

Paludisme et infection par le VIH en Afrique subsaharienne

Malaria and HIV infection in sub-Saharan Africa

● ● É. Klement*

► RÉSUMÉ

Le paludisme et le sida sont les grandes endémies de notre siècle. En effet, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) infecte chaque année 5 millions de personnes et en tue 3 millions, tandis que *Plasmodium sp.* infecte jusqu'à 500 millions de personnes et en tue entre 1 et 3 millions par an. Ces deux infections touchent principalement les zones tropicales, avec une couverture géographique similaire. Les enfants et les jeunes adultes d'Afrique sont les plus touchés. Or, il existe de multiples interactions entre les deux infections : le paludisme est plus fréquent et plus grave chez les patients infectés par le VIH, chez lesquels il augmente la répllication du VIH et l'immunodépression. Les femmes enceintes et leur enfant à venir sont particulièrement vulnérables. De plus, il existe une potentialisation réciproque de ces deux épidémies, notamment en Afrique subsaharienne. Enfin, les interactions entre le traitement de l'infection par le VIH et ceux du paludisme sont nombreuses. Non seulement le caractère opportuniste du paludisme dans l'infection à VIH est à prendre en compte, mais, en raison de sa fréquence et de sa gravité, cette co-infection doit faire l'objet de recherches plus attentives.

Mots-clés : VIH – Sida – Paludisme – *Plasmodium sp.* – Afrique.

Summary: AIDS kills each year 3 million people and HIV infects 5 more million while malaria kills 1 to 3 million persons each year and *Plasmodium sp.* infects up to 500 million. Children and young adults in Africa are the first victims of malaria and HIV/AIDS. Interactions between AIDS and malaria do exist as these two epidemics can fuel each other. Given their wide geographical overlap and the resulting co-infection, the interaction between the two diseases has major public health implications. HIV-infected patients are more likely to develop severe malaria whereas malaria increases HIV viral load and immunosuppression. Pregnant women and their child to come are particularly vulnerable. Malaria could be recognised as an opportunistic infection of AIDS disease. Because of its frequency and attributable mortality, operational research is of utmost importance.

Keywords: HIV – AIDS – Malaria – *Plasmodium sp.* – Africa.

L'infection par le VIH et le paludisme sont deux des plus importants problèmes de santé dans le monde d'aujourd'hui. Ensemble, ils causent plus de 4 millions de morts par an, particulièrement chez les enfants et les jeunes adultes. Le virus du sida a déjà tué plus de 25 millions de personnes dans le monde et en infecte 5 millions de plus chaque année. Aujourd'hui, environ 35 millions de personnes sont infectées par le VIH, dont 60 % vivent en Afrique subsaharienne (1). Le coût et le poids du sida sur les systèmes de santé en Afrique est immense. De plus, en affectant la population active et en âge de procréer, il est responsable d'un frein au développement.

