrouvait en quantité plus importante dans le sang de la femme, mais infectait également le placenta et le cordon ombilical. Quel est alors l'impact de cette coinfection sur l'enfant à naître ? La grande question de savoir si la coinfection VIH/paludisme augmente le risque de transmission de la mère au fœtus n'est pas encore tranchée. Comme l'explique l'un des grands spécialistes de

cette coïnfection, John Whitworth, du Wellcome Trust de Londres² : « *La charge virale de VIH-1 est augmentée au niveau du placenta chez les femmes avec un paludisme placentaire, particulièrement chez celles avec une forte densité en parasites. Cependant, l'effet du paludisme sur la transmission materno-fœtale du VIH n'est pas clair parce que les études publiées à ce jour ont donné des résultats contradictoires.* » Cependant, certains effets néfastes de cette coïnfection sur l'enfant sont aujourd'hui bien connus : « *Un plus petit poids à la naissance, de l'anémie et un risque de mortalité plus important durant sa première année de vie* », énumère le Dr Balkan³.

Des interactions entre les traitements respectifs ? Alors qu'il existe un traitement, administrable par intermittence, pour prévenir le paludisme pendant la grossesse et ses éventuelles complications – le plus souvent il s'agit du sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®), appelé couramment SP – et que l'on dispose aujourd'hui de thérapeutiques efficaces à base d'antirétroviraux pour contrer la transmission materno-fœtale du VIH, aucune étude scientifique n'a montré que les deux traitements étaient compatibles en cas de coïnfection. Néanmoins, les rares données disponibles sur le sujet paraissent rassurantes : « *La potentialité d'interactions médicamenteuses entre certains antirétroviraux – des antiprotéases et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse – et des antipaludiques comme la chloroquine [Nivaquine®] ou la méfloquine [Lariam®] a été suggérée, puisqu'ils empruntent la même voie métabolique (cytochrome P 450). Mais les dernières données ne retiennent pas d'interactions majeures* », précise le Pr Bouchaud. Enfin, en ce qui concerne la classe la plus récente de traitements antipaludéens – les ACT (lire p. 20) –, il semblerait que leurs éventuelles interactions avec les antirétroviraux ou les médicaments administrés pour prévenir les complications de l'infection au VIH n'aient pas été analysées.

A contrario, et pour des raisons encore mal élucidées, certaines publications suggèrent déjà une moins bonne efficacité des traitements préventifs antipaludéens chez les femmes enceintes séropositives. Malgré une littérature scientifique assez fournie sur ce point, peu de données sont clairement établies. Mais il apparaîtrait, par exemple, que l'utilisation large du cotrimoxazole (Bactrim®) – recommandé pour prévenir certaines infections opportunistes chez les personnes séropositives, enceintes ou non – augmente la résistance du



paludisme au SP, la proximité pharmacologique de ces deux médicaments favorisant l'induction d'une résistance croisée. À l'inverse, certains traitements préconisés pour l'une des pathologies auraient des conséquences bénéfiques sur l'autre. Des études parlent ainsi d'effets antirétroviraux de traitements antipaludiques comme la chloroquine. Cependant, sachant que cette dernière fait partie des traitements anciens contre lesquels le parasite a développé des résistances, on peut considérer que, même si ce bénéfice se confirmait, le recours à la chloroquine ne serait pas retenu pour des personnes coïnfectées. Selon MSF, le taux de résistance à la chloroquine varierait de 40 % à 95 % selon les pays africains. Par ailleurs, et inversement, le cotrimoxazole – prescrit en prévention des infections opportunistes aux personnes séropositives – aurait un certain effet préventif sur le paludisme, comme cela a été récemment démontré en Côte d'Ivoire. Effet bien évidemment très dépendant du niveau de résistance de *Plasmodium falciparum* aux sulfamides (la famille de composés à laquelle appartient le cotrimoxazole).

