

## ■ CO-INFECTION VIH-BURULI : IMPLICATIONS PRATIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Vanessa Christinet\*, Daniel O'Brien\*\*, Alexandra Calmy\*\*\*

Certaines zones endémiques pour l'ulcère de Buruli (UB), infection causée par *Mycobacterium ulcerans*, présentent une forte prévalence pour le VIH (Cameroun, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo). Il n'est donc pas rare de rencontrer des cas de co-infection VIH-ulcère de Buruli. La relation entre ces deux maladies est cependant mal connue. Plusieurs études, publiées ces dernières années, sont compatibles avec le fait que le VIH serait un facteur de risque pour cette infection. D'autres données montrent que le VIH (et en particulier l'immunosuppression induite par le virus) aggraverait les lésions de Buruli. La probabilité d'avoir des lésions de Buruli plus larges et la probabilité d'avoir des lésions multifocales semblent plus importantes lorsque le taux de CD4 est bas<sup>1</sup>. Plusieurs autres questions restent à clarifier, notamment l'impact de l'infection par le VIH sur l'efficacité du traitement de l'ulcère de Buruli (récidive, séquelles) ainsi que sur la mortalité.

À Akonolinga au Cameroun, où de nombreux cas de co-infection VIH-ulcère de Buruli ont été observés et suivis, les soignants doivent faire face à des situations cliniques parfois très complexes. Les lésions de Buruli sont souvent très étendues, multiples et prennent beaucoup de temps à cicatriser. La prise en charge de ces patients est particulièrement difficile en raison de certains facteurs détaillés ci-après.

Une réaction dite « paradoxale » a été décrite dans des contextes cliniques de mycobactéries, et l'ulcère de Buruli ne fait pas exception à cette règle : une aggravation transitoire des lésions Buruli secondaire à un traitement antibiotique spécifique rifampicine/streptomycine, ou rifampicine/clarithromycine, ou encore rifampicine/fluoroquinolone, a été bien documentée<sup>2,3,4,5</sup> ; elle s'explique au moins en partie par la restauration d'une immunité cellulaire antérieurement inhibée par la mycolactone, la toxine nécrosante et immunosuppressive produite par *M. ulcerans*. La disparition de cette toxine sous l'effet des antibiotiques serait responsable de la réaction immunitaire à l'origine d'une nécrose des tissus infectés<sup>6</sup>.

On peut émettre l'hypothèse que ce type de réaction paradoxale survienne encore plus fréquemment dans le contexte d'une restauration immunitaire faisant cette fois suite à l'introduction d'un traitement antirétroviral. Ce syndrome, bien connu chez les personnes infectées par le VIH, est appelé IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) et est décrit en particulier chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose. Certaines études montrent que les traitements à base de corticoïdes pourraient être bénéfiques pour contrôler ces réactions paradoxales (y compris l'IRIS dans le contexte du VIH)<sup>7,8</sup>.

Une question restant en suspens est de savoir à quel moment débiter le traitement antirétroviral par rapport aux traite-

ments antibiotiques utilisés pour le traitement de l'ulcère de Buruli, afin de diminuer le risque d'IRIS mais aussi sans augmenter la mortalité chez des patients très immunodéprimés. Par ailleurs, les interactions médicamenteuses entre les antibiotiques utilisés pour le traitement de l'ulcère de Buruli et certains traitements antirétroviraux peuvent potentiellement diminuer l'efficacité, ou augmenter la toxicité, de l'un ou l'autre des traitements. Par exemple, la rifampicine peut diminuer les taux sanguins des inhibiteurs de protéases, tandis que l'efavirenz peut réduire les taux sanguins de clarithromycine. Bien que les conséquences cliniques de ces interactions médicamenteuses soient inconnues, elles pourraient entraîner une diminution d'efficacité du traitement de l'UB, avec à terme une augmentation des rechutes, voire une résistance aux antibiotiques pour l'ulcère de Buruli ; une efficacité suboptimale du traitement antirétroviral qui pourrait induire des résistances du VIH aux antirétroviraux est également à craindre. En outre, l'utilisation de la streptomycine chez les patients traités par ténofovir pourrait augmenter le risque de toxicité rénale.

Face à ces différentes questions, l'OMS, vient de publier sept recommandations clés visant à harmoniser les prises en charge<sup>9,10</sup>. Ces recommandations viennent compléter celles déjà formulées par l'OMS en 2013<sup>11</sup> :

1. Un test de dépistage pour le VIH devrait être offert à tous les patients atteints d'ulcère de Buruli.
2. Une prophylaxie de cotrimoxazole devrait être immédiatement débutée chez tous les patients infectés par le VIH avec un taux de lymphocytes CD4  $\leq 350$  éléments par mm<sup>3</sup>. Si le nombre de CD4 n'est pas disponible, cette prophylaxie devrait être engagée pour les patients avec un stade avancé de la maladie VIH (stade clinique OMS 3 ou 4). Dans les milieux à forte prévalence de paludisme et/ou d'infections bactériennes sévères, la prophylaxie cotrimoxazole doit être instaurée chez tous les individus infectés par le VIH indépendamment du taux de CD4.
3. Un traitement antibiotique pour l'UB doit être introduit avant le début du traitement antirétroviral et donné pour une durée de huit semaines. Le traitement recommandé est la combinaison rifampicine / streptomycine. Un schéma thérapeutique alternatif est la combinaison rifampicine/clarithromycine ; en raison des interactions médicamenteuses, ce régime doit être utilisé avec prudence.
4. Les antirétroviraux (ARV) doivent être initiés chez tous les patients co-infectés VIH-UB avec une infection à VIH symptomatique avancé (stade clinique OMS 3 ou 4), indépendamment de la numération des CD4. Les ARV doivent aussi être initiés chez les patients co-infectés VIH-UB asymptomatiques avec CD4  $\leq 500$  (selon les guidelines

