

AFFECTIONS OPPORTUNISTES SÉVÈRES DE L'ADULTE INFECTÉ PAR LE VIH EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE

X. ANGLARET

Med Trop 2006; **66** : 343-345

RÉSUMÉ • Le spectre des maladies opportunistes sévères chez l'adulte infecté par le VIH en Afrique sub-saharienne se caractérise par une plus grande fréquence de la tuberculose et des maladies bactériennes invasives qu'en Europe, et par la présence du paludisme. Ces trois groupes d'affections pouvant survenir assez tôt dans l'immunodépression, les adultes infectés par le VIH ont une probabilité plus élevée de développer un épisode de morbidité sévère au dessus de 200 CD4/mm³ en Afrique sub-saharienne qu'en Europe. Ceci explique notamment pourquoi l'OMS recommande de débiter la prophylaxie par le cotrimoxazole dès 350 voire 500 CD4/mm³ en Afrique sub-saharienne. La question de savoir si le traitement anti-rétroviral devrait également être débuté « plus tôt » en Afrique sub-saharienne qu'en Europe est maintenant ouverte.

MOTS-CLÉS • VIH - Sida - Affections opportunistes - Afrique subsaharienne - Adulte.

SEVERE OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-POSITIVE ADULTS IN SUB-SAHARAN AFRICA

ABSTRACT • The threat for opportunistic diseases in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa is characterized by a higher frequency of tuberculosis and invasive bacterial diseases than in Europe and by the presence of malaria. Since these three infections may occur early after the onset of immuno-deficiency, HIV-infected patients with less than 200 CD4/mm³ are more likely to develop an infectious episode with severe morbidity in sub-Saharan Africa than in Europe. For this reason the WHO now recommends starting cotrimoxazole prophylaxis at 350 and even 500 CD4/mm³ in sub-Saharan Africa. The question of whether antiretroviral treatment should also be initiated « earlier » in sub-Saharan Africa than in Europe has also been raised.

KEY WORDS • HIV – AIDS – Opportunistic infections – Sub-Saharan Africa – Adults.

Avant de faire un tour d'horizon des connaissances sur les affections opportunistes de l'adulte en Afrique sub-saharienne, il faut préciser deux choses.

Premièrement, alors que l'Afrique sub-saharienne est la région la plus touchée par l'infection par le VIH et que plus de 60 % des personnes vivant avec le VIH dans le monde y résident, le nombre d'études cliniques sur le VIH menées depuis 25 ans en Afrique est proportionnellement très faible par rapport à l'Europe et à l'Amérique du Nord (1). La recherche clinique se concentre dans les pays industrialisés, les moyens du Nord sont essentiellement utilisés au Nord, sans relation avec les besoins. Il n'y a pas plus d'équité dans l'accès à la connaissance médicale que dans l'accès aux soins.

Deuxièmement, avant de parler des « maladies opportunistes », il est important de définir ce terme. On appellera ici « maladie opportuniste » liée au VIH toute maladie plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH que chez celles non infectées et/ou dont l'incidence est croissante avec l'immunodépression (2). Une maladie courante dans la population générale peut donc être opportuniste. On ne par-

lera ici que des maladies opportunistes sévères, définies comme les affections pouvant potentiellement entraîner le décès.

MORBIDITÉ OPPORTUNISTE AVANT LES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Spectre des maladies opportunistes

On peut considérer que toutes les maladies opportunistes connues en Europe peuvent se retrouver en Afrique. Certaines y sont cependant de fréquence très différente. De plus, un petit nombre de maladies tropicales, n'existant pas en Europe, sont opportunistes. La principale est le paludisme. Ces deux phénomènes se combinent pour dessiner un spectre des affections opportunistes spécifiques à l'Afrique sub-saharienne.

On peut schématiser ainsi les différences de l'Afrique par rapport à l'Europe.

- La tuberculose et les maladies bactériennes invasives sont les deux groupes d'affections sévères les plus fréquentes chez les adultes infectés par le VIH en Afrique (3, 4). En plus d'être opportunistes, ces deux groupes sont également communautaires, ce qui crée un vaste champ commun dans la prise en charge des adultes VIH+ et VIH-. Leur double cara-

• Travail de l'Unité INSERM 593 (X.A., MD, PhD) Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France.

• Correspondance : X. ANGLARET, Unité INSERM 593, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Saignat, 33076 Bordeaux, France.

• Courriel : Xavier.Anglaret@isped.u-bordeaux2.fr •

tère opportuniste et communautaire explique pourquoi tuberculose et maladies bactériennes peuvent survenir tôt dans la maladie à VIH. Leur risque, qui augmente avec l'immuno-dépression, est déjà plus élevé que dans la population générale dès un stade d'immuno-dépression intermédiaire (5). Ceci explique les deux grandes caractéristiques de la pathologie sévère liée au VIH en Afrique : (i) elle est en moyenne plus précoce qu'en Europe ; (ii) elle est plus souvent qu'en Europe facilement curable. Malheureusement elle se situe dans un contexte d'accès aux soins qui fait qu'elle reste sévère, tuberculose et maladies bactériennes entraînant à eux seuls plus de 50 % des décès des adultes infectés par le VIH et ne recevant pas d'antirétroviraux (5).