Risque de faux positifs. Enfin, il faut évoquer une autre facette de l'interaction entre paludisme et VIH, laquelle peut compliquer la tâche sur le terrain : le risque de faux résultats positifs aux tests de dépistage. En effet, plusieurs publications ont alerté les scientifiques sur le risque de réactions faussement positives aux tests VIH chez des sujets ayant récemment fait un paludisme. La « fausse » réaction positive est en règle générale faible, mais elle peut persister plusieurs mois, ce qui pose de réels problèmes sur l'information à donner aux patients concernés. « *Une situation hélas fréquente en zones d'épidémies* », confirme le Pr Bouchaud.

Si les connaissances sur la coïnfection VIH/paludisme progressent, les efforts de recherche doivent se poursuivre et s'accroître afin de proposer aux personnes coïnfectées, particulièrement aux plus vulnérables – les jeunes enfants, les femmes enceintes et celles qui présentent un faible taux de lymphocytes CD4 –, une prise en charge de qualité.

contact :

Pr Olivier Bouchaud

service des maladies infectieuses et tropicales

hôpital Avicenne – Bobigny

tél. : +33 (0)1 48 95 54 21

olivier.bouchaud@avc.aphp.fr

² Article paru dans une revue scientifique récemment publiée, qui propose une synthèse des connaissances dans ce domaine :

<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-04-04>

³ Lire à ce sujet le numéro 7 de *Grandir info* en ligne sur

www.sidaction.org/pro/international/grandir

France : une situation mal connue

Pays du Nord, donc profitant des meilleures ressources et des meilleurs traitements, la France qui n'échappe pas à la combinaison VIH/paludisme connaît pourtant mal cette coïnfection.

Bien évidemment, en France, la situation n'est en rien comparable avec celles décrites dans les régions de forte endémie palustre. Et pour cause, le paludisme ne sévit pas dans la majeure partie du territoire national, exception faite des DOM-TOM situés en zone d'endémie. C'est le cas par exemple de la Guyane. On parle alors de paludisme autochtone - soumis à déclaration obligatoire - tandis que la France métropolitaine est touchée par un paludisme dit d'importation. « *Le paludisme d'importation est un paludisme contracté par des gens qui se rendent dans des zones endémiques ou par des gens originaires de ces zones* », explique Christian Mouala, du laboratoire d'épidémiologie clinique de l'infection au VIH à l'Inserm. Selon le Centre national de référence de l'épidémiologie du paludisme d'importation et autochtone, le nombre de personnes contaminées s'élèverait à 5 300 cas pour l'année

peuvent bénéficier des meilleurs traitements, il est à ce jour impossible de répondre à ces questions. « *Concernant la coïnfection VIH/paludisme en France, la situation est à l'heure actuelle assez mal connue*, reconnaît Christian Mouala. *Faute de données suffisantes, les recommandations de prise en charge sont calquées sur celles formulées pour les personnes monoïnfectées.* »

346 cas de coïnfections répertoriés. Pourtant, la France connaît bien des cas de coïnfections VIH/paludisme. « *De 1996 à 2003, la notion d'accès palustre est répertoriée pour 346 sujets dans la base de données hospitalière française sur l'infection au VIH [French Hospital Database on HIV (FHDH), NDLR]* », souligne le chercheur. La FHDH est une base de données gérée par l'équipe Inserm U720 à laquelle appartient Christian Mouala. Elle permet notamment de suivre anonymement les personnes séropositives qui y sont inscrites aux différents stades de l'infection par le VIH et d'observer comment cette dernière évolue, entre autres sous l'effet des traitements. À noter que pour être inclus dans cette base de données, les sujets doivent remplir trois conditions : être bien sûr infectés par le VIH-1 ou VIH-2 ; être suivis dans des Coordinations régionales de lutte contre l'infection au VIH (anciens Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine ou Csih) et avoir donné par écrit leur « consentement éclairé ».