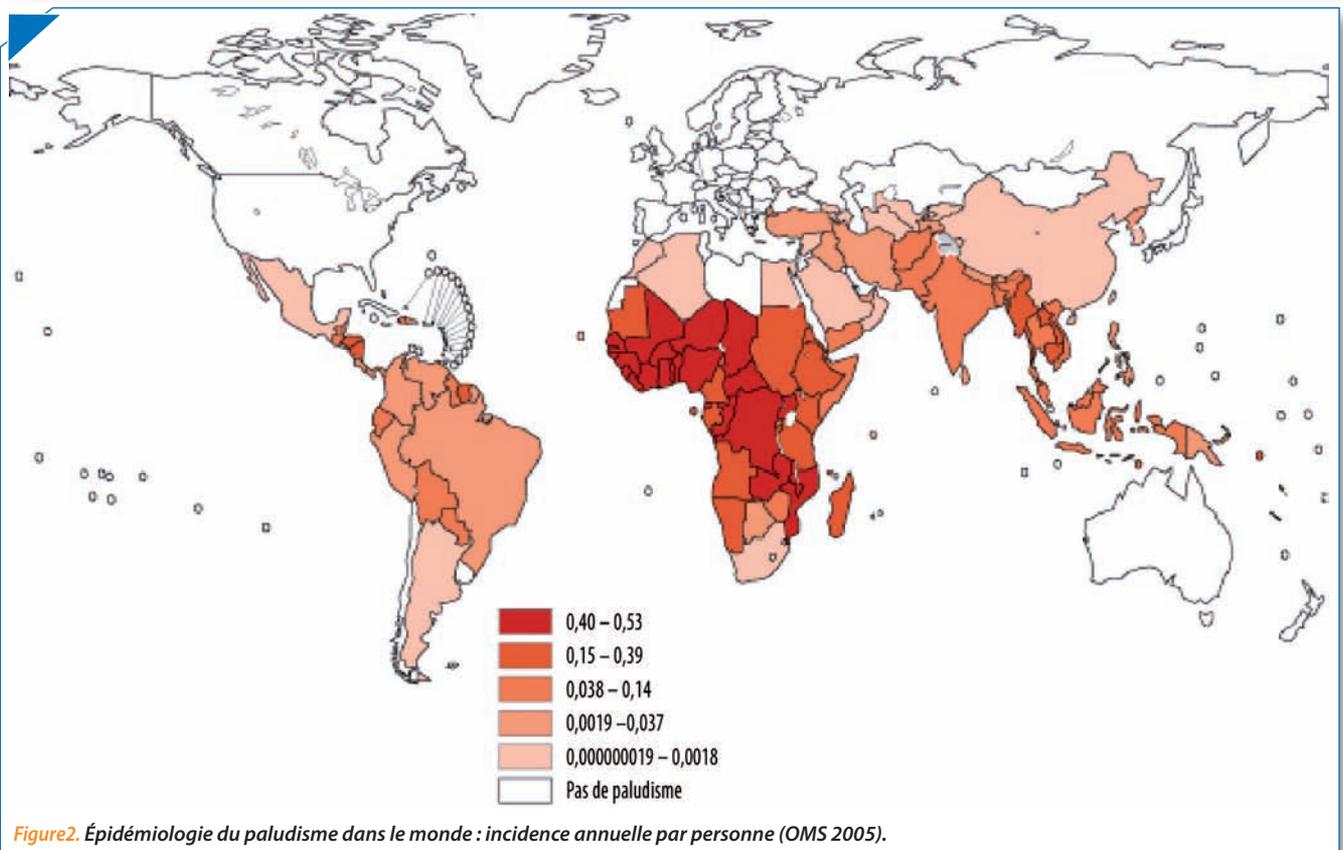
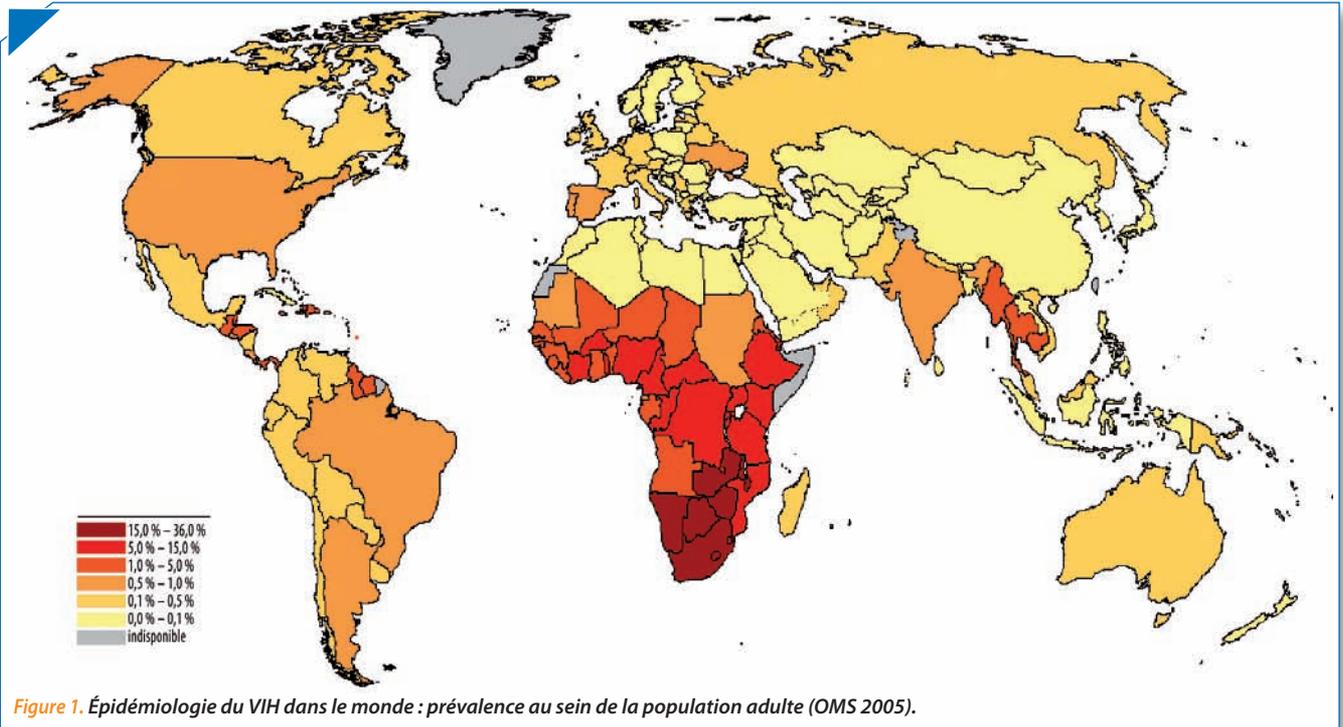
Le paludisme touche plus de 90 pays, soit 2 milliards 400 millions de personnes (40 % de la population mondiale) ; il provoque de 300 à 500 millions d'accès par an et de 1 à 3 millions de décès, principalement liés aux accès pernicieux à *Plasmodium falciparum* et à l'anémie (2). Quatre-vingts pour cent des cas intéressent les pays d'Afrique subsaharienne (incidence en Afrique : 500 à 900/1 000 ; en Asie : 5 à 6/1 000). Le poids du paludisme n'a fait que s'accroître au cours des dix dernières années dans les zones où sa transmission était la plus élevée, notamment en Afrique. Les premières victimes sont les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées. Représentant 10 % de la morbidité en Afrique, le paludisme est responsable de 40 % des dépenses de santé dans certains pays et cause environ 12 milliards de dollars de perte de productivité par an dans ce continent (2).

L'interaction entre ces deux infections, évoquée depuis le début des années 1990, est maintenant largement démontrée (3). De plus en plus d'experts se penchent aujourd'hui sur cette interaction délétère et, lors d'une consultation technique à Genève en 2004, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fait de la recherche sur la prévention et le contrôle de la co-infection VIH-paludisme l'une des ses priorités (4).

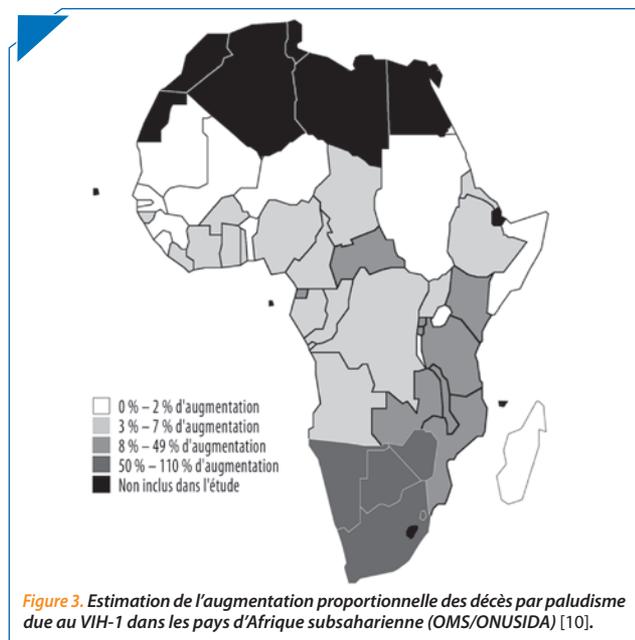
DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'infection par le VIH et le paludisme affectent principalement les régions tropicales, avec une importante superposition géographique (Afrique subsaharienne, Asie du sud-est, Amérique latine et Haïti) et des variations de prévalence d'un pays à l'autre (figures 1 et 2). Les effets les plus prononcés de l'interrelation entre les deux infections sont observés dans les zones connaissant une épidémie généralisée du VIH et une transmission continue du