On rappellera ici les principales spécificités de ces deux groupes d'affections lorsqu'ils surviennent chez des adultes infectés par le VIH :

- La tuberculose liée au VIH est plus difficile à diagnostiquer (plus souvent extra-pulmonaire, plus souvent à expectoration négative à l'examen direct, plus souvent atypique à la radio pulmonaire) (6), plus rapidement mortelle en cas de retard au traitement - mais aussi une fois traitée (7), et plus souvent récidivante après guérison (8).

- Les maladies bactériennes liées au VIH sont essentiellement dues à 4 germes (pneumocoque, salmonelles non-typhi, *Escherichia coli*, et shigelles), les localisations les plus fréquentes étant pneumonies, bactériémies isolées, entérites, sinusites, et infections invasives uro-génitales (3).

- Le paludisme est un cas à part. Même si son caractère opportuniste au sens défini précédemment est maintenant reconnu (9) et s'il rejoint ainsi les maladies opportunistes/communautaires potentiellement précoces, sa sévérité est encore débattue. Dans les études épidémiologiques, on attribue (depuis peu de temps) au paludisme de l'adulte infecté par le VIH une plus grande fréquence des formes sévères et une plus grande mortalité que chez l'adulte séro-négatif. Dans les études cliniques, c'est pour l'instant plus difficile à confirmer. Si cette plus grande sévérité existe, elle pourrait être surtout présente dans les zones de paludisme instable, où l'immunité antipaludéenne acquise est faible.

LES MALADIES PLUS « TARDIVES »

On pourrait dire toujours tardives, par opposition à celles parfois précoces listées ci-dessus. Ce sont les maladies opportunistes au sens ancien du terme, qu'on ne rencontre pratiquement pas chez les personnes non immunodéprimées et qui surviennent sauf exception en dessous de 200 CD4/mm³, voire pour certaines en dessous de 100 ou 50 CD4/mm³. En schématisant, on pourrait distinguer trois groupes :

- celles qui sont nettement moins fréquentes en Afrique sub-saharienne qu'en Europe : chez l'adulte, il s'agit essentiellement de la pneumocystose pulmonaire (qui est pourtant la première maladie mortelle du nourrisson infecté par le VIH en Afrique). Ce qui ne veut pas dire qu'elle n'existe pas chez l'adulte : on pourrait dire qu'elle fait paradoxalement partie des maladies rares d'autant plus sous-esti-

mées en pratique courante qu'elle sont connues comme rares, et donc méconnues quand elles surviennent.

- celles qui semblent aussi fréquentes en Afrique qu'en Europe : isosporose, mycobactérioses atypiques, toxoplasmose cérébrale, cryptococcose neuroméningée, sarcome de Kaposi... Pour certaines d'entre elles, on soupçonne des variations régionales - toxoplasmose plus fréquente en Côte d'Ivoire qu'en Afrique du Sud, cryptococcose plus fréquente à l'Est qu'à l'Ouest, etc. - avec plus ou moins de preuves.

- celles pour lesquelles on estime encore mal la fréquence, faute de preuves : pathologie invasive à CMV, lymphomes, cryptosporidiose, nocardiose...

Prévention

Deux traitements préventifs sont recommandés dans toute l'Afrique : les prophylaxies primaire et secondaire par le cotrimoxazole, et la prophylaxie primaire antituberculeuse.

Dans un contexte où la pneumocystose est rare, le cotrimoxazole est recommandé avant tout pour ses effets antibactérien, antipaludique, antitoxoplasme et antiisosporese. En raison des cibles bactériennes et du paludisme, l'OMS recommande un début plus précoce du cotrimoxazole en Afrique qu'en Europe : en dessous de 350 CD4/mm³, on pourrait dire en moyenne, et avec des arguments et une permission - au pays qui le souhaite - pour débiter plus tôt : au dessus de 500 CD4/mm³, voire sans fixer de seuil de CD4 mais en ciblant des populations (patients tuberculeux, ou stade clinique OMS > 2) (10).

La prophylaxie antituberculeuse primaire est très officiellement recommandée par l'OMS, avec des preuves d'efficacité à court terme très solides (11). Malgré cela, elle n'est pratiquement jamais appliquée, en raison des craintes qu'elle inspire en terme de sélection de résistance, de bouleversement des habitudes, et d'efficacité douteuse à long terme. La prophylaxie antituberculeuse secondaire, moins étudiée et non officiellement recommandée, inspire le même type de réticences.