Une étude pour faire le point. En partant des chiffres disponibles dans la FHDH, Christian Mouala a donc entrepris une étude dont le but est de mieux connaître les interactions entre ces deux pathologies, de mesurer si l'évolution de l'infection par le VIH a un lien avec le paludisme et si la gravité de l'accès palustre (évaluée selon les critères de l'OMS) est liée au VIH. Il est encore trop tôt pour connaître les résultats de son étude. « *Dans ce travail, nous faisons l'hypothèse d'une facilitation réciproque du paludisme et du VIH*, explique-t-il. *Mais nous avons seulement fini la phase de collecte des données. Lesquelles sont issues de la FHDH et d'une enquête menée dans les Csih. Elles sont actuellement en cours d'analyse.* » Les conclusions des travaux menés par l'équipe de Christian Mouala seront disponibles à l'automne 2007. Rendez-vous dans un an pour en prendre connaissance.

2005, parmi lesquels une centaine de cas graves et une dizaine de décès. Les trois quarts des personnes concernées sont des sujets résidant en France et originaires d'Afrique. Parmi cette population, quelle est la part des personnes également infectées par le VIH ? Quelles sont les recommandations thérapeutiques spécifiques aux individus coïnfectés ? Alors que les personnes atteintes par l'une ou l'autre de ces affections

contact :

Christian Mouala

laboratoire d'épidémiologie clinique de l'infection à VIH, Inserm (Unité U 720)

tél : +33 (0)1 42 16 42 89

christian.mouala@ccde.chups.jussieu.fr



Deux nouvelles armes sur le front antipaludéen

En février prochain au plus tard, deux nouveaux médicaments viendront enrichir la liste de la classe la plus récente de traitements contre le paludisme, les ACT (Artemisinin-based combination therapy). Ils combinent l'artésunate (un dérivé d'artémisinine, une molécule issue de la pharmacopée chinoise) et un antipaludéen classique encore efficace. Ils sont les premiers composés nés de la recherche menée par le DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative, en français « Initiative pour des médicaments pour les maladies négligées »). Le premier des futurs venus est le fruit d'un partenariat entre le DNDi et le laboratoire pharmaceutique privé Sanofi-Aventis. Pour le second, le premier partenaire industriel est la firme publique brésilienne FarManghinos. Conséquence : ces nouveaux médicaments ne seront pas brevetés. Une première !

Entretien avec le Dr Bernard Pécol, directeur général du DNDi et ancien directeur de Médecins sans frontières (MSF).

Pouvez-vous nous présenter ces deux médicaments innovants ? L'un contient de l'artésunate et de l'amodiaquine, beaucoup utilisée en Afrique de l'Ouest et centrale, ainsi qu'en Indonésie. Son futur nom commercial sera Coarsucam®, mais nous essayons de promouvoir au maximum l'utilisation du nom générique « artésunate-amodiaquine » (AS-AQ), car nous avons réussi à négocier le développement d'un générique d'emblée, donc utilisable par d'autres partenaires industriels. L'autre médicament combine l'artésunate et la méfloquine, traitement de première ligne dans cinq pays latino-américains et dans les pays d'Asie du Sud-Est. Ces produits comporteront deux contre-indications : les femmes enceintes pendant le premier trimestre de leur grossesse, parce que tous les produits qui contiennent de l'artésunate présentent un risque potentiel de toxicité. Une contre-indication qui sera extrêmement difficile à faire respecter sur le terrain, car pour une femme enceinte atteinte d'un accès palustre c'est une question de survie. L'autre contre-indication concerne les patients vus au stade de paludisme cérébral. Il faut alors passer à des formes injectables.

Des ACT sont déjà disponibles en Afrique, mais ils peinent à remplacer les antipaludéens anciens devenus très peu efficaces. Comment être certain que ces deux nouvelles versions rencontreront davantage de succès ?

Ces deux composés représentent surtout un changement important de protocole. Schématiquement, aujourd'hui, pour prendre un traitement complet, il faut absorber 24 comprimés en deux prises par jour pendant trois jours. Dans nos nouvelles formulations – en fonction des âges – on prendra 1 à 2 comprimés par jour, en une prise pendant trois jours.