* Association AlterSanté, Centre médical de Bligny, Briis-sous-Forges.



paludisme au cours de l'année (4). En Afrique, une augmentation de la sévérité du paludisme et de la mortalité qui y est associée a été observée dans tous les groupes d'âge. D'une manière générale, des années 1980 à 1990, la mortalité et la morbidité palustres ont augmenté, en particulier chez les enfants des zones rurales d'Afrique de l'Est et de l'Ouest, où le paludisme est endémique, mais aussi chez les populations à risque de paludisme instable en Afrique du Sud. La résistance à la chloroquine, l'échec des opérations de contrôle des vecteurs et l'infection par le VIH ont vraisemblablement contribué à ces tendances (5). Dans 41 pays d'Afrique, l'épidémie de VIH-1 pourrait avoir augmenté l'incidence des accès palustres de 1,3 % (IC₉₅ : 0,6 %-7,9 %) et la mortalité liée au paludisme de 4,9 % (IC₉₅ : 3,1 %-17,1 %) en 2004 (figure 3). D'autre part, le paludisme, cause importante d'anémie, augmente le risque d'infection VIH par transfusion dans les pays à ressources limitées.



Plus inquiétant, "la co-infection VIH-*Plasmodium sp* favorise et entretient la dissémination de ces deux infections en Afrique subsaharienne" (6). En effet, plusieurs études ont démontré que l'infection par le VIH augmente la susceptibilité au paludisme, tandis que le paludisme en phase aiguë entraîne une réplification transitoirement accrue du VIH. Mais les conséquences de ces interactions n'avaient jamais été analysées en termes d'accroissement du risque de transmission de l'une ou l'autre des deux infections. L.J. Abu-Raddad et al. ont donc modélisé le risque de transmission du VIH et du paludisme, en cas de co-infection, à partir des connaissances actuelles sur l'épidémiologie, la biologie et le traitement de ces deux infections (6). Ils ont ainsi prouvé qu'une élévation transitoire mais notable de la répllication du VIH, en cas d'accès palustre, augmente la prévalence de l'infection par le VIH. L'impact du traitement de l'une ou l'autre des infections a aussi été analysé, établissant qu'en cas de traitement

Tableau. Paludisme et VIH-1 : incidence, mortalité et interactions (17).

| Paramètre | Constat |
|---|---|
| Transmission du paludisme | Un index > 0 et < 0,75 dénote une faible transmission et un index ≥ 0,75 dénote une forte transmission, en dehors du sud de l'Afrique, où la transmission est instable |
| Incidence globale du paludisme | Afrique centrale, zones de forte transmission : 1,4 par personne et par an chez les enfants < 5 ans ; 0,59 par personne et par an chez les 5-14 ans ; 0,11 par personne et par an chez les ≥ 15 ans Afrique centrale, zones de faible transmission : 0,182 par personne et par an chez les < 15 ans ; 0,091 par personne et par an chez les ≥ 15 ans Afrique du Sud : 0,0294 par personne et par an dans les zones de transmission instable ; deux fois plus fréquent chez les < 15 ans |
| Incidence relative du paludisme urbain/rural | 0,50 |
| Mortalité du paludisme | Dans les zones de forte transmission : 0,8 % des accès chez les enfants < 5 ans ; 0,3 % chez les ≥ 5 ans ; Dans les zones de transmission faible ou instable : 0,8 % dans tous les groupes d'âge |
| Effet du VIH-1 sur l'incidence des accès palustres cliniques | ≥ 5 ans dans les zones de forte transmission, et tous les groupes d'âge dans les zones de transmission faible ou instable : CD4 ≥ 500/μl RR* = 1,2 CD4 200-499/μl RR = 3,0 CD4 < 200/μl RR = 5,0 < 5 ans dans les zones de forte transmission : pas d'effet |
| Effet du VIH-1 sur la mortalité palustre | Pour toutes les zones de transmission et tous les groupes d'âge : CD4 > 500/μl RR = 2,0 CD4 200-499/μl RR = 4,0 CD4 < 200/μl RR = 10 |
| Survie après infection par le VIH-1 | Médiane 9 ans |
| Diminution des CD4 au cours de l'infection à VIH-1 | Linéaire, de 825/μl en médiane à la séroconversion à 20/μl au moment du décès par sida |
| Augmentation de l'incidence du paludisme due au VIH en Afrique subsaharienne en analyse univariée, exprimée en pourcentage (minimum et maximum) | 1,3 (0,20-28) |
| Augmentation de la mortalité palustre due au VIH en Afrique subsaharienne en analyse univariée, exprimée en pourcentage (minimum et maximum) | 4,9 (0,65-114) |

*RR = risque relatif associé au VIH-1.

les prévalences des deux infections sont diminuées, avec un effet plus important sur le paludisme. Cette synergie néfaste entre les deux infections pourrait donc contribuer à expliquer l'importance de la pandémie de VIH en Afrique subsaharienne et l'extension de plus en plus importante du paludisme. L'impact sur le continent africain est limité par les différences de distribution géographique et de tranches d'âge touchées par ces deux maladies. Mais les conséquences sur la transmission du paludisme du réchauffement climatique annoncé pourraient encore aggraver ce phénomène.