Traitement curatif

Schématiquement :

- les affections opportunistes tardives nécessitent souvent des moyens diagnostiques importants et des traitements curatifs assez lourds. La prise en charge de ces affections relève de centres spécialisés, ce qui ne veut pas forcément dire hospitaliers. Des centres de soins ambulatoires dotés d'un hôpital de jour ont fait la preuve qu'ils pouvaient aller très loin dans la prise en charge des pathologies sévères ;

- il est important d'insister sur la nécessité d'intensifier les efforts sur la prise en charge des affections potentiellement précoces dans toutes les structures de soins, même non spécialisées. Tuberculose et maladies bactériennes invasives ont la particularité d'être potentiellement mortelles, d'être accessibles à des traitements curatifs assez simples, et d'exister aussi chez les personnes non infectées par le VIH. Dans les pays à forte prévalence du VIH, elles forment le quotidien des consultations de médecine ambulatoire des centres de soins primaires, dans lesquels les médecins concernés doivent être

informés de leur fréquence, de leur association avec le VIH, et de leurs spécificités diagnostiques ou thérapeutiques quand elles surviennent chez des adultes infectés par le VIH.

MORBIDITÉ OPPORTUNISTE SOUS TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Compte tenu du caractère relativement récent de la diffusion à large échelle des traitements dans les pays non industrialisés, les connaissances sur la morbidité sous traitement antirétroviral y sont encore réduites. On peut cependant déjà extraire quelques messages.

A moyen terme, sous traitement antirétroviral chez l'adulte en Afrique :

- le spectre des maladies opportunistes ressemble à celui observé sans traitement antirétroviral, à chiffre de CD4 identique. Autrement dit, on retrouve dans le même ordre la tuberculose, les maladies bactériennes et le reste, d'incidence décroissante au fur et à mesure que les CD4 remontent (12). «A chiffre de CD4 identique» suggère qu'en Afrique il faudra remonter sous traitement antirétroviral au dessus d'un seuil de CD4 plus élevé qu'en Europe pour sortir de la zone à risque de morbidité sévère. La question de savoir si ceci pourrait également signifier que le traitement antirétroviral doit être débuté plus tôt en Afrique sub-saharienne qu'en Europe est maintenant ouverte ;

- les formes cliniques des maladies opportunistes rencontrant dans le cadre du syndrome de restauration immunitaire se rencontrent dans la pratique quotidienne, en Afrique subsaharienne comme en Europe : leur fréquence reste à chiffrer ;

- on a décrit un plus grand risque de tuberculose active sous antirétroviraux chez les personnes qui avaient déjà un antécédent de tuberculose guérie avant le début du traitement antirétroviral (13).

On peut enfin supposer qu'en Afrique comme en Europe émergeront à moyen terme les problèmes de co-morbidité, notamment celle liée à l'hépatite virale B, compte tenu de sa fréquence dans la population générale ■

RÉFÉRENCES

- 1 - SIEGFRIED N, CLARKE M, VOLMINK J - Randomised controlled trials in Africa of HIV and AIDS: descriptive study and spatial distribution. *BMJ* 2005; **331** : 742.
- 2 - HIRSCHTICK R, GLASSROTH J, JORDAN M *et Coll* - Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; **333** :845-851.
- 3 - ANGLARET X, MESSOU E, OUASSA T *et Coll* - Pattern of bacterial diseases in a cohort of HIV-1 infected adults receiving cotrimoxazole prophylaxis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2003; **17** : 575-84.
- 4 - LUCAS SB, HOUNNOU A, PEACOCK C *et Coll* - The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. *AIDS* 1993; **7** : 1569-79.
- 5 - SONNENBERG P, GLYNN JR, FIELDING K *et Coll* - How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005; **191** : 150-8.
- 6 - ACKAH AN, COULIBALY D, DIGBEU H *et Coll* - Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995; **345** : 607-10.
- 7 - HARRIES AD, HARGREAVES NJ, GAUSI F *et Coll* - High early death rate in tuberculosis patients in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; **5** : 1000-5.
- 8 - KORENROMP EL, SCANO F, WILLIAMS BG *et Coll* - Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003; **37** : 101-12.
- 9 - WHITWORTH J, MORGAN D, QUIGLEY M *et Coll* - Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000; **356** : 1051-6.
- 10 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO expert consultation on cotrimoxazole prophylaxis, Geneva 10-12 May 2005. <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ctxprophylaxismeeting.pdf>.
- 11 - WORLD HEALTH ORGANIZATION, UNAIDS - Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; **74** : 385-98.
- 12 - LAWN SD, BADRI M, WOOD R - Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 2005 ; **19** : 2109-16.
- 13 - SEYLER C, TOURE S, MESSOU E *et Coll* - Risk factors for active tuberculosis following antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172** : 123-7.