De plus, pour l'AS-AQ, par exemple, le prix cible est fixé à moins d'un dollar pour un adulte et moins de 50 centimes pour un enfant. Les combinaisons à doses non fixes [les autres ACT, NDLR] sont disponibles entre 1,5 et 2,5 dollars en formulation générique pour un adulte dans le secteur public. Malgré tout, ces nouvelles sommes représentent un effort pour les gens qui connaissent personnellement ou dans leur famille plusieurs épisodes de paludisme sur une année. Nous recommandons donc que les prix soient subventionnés afin que ces nouveaux produits soient gratuits ou ramenés au même tarif que l'ancien traitement (chloroquine) que les gens achetaient entre 10 et 20 centimes de dollars.

Enfin, en priorité absolue, nous proposerons ces nouvelles formulations à des pays qui ont changé leur protocole national (en faveur des ACT) et qui l'ont effectivement mis en œuvre.

A-t-on étudié les éventuelles interactions entre ces nouveaux ACT et des traitements anti-VIH ?

Ces aspects sont déjà documentés pour le Bactrim®, qui est de la même famille que l'artésunate. Il est contre-indiqué de



les utiliser ensemble. Dans les prochaines années, il faudra vérifier qu'il n'existe pas d'autres interactions, même si pour l'instant il n'y en a pas d'évidentes malgré un usage massif de l'artésunate dans des pays où il existe un niveau de coïnfection qui n'est pas négligeable.

Pourquoi avoir choisi des antipaludéens comme premiers composés ?

C'est très opportuniste. DNDi est née de MSF. Cette dernière a été confrontée à la grosse difficulté de mise en œuvre des dérivés d'artémisinine. Il manquait cette coformulation pour simplifier la prise en charge.

Au départ, notre stratégie était d'aller vers les maladies les plus oubliées, comme la maladie du sommeil, la maladie de Chagas en Amérique latine ou la leishmaniose viscérale, qui est aussi une des maladies opportunistes de l'infection par le VIH (la deuxième plus fréquente après la tuberculose en Éthiopie par exemple). Notre second objectif est d'offrir des modèles pour d'autres montages. Dans le domaine du sida, je suis vraiment convaincu que les actions de recherche et de développement pour les populations des zones les plus défa-



vorisées sont en panne. On ne cherche pas les outils adaptés. L'enjeu est vraiment d'utiliser les meilleures capacités technologiques pour trouver des produits simples et adaptés aux conditions de vie en Afrique.

Conseils aux voyageurs

En attendant d'éventuelles recommandations propres aux personnes coïnfectées par le VIH et le paludisme, il convient de rappeler quelques conseils d'usage aux voyageurs, quelle que soit leur sérologie VIH, afin de prévenir tout accès palustre. Il est préconisé de prendre des antipaludéens, dont l'administration doit commencer avant le départ, continuer pendant toute la durée du séjour et se prolonger pendant un mois après le retour. Les pays sont classés en trois zones, en fonction du niveau de résistance aux médicaments du type de parasite sévissant sur leur territoire. Il vaut mieux consulter un médecin spécialisé (contacter par exemple le service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital le plus proche de chez vous) pour se voir prescrire les médicaments adaptés à la zone de destination et à la durée prévue de son séjour. Problème : ces médicaments peuvent s'avérer assez onéreux et ne sont pas pris en charge par la Sécurité sociale.

Mais les principales mesures de précaution visent à éviter les piqûres de moustiques, qui surviennent surtout à la tombée de la nuit. On conseille donc de dormir sous des moustiquaires imprégnées. Privilégier celles qui utilisent des pyréthrinoïdes (deltaméthrine ou perméthrine) à la fois insecticides (mortelles pour les moustiques) et insectifuges (répulsives). Il faut également utiliser des répulsifs cutanés, efficaces la nuit sur toutes les parties découvertes du corps – visage compris – mais aussi porter des vêtements longs sur lesquels ont été appliqués des répulsifs pour vêtements ou des pyréthrinoïdes. Enfin, aux heures les plus à risques (en soirée), pieds et chevilles doivent également être protégés.

Aucune prévention n'est efficace à 100 %. Par conséquent, toute pathologie fébrile même plusieurs mois après le retour peut être due à un accès palustre et doit conduire à une consultation en urgence.