INTERACTIONS VIH-PALUDISME CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (tableau)

Deux études ont montré le rôle de l'infection par le VIH sur le paludisme. J. Whitworth et al. ont suivi 237 patients VIH- et 247 VIH+ de 1990 à 1998 dans une région rurale d'Ouganda : les accès palustres étaient 2,6 fois plus fréquents lors de visites de routine et 8,6 fois plus fréquents lors des accès fébriles chez les patients VIH+, et ceux-ci avaient 1,8 fois plus souvent une parasitémie à *P. falciparum* positive que les patients VIH- (7). Dans une autre étude menée en Ouganda, de 1995 à 1998, il n'a pas été observé de différence significative en termes de parasitémies asymptomatiques, mais les accès cliniques étaient 2,4 fois plus fréquents chez les patients infectés par le VIH (8). Depuis, de nombreuses études ont confirmé cet impact défavorable de l'infection VIH sur le paludisme, chez l'adulte comme chez l'enfant (9-11). L'impact biologique du VIH sur le paludisme est de mieux en mieux connu. L'immunité joue un rôle clé dans la protection contre le paludisme. Les personnes infectées par le VIH sans immunité préalable pour le paludisme présentent un risque plus important de paludisme sévère que les personnes ayant préalablement acquis une immunité antipalustre, et les parasitémies asymptomatiques sont chez eux plus fréquentes (12). Si le caractère opportuniste du paludisme est soupçonné, il n'y a pas, à ce jour, de cas rapporté de syndrome de restauration immunitaire lié au paludisme (13).

Inversement, le paludisme, par des phénomènes immunologiques et inflammatoires aboutissant à la production de cytokines et de chémokines, induit une immunodépression et une augmentation de la charge virale VIH (14-16).

CONSÉQUENCES DU PALUDISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE

L'infection par le VIH, le paludisme et la co-infection ont en Afrique subsaharienne des effets graves sur la santé des femmes enceintes et des enfants à venir (17).

Le paludisme est plus fréquent et plus grave chez la femme enceinte, surtout pendant le troisième trimestre, à l'accouchement et chez les primipares. En effet, la grossesse, par les modifications hormonales et immunologiques qu'elle induit, retentit sur l'incidence et la présentation clinique du paludisme.

La gravité du paludisme chez la femme enceinte, qui dépend en partie de l'intensité de la transmission palustre, est également très liée à la parité. Le paludisme est plus grave chez les primipares (naïveté immunologique) et s'associe à un déficit plus important en fer. Au cours des grossesses ultérieures, les défenses placentaires garderont mémoire des premières attaques parasitaires, protégeant partiellement les multipares. Les conséquences du paludisme au cours du développement d'une grossesse en zone d'endémie concernent à la fois la mère et l'enfant à naître. L'augmentation de la densité parasitaire dans le sang et le placenta est étroitement liée à l'anémie de la mère, à la prématurité de l'enfant et surtout au retard de croissance fœtale responsable d'un déficit pondéral à la naissance. À terme, le placenta est de poids moindre ; il est remanié et fragilisé par l'accumulation de parasites, l'adhérence particulière de ces derniers, les répercussions hormonales, inflammatoires et circulatoires de l'infection (18). La transmission de parasites de la mère à son fœtus (près de 10 % chez les femmes parasitées) entraîne un paludisme congénital résumé à un portage sain de parasites par le nouveau-né (19). Les IgG de la mère, passées par voie transplacentaire, protègent l'enfant des accès cliniques pendant les six premiers mois (20). La parasitémie du sang du cordon est quant à elle 300 à 1 000 fois plus faible que chez la mère, et sans rapport avec la faible fréquence (0,5 %) du paludisme congénital (21). Mais la souffrance fœtale chronique, secondaire à des troubles circulatoires locaux associés à l'anémie, est fréquemment à l'origine d'un retard de croissance intra-utérine. Enfin, l'accouchement peut être perturbé par une dystonie d'origine mécanique (splénomégalie) ou dynamique (hypoxie utérine). Chaque année, environ 50 millions de femmes vivant en zone d'endémie palustre, dont 20 % de primipares, débutent une grossesse. Plus de la moitié d'entre elles développeront une complication due à *P. falciparum*. Au total, il est estimé que 10 000 femmes et 200 000 nouveau-nés meurent du fait d'une infection palustre pendant la grossesse, l'anémie contribuant à plus de la moitié de ces décès. La carence en fer, le paludisme et l'infection VIH sont les principales causes d'anémie chez la femme enceinte en Afrique subsaharienne (2).

CO-INFECTION VIH-PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE

Le trio "grossesse + VIH + paludisme à *P. falciparum*" est de plus en plus fréquent. Selon l'OMS, chaque année 1 million de grossesses sont compliquées par la co-infection VIH et *Plasmodium sp.* Dans cette confrontation VIH-paludisme, il y a une nette augmentation de la prévalence et de la densité parasitaire moyenne de *P. falciparum* chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux femmes séronégatives (22, 23). La densité parasitaire est plus élevée dans le sang, le placenta et le sang du cordon ; les accès palustres sont plus fréquents et plus sévères, et l'on n'observe pas de dégressivité avec le nombre de grossesses ; l'anémie est plus grave et donc augmente le risque transfusionnel (24-26).

L'effet de la co-infection paludisme-VIH pendant la grossesse est également délétère pour le nouveau-né. Les deux affections, se potentialisant mutuellement, entraînent des retards de croissance intra-utérine, avec un effet particulièrement marqué sur le poids de naissance de l'enfant, et une augmentation de la mortalité post-néonatale (27, 28).

Enfin, la charge virale VIH est augmentée par l'infection palustre, tant dans le sang (jusqu'à 7 mois en post-partum) que dans le placenta (la charge virale étant liée à la parasitémie placentaire) [29]. En ce qui concerne la transmission verticale du VIH, les études divergent. Chez les multipares, il semble que le paludisme soit partie prenante dans l'augmentation de la transmission. D'une façon générale, une parasitémie élevée pourrait entraîner une altération délétère de la barrière hémato-placentaire, alors qu'une parasitémie faible pourrait avoir un effet d'activation immunitaire qui aurait un rôle protecteur (30-32).

PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ LES PATIENTS VIH+

Les interventions doivent être efficaces, bien acceptées et d'un coût abordable, elles doivent assurer la compliance du patient et la pérennité du dispositif, et être intégrées aux autres programmes suivis par des structures locales adaptées. La protection antivectorielle (moustiquaire imprégnée d'insecticides, insectifuges, répulsifs), la chimioprophylaxie ainsi que la supplémentation en fer et en folates pendant la grossesse sont utiles, notamment chez les enfants et les femmes enceintes.

La mesure apparemment la plus simple consiste à mettre à disposition des personnes vivant avec le VIH une protection contre les piqûres de moustiques et à les encourager à l'utiliser. Mais les campagnes de distribution de moustiquaires, lorsqu'elles ont lieu, se heurtent à des difficultés de sous-utilisation ou d'utilisation inappropriée ainsi qu'à un problème de diminution de l'efficacité de l'imprégnation au cours du temps.

La chimioprophylaxie la plus ancienne du paludisme pendant la grossesse repose sur l'utilisation de la chloroquine à raison de 300 mg par semaine et sur le traitement présomptif précoce des accès fébriles. Elle n'a pas entraîné de diminution suffisante de la présence et de la quantité de parasites (*P. falciparum*) dans le placenta, ni de la prématurité ou de la prévalence du faible poids de naissance (33). Cette chimioprophylaxie, difficile à assurer rigoureusement auprès des femmes enceintes, est par ailleurs moins efficace du fait de la chimiorésistance (34, 35). C'est pourquoi l'OMS ne recommande plus l'utilisation d'une chimioprophylaxie antipalustre pendant la grossesse, mais un programme intégré qui comporte le traitement préventif intermittent (TPI) par des associations médicamenteuses contournant le problème des résistances, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides, la prise en charge individuelle des accès palustres ainsi que le diagnostic et le traitement de l'anémie (36). Le TPI du paludisme placentaire, qui est recommandé au moins chez les primipares et secondipares, doit être sûr et efficace. Dans les zones de chloroquinorésistance, le TPI à la

sulfadoxine-pyriméthamine (SP) est le plus utilisé en raison de la diminution de l'efficacité de la chloroquine (37). Il aurait un impact positif sur la parasitémie placentaire, l'anémie et le faible poids de naissance, tout en restant moins onéreux que la chimioprophylaxie par la chloroquine (38, 39). Le développement de multichimiorésistances et la crainte d'effets secondaires et tératogènes (contre-indication de la pyriméthamine avant la 16^e semaine, effets toxiques de la sulfadoxine, sulfamide retard) font rechercher une alternative thérapeutique, laquelle pourrait s'appuyer sur de nouvelles molécules telles que la méfloquine ou plus sûrement, pour les traitements itératifs, sur de nouvelles associations comportant des dérivés de l'artémisinine (40, 41). Cependant, l'effet de ces traitements sur l'embryon et le fœtus n'ayant pas encore été suffisamment évalué, ces antipaludiques ne sont pas utilisés chez la femme enceinte, surtout lors du premier trimestre de la grossesse.

TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH

Plusieurs constats sont posés par le rapport de l'OMS 2004 (4). Le VIH augmente le risque de fièvre, ce qui entraîne, dans les régions d'épidémie généralisée, un surdiagnostic et un surtraitement du paludisme, avec un risque d'inefficacité et de gaspillage des traitements. L'infection par le VIH accroît le risque de paludisme asymptomatique et clinique ainsi que la mortalité; et le risque d'accès clinique augmente avec l'immunodépression, ce qui confère à cette infection un caractère opportuniste. Enfin, l'infection par le VIH risque de compromettre l'efficacité du traitement du paludisme chez les enfants et les adultes en dehors de la grossesse, et ce risque augmente avec l'immunodépression (42-45). Dans un essai clinique comparant la prophylaxie par chloroquine et les TPI au Malawi, les femmes enceintes infectées par le VIH ont présenté de plus forts taux de parasitémie persistante et d'infestation du placenta à l'accouchement, ce qui indique une plus faible réponse à la prophylaxie et au traitement chez les femmes séropositives pour le VIH (39). Aujourd'hui, personne ne peut dire quel traitement du paludisme est réellement efficace chez les patients infectés par le VIH, a fortiori immunodéprimés.

PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ LES FEMMES ENCEINTES VIH+ : COTRIMOXAZOLE OU TPI ?

L'OMS recommande l'administration d'au moins deux TPI chez la femme enceinte et au moins quatre consultations anténatales pendant la grossesse, ce qui devrait conduire à l'administration d'au minimum trois TPI chez les femmes enceintes dans les zones à forte prévalence du VIH (36). L'administration mensuelle d'un TPI par SP pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a même été envisagée dans les zones à forte prévalence d'infection par le VIH pour prévenir les effets du paludisme de la mère sur son nouveau-né. Mais cela est-il compatible avec le

contexte de l'Afrique subsaharienne, où seules 68 % des femmes bénéficient d'une consultation anténatale et où, parmi celles-ci, 95 % assistent à au moins deux consultations mais seulement 60 % à quatre ?

Parallèlement, l'ONUSIDA/UNAIDS recommande la prévention des infections opportunistes par le cotrimoxazole (CTX) à raison d'un comprimé contenant 800 mg de sulfaméthoxazole/160 mg de triméthoprime par jour chez tous les patients infectés par le VIH, symptomatiques ou avec des CD4 inférieurs à 500/mm³, et chez toutes les femmes enceintes infectées par le VIH à partir du deuxième trimestre (45). En conséquence, chez la femme enceinte VIH+, la prophylaxie des infections opportunistes par CTX et la prévention du paludisme par SP fait appel à deux traitements contenant des sulfamides, avec des effets secondaires communs et potentiellement cumulatifs.

