

Infections chez les personnes séropositives pour le VIH

Les infections opportunistes constituent encore en 2008 une part importante de la morbi-mortalité des patients porteurs du VIH.

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, entre 2000 et 2004 [1], la première cause de morbidité sévère était représentée par les infections bactériennes (essentiellement pulmonaires et cutanées), suivie des affections classant Sida (pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*, affections du système nerveux central, maladie de Kaposi, lymphomes malins non hodgkiniens, tuberculose). L'ensemble représentait 41 p. 100 des hospitalisations. En 2006, dans FHDH ANRS CO4, chez les patients pris en charge, après les pneumopathies bactériennes (incidence de 12 pour 1 000 patients-années, et 1,4 pour 1 000 patients-années d'infections récurrentes), les pathologies infectieuses les plus fréquentes sont la syphilis (5,5 pour 1 000 patients-années), la candidose œsophagienne (4,4 pour 1 000 patients-années), la tuberculose (3,1 pour 1 000 patients-années), la pneumocystose pulmonaire (3,0 pour 1 000 patients-années), la toxoplasmose (1,9 pour 1 000 patients-années), les infections à CMV (1,9 pour 1 000 patients-années), les infections à mycobactéries atypiques (1,1 pour 1 000 patients-années) et la LEMP (1,0 pour 1 000 patients-années). Dans une analyse conduite au sein de l'ART-CC (Antirétroviral Cohort Collaboration), le sur-risque de décès est particulièrement élevé après un diagnostic de LEMP (*hazard ratio* [HR] = 7,4), de cryptococcose (HR = 6,3) et de toxoplasmose (HR = 4,8) [2].

Compte tenu de leur caractère souvent révélateur de l'infection par le VIH, les infections opportunistes méritent d'être largement évoquées devant des tableaux cliniques variés (pneumopathies interstitielles pour la pneumocystose pulmonaire, syndrome de masse intracérébrale pour la toxoplasmose cérébrale, tuberculose...), en particulier chez des patients originaires de pays de forte prévalence du VIH ou chez des sujets ayant eu des comportements à risque de transmission. Chez des patients déjà connus porteurs du VIH, elles traduisent l'échec ou l'insuffisance de la prise en charge thérapeutique antirétrovirale ou préventive des infections opportunistes. Il apparaît donc toujours utile de diffuser des recommandations actualisées de prise en charge et de prévention les concernant.

Les cliniciens sont souvent confrontés aux questions relatives au délai de mise en place d'un traitement antirétroviral alors même que le traitement de l'infection opportuniste est en cours.

L'essai ACTG 5164 chez les patients présentant une infection opportuniste (mycobactérioses exclues) ne retrouve pas de bénéfice, y compris en termes de survenue de syndrome de restauration immunitaire (IRIS), à l'initiation différée du traitement antirétroviral (45 jours en médiane après le début du traitement de l'infection opportuniste) comparativement à un traitement précoce (12 jours), les patients traités précocement ayant de plus une meilleure évolution clinique et immunologique [3]. Compte tenu de ces données, il est maintenant recommandé d'introduire précocement un traitement antirétroviral, si possible dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection. En raison de la fréquence de survenue d'IRIS, il est possible qu'un délai plus important soit nécessaire au décours d'une tuberculose révélatrice d'infection par le VIH : des essais explorent actuellement la question de la date optimale de l'introduction des antirétroviraux dans cette situation.

PNEUMOCYSTOSE ET TOXOPLASMOSE

Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim[®], triméthoprime-sulfaméthoxazole, 15/75 mg/kg/j) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 amp/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160 mg/800 mg/j) pendant 3 semaines. L'adjonction d'une corticothérapie est recommandée lorsqu'existe une hypoxémie inférieure à 70 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (40 mg × 2/j de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10 et 20 mg/j de J11 à J14)

En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative principale est la pentamidine (Pentacarinat[®]) intraveineuse (3-4 mg/kg/j, au mieux à la seringue électrique).

L'atovaquone (Wellvone[®], 750 mg × 2/j en suspension buvable) constitue une alternative thérapeutique au cotrimoxazole dans les formes modérées.

Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire

Elle repose sur le cotrimoxazole (80 mg/400 mg ou 160 mg/800 mg [1 cp/j]). Les traitements alternatifs sont la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg), l'atovaquone (1 500 mg/j en une prise), voire la dapsonne (Disulone[®], 50 à 100 mg/j).

Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (Malocide[®], 100 mg le 1^{er} jour, puis 1 mg/kg/j, soit 50 à 75 mg/j, associé à 25 mg/j d'acide folinique) et sulfadiazine (Adiazine[®], 100 mg/kg/j répartis en 4 prises, avec un maximum de 6 g/j) pendant 6 semaines. En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (Dalacine[®], 2,4 g/j en 3 à 4 administrations sous forme intraveineuse ou orale).

L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprime-sulfaméthoxazole, 15/75 mg/kg/j, sans dépasser 12 amp/j) ou de l'atovaquone (1 500 mg × 2/j) a également été proposée ; l'efficacité de l'atovaquone serait supérieure en association à la pyriméthamine ou la sulfadiazine (association d'intérêt en cas d'intolérance à la pyriméthamine).

Si un traitement anticonvulsivant est associé au traitement antitoxoplasmique (comitabilité, effet de masse, lésion corticale), il est recommandé de privilégier des médicaments dénués d'interactions avec les antirétroviraux, tels la gabapentine (Neurontin[®]) ou le lévétiracétam (Keppra[®]). La possible augmentation des concentrations d'IP notée avec le valproate de sodium (Dépakine[®]) ne contre-indique pas son utilisation, mais justifie un suivi thérapeutique pharmacologique.

Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale

La prophylaxie secondaire se résume à la poursuite du traitement à doses réduites : pyriméthamine (25 mg/j, associée à 25 mg × 3/sem d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j) ou clindamycine (1,2 g/j).

L'utilisation de l'atovaquone dans cette indication n'a pas été clairement établie.

Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Les différentes modalités sont rapportées dans le tableau 15-I.

Tableau 15-I Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Infections	Pneumocystose et toxoplasmose	Pneumocystose
Choix préférentiel	Cotrimoxazole (80/400 mg/j ou 160/800 mg/j)	Cotrimoxazole (80/400 mg/j ou 160/800 mg/j)
Alternatives	Dapsone (50 mg/j) + Pyriméthamine (50 mg/sem) + Acide folinique (25 mg/sem)	Aérosol mensuel de pentamidine (300 mg) <i>ou</i> Atovaquone (1 500 mg/j) <i>ou</i> Dapsone (50-100 mg/j)

La *prévention de la pneumocystose* est justifiée lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ (ou < 15 p. 100 des lymphocytes totaux). Il est préoccupant de noter qu'en 2006, environ 30 p. 100 des patients de la FHDH dans cette situation ne bénéficiaient pas de cette prophylaxie. Celle-ci est également recommandée si un patient est traité par chimiothérapie antinéoplasique ou corticothérapie prolongée. Dans ce cadre, il faut noter qu'un traitement d'entretien d'une toxoplasmose cérébrale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine ou un régime comprenant de l'atovaquone constitue une prévention primaire efficace de la pneumocystose ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires.

La *prévention de la toxoplasmose* est justifiée en présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* et si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm³ ; en l'absence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés (CD4 < 200/mm³).

La *prévention mixte (pneumocystose et toxoplasmose)* comprend la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole. Le schéma d'administration comportant trois prises hebdomadaires de cotrimoxazole 160/800 mg s'est avéré moins efficace que l'administration quotidienne du médicament.

Arrêt et reprise des prophylaxies

Lorsque sous traitement antirétroviral actif, la restauration immunitaire permet de retrouver un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ (et >15 p. 100) vérifié à deux reprises à au moins 3 mois d'intervalle, les traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose peuvent être interrompus [4-6]. Il semble prudent d'attendre que la durée de restauration immunitaire persiste au moins six mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose [7, 8].

Il faut toutefois impérativement rediscuter la prévention, avant que le déficit immunitaire (< 200/mm³) ne réapparaisse, en cas d'échappement au traitement antirétroviral ou d'interruption prolongée des antirétroviraux.