OMS de prise en charge du VIH 2013). Si les CD4 ne sont pas disponibles, les patients co-infectés VIH-UB avec un ulcère de Buruli catégorie 2 ou 3 devraient pouvoir bénéficier d'un traitement antirétroviral.

5. Pour les personnes éligibles, le traitement ARV devrait être introduit dès que possible dans les 8 semaines suivant le début du traitement BU.

6. Tous les patients co-infectés VIH-UB devraient être examinés activement pour la tuberculose avant de commencer le traitement UB et le traitement ARV.

7. Les programmes doivent mettre en œuvre un système de suivi et de monitoring pour surveiller et évaluer les résultats des interventions VIH-UB.

Ces recommandations préliminaires représentent une aide indéniable dont l'objectif est de faciliter la prise en charge de ces situations complexes de co-infection. Cependant, de nouvelles études sont nécessaires afin de mieux documenter et de préciser certaines de ces recommandations.

Au final et afin de faciliter et d'améliorer la prise en charge thérapeutique, il serait sans doute également souhaitable que les patients co-infectés BU-VIH puissent bénéficier d'un suivi intégré dans un lieu unique.

\*MSF UK Manson Unit

\*\*Royal Melbourne Hospital University of Melbourne, Australie

\*\*\*Hôpitaux Universitaires de Genève

1. Christinet V. Impact of Human Immunodeficiency Virus on the Severity of Buruli Ulcer Disease: Results of a Retrospective Study in Cameroon. *Open Forum Infectious Diseases*. 2014, 1: 1-9.5.

2. Wanda F., Nkemenang P., Ehounou G., Tchaton M., Comte E., Toutous Trelu L., Masouyé I., Christinet V., O'Brien D.-P. Clinical features and management of a severe paradoxical reaction associated with combined treatment of Buruli ulcer and HIV co-infection. *BMC Infect. Dis.* 2014 Jul 30 ; 14:423.

3. Ruf M.-T., Chauty A., Adeye A., Ardant M.-F., Kousseimou H., Johnson R.-C., Pluschke G. Secondary Buruli ulcer skin lesions emerging several months after completion of chemotherapy: paradoxical reaction or evidence for immune protection? *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011 Aug ; 5(8):e1252.

4. Nienhuis W.-A., Stienstra Y., Abass K.-M., Tuah W., Thompson W.-A., Awuah P.-C., Awuah-Boateng N.-Y., Adjei O., Bretzel G., Schouten J.-P., van der Werf T.-S. Paradoxical responses after start of antimicrobial treatment in Mycobacterium ulcerans infection. *Clin Infect. Dis.* 2012 Feb 15 ; 54(4):519-26.

5. O'Brien D.-P., Robson M., Friedman N.-D., Walton A., McDonald A., Callan P., Hughes A., Rahdon R., Athan E. Incidence, clinical spectrum, diagnostic features, treatment and predictors of paradoxical reactions during antibiotic treatment of Mycobacterium ulcerans infections. *BMC Infect. Dis.* 2013 Sep ; 13:416.

6. Sambourg E., Dufour J., Edouard S., Morris A., Mosnier E., Reynaud Y., Sainte-Marie D., Nacher M., Guégan J.-F., Couppié P. [Paradoxical reactions and responses during antibiotic treatment for Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer). Four cases from French Guiana]. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2014 Jun-Jul ; 141(6-7): 413-8.

7. Friedman N.-D., McDonald A.-H., Robson M.-E., O'Brien D.-P. Corticosteroid use for paradoxical reactions during antibiotic treatment for Mycobacterium ulcerans. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012 ; 6(9):e1767.

8. O'Brien D.-P., Robson M., Friedman N.-D., Walton A., McDonald A., Callan P., Hughes A., Rahdon R., Athan E. Incidence, clinical spectrum, diagnostic features, treatment and predictors of paradoxical reactions during antibiotic treatment of Mycobacterium ulcerans infections. *BMC Infect. Dis.* 2013 Sep ; 13:416.

9. WHO. Management of Buruli ulcer-HIV coinfection – Technical update. Geneva. March 2015. Ref: WHO/HTM/NTD/IDM/2015.01 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154241/1/WHO\\_HTM\\_NTD\\_IDM\\_2015.01\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154241/1/WHO_HTM_NTD_IDM_2015.01_eng.pdf?ua=1)

10. O'Brien D.-P., Ford N., Vitoria M., Christinet V., Comte E., Calmy A., Stienstra Y., Eholie S., Asiedu K. Management of BU-HIV co-infection. *Trop. Med. Int. Health.* 2014 Sep ; 19(9):1040-7.

11. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2013.