En dehors de la grossesse, le taux d'effets indésirables du CTX et de la SP est beaucoup plus élevé chez les patients VIH+ que chez les patients VIH- (46). M.E. Parise et al. observent que, à Kisumu, respectivement 3,2 % et 0,4 % des femmes enceintes VIH+ et VIH- ont présenté des effets indésirables à la SP après une première dose de TPI (p = 0,08) [48]. Deux (2 %) des 94 femmes VIH+ et aucune des 230 femmes VIH- ont dû interrompre la SP en raison des effets indésirables. Après un an de recueil de données, dans une étude menée au Malawi et ayant pour objet la surveillance des réactions cutanées associées aux sulfamides chez les patients, pendant la grossesse et hors grossesse, le taux d'effets secondaires cutanés graves s'est révélé plus important chez les patients VIH+ que chez les patients VIH- : 5,1/100 000 versus 1,4/100 000 (SP seule), 14,1/100 000 versus 1,5/100 000 (CTX seul) et 42,2/100 000 versus 0,4/100 000 (SP + CMX) [49].

La raison pour laquelle les sulfamides sont moins bien tolérés chez les patients infectés par le VIH est peu claire et vraisemblablement multifactorielle. L'intolérance aux sulfamides a été attribuée au phénotype "acétyleur lent" et au génotype (50, 51). De plus, lors d'un épisode infectieux, les patients atteints de sida expriment souvent un déficit en glutathione (52). La combinaison de ces deux déficits acquis pourrait entraîner de fortes concentrations en métabolites hydroxylamine, lesquelles seraient associées à un plus fort taux d'effets indésirables cutanés.

In fine, l'augmentation possible du risque de réactions secondaires sévères chez les patients infectés par le VIH recevant les deux prophylaxies (CTX et TPI à base de SP) demande une réelle évaluation et une meilleure intégration des programmes de lutte contre le sida et le paludisme dans les pays en développement.

INTERACTIONS ENTRE LES TRAITEMENTS DE L'INFECTION VIH ET CEUX DU PALUDISME

La prophylaxie par CTX chez les adultes et les enfants infectés par le VIH prévient les infections bactériennes (pneumocoque, salmonelles), les diarrhées dues à des protozoaires (*Isospora belli*, *Cyclospora cayatanensis*), les autres infections parasitaires opportunistes (toxoplasmose, pneumocystose) ainsi que le paludisme à *P. falciparum* (53). Le CTX a démontré une efficacité

variant de 35 à 99,5 % dans la prévention du paludisme, là où la SP aurait une efficacité de 95 %, et ces deux médicaments ont un effet thérapeutique d'environ 80 % (54, 55). Il a été montré cliniquement que le CTX peut traiter le paludisme chez l'enfant. De plus, la prophylaxie par CTX chez les personnes infectées par le VIH diminue la morbidité palustre quel que soit le taux des CD4 (56-58).

En raison de l'efficacité probable du CTX dans la prévention du paludisme, un panel d'experts de l'OMS a émis l'hypothèse que les TPI à base de SP n'apportent pas de bénéfice supplémentaire chez les personnes sous prophylaxie par CTX (4). Des données sur l'efficacité du CTX en prophylaxie du paludisme chez les patients infectés par le VIH sont donc nécessaires de toute urgence. Cependant, la large utilisation du CTX pourrait accélérer le développement de la résistance de *P. falciparum* à la SP, qui est encore trop souvent le traitement de première ligne dans le cadre de l'accès palustre simple et de la prévention du paludisme gravidique dans de nombreuses régions d'Afrique en dépit des résistances. La pyriméthamine et le triméthoprime agissent par inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR) parasitaire, alors que la sulfadoxine et le sulfaméthoxazole inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Les résistances croisées entre les deux traitements ont été démontrées in vitro, mais les échecs cliniques du traitement du paludisme à *P. falciparum* apparaissent seulement en cas de cumul des cinq mutations possibles, et il n'a pas encore été démontré que la prophylaxie par CTX entraînerait une diminution de l'efficacité de la SP (59). Inversement, l'augmentation de l'utilisation de la SP pourrait entraîner le développement de bactéries résistantes au CTX telles que *Streptococcus pneumoniae* (60, 61). Une attention particulière doit être apportée au monitoring et à la pharmacovigilance dans le traitement du paludisme et du VIH.

Les traitements antirétroviraux (ARV), en permettant la restauration immunitaire, ont la capacité de réduire le risque de paludisme lié au VIH (62). La question des interactions potentielles entre les ARV et les antipaludiques doit être posée. Les interactions pharmacocinétiques sont principalement à attendre avec les analogues nucléosidiques et les inhibiteurs de protéase. Elles concernent tous les médicaments dépendant du groupe des cytochromes P450 (CYP 3A4 en particulier) pour leur catabolisme. La quinidine (et peut-être la quinine), la luméfantine et l'halofantrine sont contre-indiquées en raison d'une cardiotoxicité potentielle chez les patients recevant un certain nombre d'inhibiteurs de protéase (63). La coadministration de CTX et de lamivudine entraînerait une diminution de la clairance de la lamivudine. Les conséquences de ces interactions médicamenteuses, en cas de diminution des concentrations, pourraient être l'échec thérapeutique et le risque de résistance, et, en cas d'augmentation des concentrations, la toxicité. Mais la littérature est très pauvre en la matière, et il n'existe pas de preuve formelle d'interaction thérapeutique à ce jour.

Des interactions non métaboliques sont également possibles. Certains antipaludiques ont une efficacité antirétrovirale. La chloroquine a une activité antirétrovirale, in vitro et in vivo, qui serait due à l'inhibition de la modification post-translacionnelle

de la GP120 (65, 66). Elle a été évoquée comme potentiellement utile dans les traitements combinés ARV dans les pays en développement, y compris pour prévenir la transmission et la mère à l'enfant, en raison de la réduction de la production de virions infectieux et parce qu'ils s'accumulent dans les cellules contenues dans le lait maternel (67). Cependant, même si ces médicaments étaient utilisés dans les programmes ARV (à plus forte dose que dans le traitement du paludisme), leur efficacité sur la prévention du paludisme chez la femme enceinte serait limitée en raison des hauts niveaux de résistance à la chloroquine en Afrique. Certains ARV ont une efficacité antipaludique. Certains inhibiteurs de protéase (lopinavir et saquinavir) ont une activité antipalustre *in vitro* (68). Cependant, des études récentes montrent que les inhibiteurs de protéase pourraient altérer la cytoadhérence médiée par les CD-36 et donc la phagocytose des érythrocytes parasités, ce qui pourrait conduire à une diminution de leur clairance et à l'aggravation du paludisme chez les patients co-infectés (69).