TUBERCULOSE

Le risque de développer une infection à *Mycobacterium tuberculosis* est accru d'un facteur 7 chez les patients infectés par le VIH. Un tiers des patients infectés par le VIH dans le monde est co-infecté par le BK selon l'OMS. L'épidémie de VIH dans les pays en développement favorise l'accroissement du nombre de tuberculose avec une mortalité importante liée notamment à la fréquence accrue des formes extrapulmonaires et la dissémination de souches résistantes à un ou plusieurs antituberculeux plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH. En France, il s'agit désormais de la pathologie classant

Sida la plus fréquente, en particulier en raison de son incidence élevée chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne et d'Europe centrale ou de l'Est [9]. Chez ces patients, la tuberculose est fréquemment révélatrice de l'infection par le VIH [10] ; elle doit de ce fait être systématiquement recherchée avant de débiter un traitement antirétroviral chez les sujets originaires de pays d'endémie (Europe centrale et de l'Est, Afrique, Asie, Amérique du Sud).

Des recommandations concernant l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron γ , Elispot (T-SPOT.TB[®]) et Quantiféron-TB[®], ne pourront être établies que si les études actuellement en cours chez les patients infectés par le VIH confirment leur intérêt déjà démontré en population générale (les quatre indications retenues chez l'adulte non VIH par l'HAS en 2006 sont l'enquête autour d'un cas de tuberculose, l'embauche des professionnels de santé, l'aide au diagnostic des formes extrapulmonaires et le bilan pré-TNF- α).

Traitement curatif

Bacilles tuberculeux sensibles [11-14]

En cas de primo-infection patente ou de tuberculose maladie, le traitement comporte deux mois de quadrithérapie ou de trithérapie incluant l'isoniazide (3 à 5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j) (ou rifabutine en cas de co-prescription d'IP/r), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et possiblement l'éthambutol (15 mg/kg/j). L'éthambutol est justifié en cas de rechute ou de suspicion de tuberculose résistante.

Après le résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance, le traitement sera poursuivi au-delà du deuxième mois par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription concomitante d'un IP/r) et isoniazide. Il est recommandé d'associer la prise de vitamine B₆ (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène (isoniazide), surtout en cas de dénutrition.

La durée totale du traitement dépend de la localisation. La forme pulmonaire ou monoganglionnaire sera traitée 6 mois, mais la durée sera de 9 mois en présence de caverne ou chez les patients bacillifères à 2 mois de traitement ou si les modalités habituelles d'administration n'ont pu être respectées du fait d'une intolérance cutanée ou hépatique (20 à 30 p. 100 des cas). Une durée de traitement de 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, ganglionnaires multiples, ostéo-articulaires ou neuroméningées.

En cas de positivité initiale des prélèvements, il est recommandé de vérifier la guérison microbiologique par un contrôle bactériologique avant l'arrêt du traitement et trois mois après.

Des syndromes de restauration immunitaire surviennent chez environ un quart des patients dans les trois mois suivant l'introduction concomitante d'un traitement antirétroviral et d'un traitement antituberculeux efficace (*voir plus loin*). En attendant les résultats d'un essai prospectif de l'ANRS au Cambodge, les résultats des études rétrospectives incitent néanmoins à ne pas retarder l'introduction du traitement antirétroviral au-delà de 4 semaines après le début du traitement antituberculeux.

Une mauvaise observance peut être à l'origine de rechutes et de sélection de souches multirésistantes. Tous les efforts doivent viser à éviter cette situation. Une optimisation de la prise en charge psychosociale, la mise en place de consultation de soutien ou l'aide à la prise du traitement par un tiers en cas de mauvaise adhérence prévisible peuvent contribuer à une meilleure observance, en particulier chez les patients migrants.

Bacilles tuberculeux résistants

La résistance *in vitro* à la rifampicine nécessite d'associer isoniazide, éthambutol, pyrazinamide pour une durée de 18 mois. La moxifloxacine (IziloX[®]) a toute sa place dans cette situation pour raccourcir le traitement et éviter la toxicité du pyrazinamide.

Il n'est pas possible de codifier le traitement des tuberculoses multirésistantes (définies par une résistance à au moins deux antituberculeux, dont l'isoniazide et la rifampicine). Le

choix des traitements (aminosides, nouvelles fluoroquinolones, éthionamide...) doit être décidé en milieu spécialisé et guidé par les données de l'antibiogramme. La durée du traitement recommandée est de 12 à 18 mois après la négativation bactériologique.