CONCLUSION

La co-infection VIH-*Plasmodium sp* est un problème de plus en plus préoccupant, le paludisme étant souvent la première cause de consultation chez les enfants et les adultes vivant avec le VIH dans les régions où les deux maladies coexistent, notamment en Afrique subsaharienne. Pour certains, le caractère opportuniste du paludisme au cours de l'infection par le VIH est reconnu (70). De plus, il a été récemment démontré que ces deux épidémies majeures s'auto-entretenaient (6). Maladies de la pauvreté, elles en sont souvent à la fois la cause et la conséquence et affectent particulièrement les femmes enceintes (71). Les programmes d'intervention contre l'infection par le VIH et le paludisme devraient être mieux intégrés, et axés sur les centres de santé périphériques et les consultations anténatales. Le rapport d'experts de l'OMS 2004 a alerté la communauté internationale sur ce phénomène et exhorté les communautés scientifiques du Nord et du Sud à axer prioritairement leurs recherches sur la prise en charge conjointe de l'infection VIH et du paludisme, particulièrement chez la femme enceinte et chez l'enfant (4). ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO. *World AIDS Report 2007*.
2. WHO. *World Malaria Report 2007*.
3. Butcher GA. HIV and malaria: a lesson in immunology? *Parasitol Today* 1992;8:3071.
4. WHO. *Malaria and HIV interactions and their implications for the public health policy. Rapport d'une consultation technique*, Genève, Suisse, 23-25 juin 2004.
5. Korenromp EL, Williams BG, de Vlas SJ et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis* 2005 [serial on the Internet]. Disponible sur <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no09/05-0337.htm>.
6. 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;8:314(5805):1603-6.
7. Whitworth J, Morgan D, Quigley M et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000;356(9235):1051-6.
8. French N, Gilks CF. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene Meeting at Manson House, London, March 18, 1999. Fresh from the field: some controversies in tropical medicine and hygiene. HIV and malaria, do they interact? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:233-7.
9. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. Childhood malaria in a region of unstable transmission and high human immunodeficiency virus prevalence. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1057-63.
10. Slusker L, Marston J.B. HIV and malaria: interactions and implications. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:3-10.
11. Hewitt K, Steketee R, Mwapasa V, Whitworth J, French N. Interactions between HIV and malaria in non-pregnant adults: evidence and implications. *AIDS* 2006,20.
12. Laufer MK, Plowe CV. The interaction between HIV and malaria in Africa. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9(1):47-54.
13. Law SD, Wilkinson RJ. Immune reconstitution disease associated with parasitic infectious following antiretroviral treatment. *Parasite Immunology* 2006;28:625-33.
14. Rénia L, Potter SM. Co-infection of malaria with HIV: an immunological perspective. *Parasite Immunology* 2006;28:589-95.
15. Pisel TL, Hoffman IF, Jere CS et al. Immune activation and induction of HIV-1 replication within CD14 macrophages during acute *Plasmodium falciparum* malaria coinfection. *AIDS* 2002;16:1051-9.
16. Hoffman IF, Jere CS, Taylor TE et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentration. *AIDS* 1999;13:487-94.
17. Ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH et al. The Burden of co-infection with HIV1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(suppl.2):41-54.
18. Ismail MR, Ordi J, Menendez C et al. Placental pathology in malaria: a histological, immunohistochemical, and quantitative study. *Hum Pathol* 2000;31: 85-93.
19. Verhoeff FH. HIV and malaria in pregnancy. Symposium presentation. PREMA-ELI, ed. *Malaria and Pregnancy*, PREMA. 52nd Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene 2003. Philadelphia, PA.
20. Rogerson SJ, Pollina E, Getachew A, Tadesse E, Lema VM, Molyneux ME. Placental monocyte infiltrates in response to *Plasmodium falciparum* malaria infection and their association with adverse pregnancy outcomes. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68:115-9.
21. Chaisavaneeyakorn S, Moore JM, Othoro C et al. Immunity to placental malaria. IV. Placental malaria is associated with up-regulation of macrophage migration inhibitory factor in intervillous blood. *J Infect Dis* 2002;186:1371-5.
22. 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.
23. Villamor E, Msamanga G, Aboud S, Urassa W, Hunter DJ, Fawzi WW. Adverse perinatal outcomes of HIV1-infected women in relation to malaria parasitemia in maternal and umbilical cord blood. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73(4):694-7.
24. Van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO et al. HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu, Kenya. *AIDS* 2003;17:595-603.
25. Van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO et al. Human immunodeficiency virus seropositivity and malaria as risk factors for third-trimester anemia in asymptomatic pregnant women in western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:623-30.
26. Ladner J, Leroy V, Simonon A et al. HIV infection, malaria, and pregnancy: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:56-60.
27. Ticconi C et al. Effect of maternal HIV and malaria infection on pregnancy and perinatal outcome in Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:289-94.