Interactions avec les IP et les INNTI

La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec les IP/r. En effet, elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices.

L'association des INNTI avec la rifampicine est à l'origine d'une baisse de leur concentration plasmatique d'environ un tiers ; l'utilisation concomitante de l'efavirenz et de la rifampicine est possible, sous réserve d'un dosage de la concentration plasmatique de l'efavirenz (avec augmentation si justifiée à 800 mg/j). En France, un essai pilote est en cours, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association antirétrovirale ténofovir-emtricitabine-efavirenz en monoprise quotidienne, instaurée dans les trois mois suivant la mise en place d'un traitement antituberculeux classique (étude ANRS-189 BKVIR).

L'utilisation concomitante de la rifampicine et du raltégravir n'est pas recommandée compte tenu de la diminution de 60 p. 100 des concentrations de raltégravir [15]. La prescription de maraviroc à la posologie de 600 mg × 2 fois par jour est théoriquement possible, mais aucune donnée clinique n'est actuellement disponible concernant cette association [16].

La rifabutine est un inducteur moins puissant et les adaptations de posologie proposées (Tableau 15-II) tiennent compte de l'interaction réciproque, à savoir une diminution des concentrations de l'IP par l'effet inducteur de la rifabutine et un effet inhibiteur de l'IP (d'autant plus important que l'IP est associé à une faible dose de ritonavir), qui provoque une augmentation des concentrations de la rifabutine et de son métabolite, augmentant les risques d'uvéite, d'arthralgies et de leucopénie.

Sous réserve des données de résistance et tolérance, plusieurs alternatives aux IP/r existent :

- l'efavirenz, sous réserve d'un dosage de la concentration plasmatique de l'INNTI et d'une augmentation de la posologie de la rifabutine à 450 mg/j ;
- la névirapine dont l'association à la rifabutine est possible sans modification de dose ;
- l'enfuvirtide.

En cas d'association à un IP/r, la posologie de la rifabutine doit être réduite au quart de dose (150 mg/j × 3 jours par semaine ou 1 jour sur 2), et les dosages des concentrations plasmatiques résiduelles des IP et de la rifabutine sont recommandés. Il n'y a pas de données laissant craindre une interaction significative entre le raltégravir ou le maraviroc avec la rifabutine, mais on manque de données cliniques et la prescription d'IP/r, qui reste le plus souvent associée, continue à poser un problème d'interactions.

Après vérification de l'absence de l'allèle HLA-B57*01, le recours à une trithérapie d'analogues nucléosidiques par Trizivir® est une alternative dont la puissance antirétrovirale est moindre en cas de charge virale VIH élevée : son utilisation justifie une surveillance viro-

Tableau 15-II Interactions rifabutine, IP et INNTI

Inhibiteurs de protéase ⁽¹⁾	Posologie de la rifabutine
Tout IP associé au ritonavir	150 mg × 3/sem (ou 1 jour sur 2)
INN	
Efavirenz ⁽¹⁾ , 600 mg/j	450 mg/j
Névirapine, 200 mg × 2/j	300 mg/j

(1) Le dosage de l'IP ou de l'efavirenz est recommandé.

logique rapprochée. (N.B. : la consultation du site www.hiv-druginteractions.org permet d'obtenir des données actualisées sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.)

Prophylaxie secondaire [17]

Lorsque l'observance est satisfaisante, les taux de rechute ou de réinfection sont en France trop faibles pour recommander une prophylaxie secondaire (contrairement aux pays du Sud).

Prophylaxie primaire

Deux types de mesures préventives peuvent être envisagées : la prévention de l'exposition et la chimioprophylaxie.

Prévention de l'exposition

L'application des mesures d'isolement respiratoire des patients présentant une tuberculose pulmonaire bacillifère pendant la phase de contagiosité et la surveillance des soignants et des sujets contacts (contrôle de l'intradermoréaction) sont fondamentales. Les mesures d'isolement seront levées si la recherche de BAAR à l'examen direct dans l'expectoration est négative après au minimum 15 jours de traitement.