28. Van Eijk AM et al. HIV, malaria, and infant anaemia as risk factors for postneonatal infant mortality among HIV-seropositive women in Kisumu, Kenya. *J Inf Diseases* 2007;196:30-7.
29. Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. *AIDS* 2004;18:1051-9.
30. Inion I, Mwanyumba F, Gaillard P et al. Placental malaria and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003;188:1675-8.
31. Ayisi JG, Van Eijk AM, Newman RD et al. Maternal malaria infection and perinatal HIV transmission in a malarious area of western Kenya. *Emerg Infect Dis* 2004;10:643-52.
32. Brahmabhatta H et al. The effects of placental malaria on mother-to-child HIV transmission in Rakai Uganda. *AIDS* 2003;17:2540-1.
33. McGready R, Cho T, Samuel D et al. Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Clin Inf Diseases* 2001;33:2009-16.
34. Sirima SB, Newman RD et al. Failure of a chloroquine chemoprophylaxis program to adequately prevent malaria during pregnancy in Koupela District, Burkina Faso. *Clin Inf Diseases* 2003;36:1374-82.
35. Cot M, Deloron P. Malaria prevention strategies. *British Medical Bulletin* 2003;67:137-48.
36. WHO. *Malaria Treatment Guidelines*. Geneva: WHO, 2006.
37. Parise ME, Ayisi JG, Nahlen BL et al. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:813-22.
38. Shulman CE, Dorman EK, Cutts F et al. Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999;353:632-6.
39. Schultz LJ, Steketee RW, Macheso A, Kazembe P, Chitsulo L, Wirima JJ. The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental *Plasmodium falciparum* infection among pregnant women in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51:515-22.
40. WHO. Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy WHO/CDS/MAL, 2003, 1094.
41. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L et al. Malaria parasite infection during pregnancy and at delivery in mother, placenta, and newborn: efficacy of chloroquine and mefloquine in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:24-32.
42. Kamya MR, Kigonya CN, McFarland W. HIV infection may adversely affect clinical response to chloroquine therapy for uncomplicated malaria in children. *AIDS* 2001;15:1187-8.
43. Colebunders R, Bahwe Y, Nekwei W et al. Incidence of malaria and efficacy of oral quinine in patients recently infected with human immunodeficiency virus in Kinshasa, Zaire. *J Infect* 1990;21:167-73.
44. Birku Y, Mekonnen E, Bjorkman A, Wolday D. Delayed clearance of *Plasmodium falciparum* in patients with human immunodeficiency virus co-infection treated with artemisinin. *Ethiopian Med J* 2002;40:17-26.
45. UNAIDS. Provisional WHO/UNAIDS Secretariat recommendations on the use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in Africa. Genève: UNAIDS, World Health Organization, 2000.
46. Caumes E. Cutaneous adverse reactions and CD4+ cells counts in human immunodeficiency virus infected patients receiving trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis* 1998; 26:530-1.
47. Eliaszewicz M, Flahault A, Roujeau J, Chosidow O, Caumes E. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:40-6.
48. Parise ME, Ayisi JG, Nahlen BL et al. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59(5):813-22.
49. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Berman JG, Heymann DL. Comparability of treatment groups and risk factors for parasitemia at the first antenatal clinic visit in a study of malaria treatment and prevention in pregnancy in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:17-23.
50. Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, Tang BK, Spielberg SP. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:13-7.
51. Wolkenstein P, Loriot MA, Flahault A et al. The Epitox group. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene polymorphisms in AIDS patients with cutaneous reactions to sulfamides. *J Investigative Dermatol* 2005;125:1080-2.
52. Lee BL, Wong D, Benowitz NL, Sullam PM. Altered patterns of drug metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:529-35.
53. WHO expert consultation on cotrimoxazole prophylaxis in HIV infection, Genève, 2005.
54. Mermin J, Ekwari JB, Lietchy C et al. Effect of cotrimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, aticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet* 2006;367:1256-61.
55. Basco L, Lebras J. Sensibilité in vitro de *P. falciparum* aux antifoliques (triméthoprime, pyriméthamine, cycloguanil) : étude sur 29 souches africaines. Manuscrit n°1757, Parasitologie, accepté le 25 avril 1997.
56. Omar SA, Bakari A, Owiti A, Adagu IS, Warhurst DC. Cotrimoxazole compared with sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated malaria in Kenyan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:657-60.
57. Anglaret X, Chene G, Attia A et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet* 1999;353:1463-8.
58. Lowrance D et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduced the early mortality of HIV-infected patients on ART in Malawi. Fourteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2007, Los Angeles, abstract 83.
59. Iyer JK, Milhous WK, Cortese JF, Kublin JG, Plowe CV. *Plasmodium falciparum* cross-resistance between trimethoprim and pyrimethamine. *Lancet* 2001;358:1066-7.
60. Brentlinger PE, Behrens CB, Micek MA. Challenges in the concurrent management of malaria and HIV in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2006;6:100-11.
61. Feikin DR, Dowell SE, Nwyanwu OC et al. Increased carriage of trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Malawian children after treatment for malaria with sulfadoxine/pyrimethamine. *J Infect Dis* 2000;181:1501-5.
62. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003;8(5):385-93.
63. Viracept, (Agouron), Norvir et Kaletra (Abbott), Efavir et Agenerase, (GlaxoSmithKline). *Monographs from the 2002 Physicians Desk Reference*. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.
64. Savarino A, Gennaro L, Chen HC et al. Anti-HIV effects of chloroquine: mechanisms of inhibition and spectrum of activity. *AIDS* 2001;15:2221-9.
65. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003;3:722-7.
66. Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J Clin Virol* 2001;20:137-40.
67. Boelaert JR, Yaro S, Augustijns P et al. Chloroquine accumulates in breast-milk cells: potential impact in the prophylaxis of postnatal mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2001;15:2205-7.
68. Redmond AM, Skinner-Adams TS, Andrews KT et al. Antimalarial activity of sera from subjects taking HIV protease inhibitors. *AIDS* 2007;21:763-5.
69. Nathoo S, Serghides L, Kain KC. Effect of HIV-1 anti-retroviral drugs on cytoadherence and phagocytic clearance of *Plasmodium falciparum*-parasitised erythrocytes. *Lancet* 2003;362:1039-41.
70. Anglaret X. Affections opportunistes sévères de l'adulte infecté par le VIH en Afrique subsaharienne. *Med Trop* 2006;66:343-5.
71. Rowland-Jones SL, Lohman B. Interactions between malaria and HIV infection-an emerging public health problem? *Microbes Infect* 2002;4:1265-70.