Les personnes porteuses du VIH doivent être informées que certaines situations ou certaines activités professionnelles augmentent le risque d'exposition au bacille tuberculeux (employés dans les hôpitaux, les établissements pénitentiaires, les foyers...). Chaque situation doit être analysée au cas par cas en concertation avec le médecin du travail. En cas de risque élevé d'exposition, une surveillance clinique et radiologique annuelle doit être proposée.

Chimioprophylaxie

Plusieurs études menées dans les pays en voie de développement ont démontré, en l'absence de trithérapie antirétrovirale, l'effet protecteur d'une chimioprophylaxie sur le développement d'une tuberculose maladie chez des patients porteurs du VIH présentant une intradermoréaction à la tuberculine positive (> 5 mm d'induration). Ces résultats ne peuvent être extrapolés à la France dans la mesure où l'incidence de la maladie est beaucoup plus faible et dans un contexte d'utilisation des multithérapies qui permettent une restauration de l'immunité cellulaire satisfaisante.

S'il existe une indication théorique à traiter les sujets non vaccinés par le BCG ayant une intradermoréaction supérieure à 5 mm et les vaccinés ayant une intradermoréaction de plus de 10 mm, la faible performance de l'intradermoréaction chez le patient infecté par le VIH rend le diagnostic de tuberculose-infection latente délicat et le traitement, de ce fait, rarement effectué. La place des tests de détection d'interféron γ dans le dépistage de la tuberculose-infection latente, reconnue dans cette situation chez les sujets non VIH, fait l'objet d'études chez les patients VIH pour valider leur indication en tenant compte, de plus, du taux de lymphocytes CD4 et de l'utilisation ou non d'antirétroviraux [18].

Une prévention de la tuberculose est en revanche clairement recommandée pour toute personne atteinte par le VIH au contact d'un sujet bacillifère, quels que soient le résultat de l'intradermoréaction, le degré du déficit immunitaire et le statut vaccinal antérieur.

Quelle que soit l'indication, la chimioprophylaxie de la tuberculose ne peut être envisagée en France que chez des sujets dont on a vérifié au préalable par l'examen clinique, radiologique et microbiologique, qu'ils sont indemnes d'une tuberculose active.

La chimioprophylaxie repose sur l'isoniazide (300 mg/j) pendant 9 mois associé à la vitamine B₆ (50 mg/j). L'association isoniazide (300 mg/j) et rifampicine (600 mg/j) pendant

3 mois offrirait une durée de protection supérieure, mais pose le problème des interactions avec une trithérapie antirétrovirale comportant un IP/r ou un INNTI. L'association rifampicine-pyrazinamide (20 mg/kg/j) durant 2 mois serait plus efficace, mais son hépatotoxicité est telle qu'il est raisonnable de réserver sa prescription après contact avec un bacille tuberculeux résistant à l'isoniazide.

Du fait du risque de bécégite généralisée, le BCG reste contre-indiqué en France chez tout patient (adulte ou enfant) atteint par le VIH.

INFECTIONS À *MYCOBACTERIUM AVIUM*

Traitement curatif [19-22]

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 g/j), d'éthambutol (15 mg/kg/j) et de rifabutine (300 mg/j). La trithérapie est maintenue 3 à 6 mois selon les résultats cliniques, microbiologiques et la restauration immunitaire. En cas d'échec, il est recommandé d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg/j) ou par moxifloxacine (400 mg/j), compte tenu de sa bonne activité *in vitro* sur les mycobactéries.

Traitement d'entretien (ou prophylaxie secondaire)

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j). L'azithromycine (600 mg/j) est une alternative à la clarithromycine, qui présente l'avantage de ne pas avoir d'interaction avec les IP/r ou les INNTI. Le traitement est recommandé pour une durée minimale de 12 mois, mais ne peut être interrompu tant que persiste un déficit immunitaire.

Prophylaxie primaire

Prévention de l'exposition

M. avium est présent dans l'environnement, en particulier dans la terre, l'eau et certains aliments. Il n'y a pas de recommandation spécifique pour prévenir une contamination aérienne ou digestive. Il n'a jamais été documenté de transmission interhumaine.

Chimioprophyllaxie

Elle peut être envisagée si les CD4 sont inférieurs à 75/mm³ et en l'absence de suspicion de tuberculose (risque de sélection d'une souche résistante à la rifampicine) ou d'infection à *M. avium*. L'azithromycine est la molécule de choix (2 comprimés à 600 mg/sem). La rifabutine (300 mg/j) est une alternative théorique mais non recommandée compte tenu de ses fortes interactions avec les IP/r et les INNTI.

L'alternative à la prophylaxie est la surveillance clinique rapprochée des patients fortement immunodéprimés, qui permet de débiter précocement une thérapie curative anti-MAC dès la positivité des hémocultures spécifiques (réalisées en cas d'hyperthermie même modérée).

Arrêt et reprise des prophylaxies

L'arrêt de la prophylaxie primaire [23] est possible après une réponse durable à un traitement antirétroviral actif (CD4 > 100/mm³ depuis plus de 3 mois). La reprise de la prophylaxie est recommandée si les CD4 redeviennent inférieurs à 75/mm³.

L'arrêt du traitement d'entretien (prophylaxie secondaire) peut être envisagé après un an de traitement, chez un patient guéri cliniquement et microbiologiquement et dont le taux

de CD4 est supérieur à 100/mm³ depuis au moins 6 mois sous multithérapie [24]. Cependant, il faut prescrire à nouveau le traitement (bithérapie par clarithromycine et rifabutine ou éthambutol) si le déficit immunitaire réapparaît du fait d'un échappement au traitement ou d'une interruption thérapeutique.

INFECTIONS À CYTOMÉGALOVIRUS

Traitement curatif

Les traitements de référence sont le ganciclovir (Cymévan[®] à la dose de 10 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses) ou le foscarnet (Foscavir[®] à la dose de 180 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses lentes, avec hydratation concomitante par NaCl isotonique) jusqu'à la cicatrisation du foyer de rétinite (21 jours habituellement) ou pendant 14 jours dans les atteintes digestives hautes. Les effets indésirables hématologiques du ganciclovir (neutropénie, thrombopénie) et ceux, rénaux et digestifs, du foscarnet guident le choix entre ces deux médicaments. L'administration de ganciclovir ou de valganciclovir entraîne une augmentation des concentrations de la didanosine, justifiant une surveillance rapprochée de toxicité potentielle.

Dans le cadre des rétinites, les *traitements alternatifs* sont :

- le valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg per os 2 fois par jour), dont l'absorption digestive est augmentée par la prise au cours d'un repas riche en graisses [26] ;
- le cidofovir (Vistide[®]) (5 mg/kg/sem en perfusion intraveineuse pendant 2 semaines), associé au probénécide (Bénémidé[®]) (2 g per os 3 heures avant la perfusion, puis 1 g per os 2 heures et 8 heures après) afin de diminuer le risque de toxicité rénale [25, 26] ;
- les injections intravitréennes hebdomadaires de ganciclovir gardent une place dans des rétinites sévères ou de foyers proches de la macula ou dans les formes récidivantes. Il est alors recommandé d'associer un traitement systémique par valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg 2 fois par jour) afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaire controlatérale et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV [27, 28]. Les injections intravitréennes gardent aussi leur intérêt en cas d'intolérance au valganciclovir et au cidofovir.

En cas d'*atteinte neurologique*, on peut proposer une association de ganciclovir et foscarnet ou de ganciclovir et cidofovir aux posologies classiques.

Prophylaxie secondaire

Rétinites à CMV

Une prophylaxie secondaire s'impose après tout épisode de rétinite à CMV. Plusieurs traitements sont possibles :

- traitement per os : le valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg 1 fois par jour) évite la contrainte d'un traitement intraveineux et les risques infectieux liés à la pose d'un cathéter central ; son efficacité et sa tolérance hématologique sont similaires à celles du ganciclovir IV [29] ;
- traitements parentéraux : foscarnet (120 mg/kg/j en 1 perfusion/j), ganciclovir (5 à 6 mg/kg/j 5 à 7 jours par semaine) ou cidofovir (5 mg/kg/15 j) associé au probénécide ;
- voire injections intravitréennes de ganciclovir tous les 15 jours, associées à un traitement préventif systémique par valganciclovir afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaire controlatérale et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV.

Localisations extrarétiniennes

Les données d'efficacité de la prophylaxie secondaire dans ces indications sont plus limitées, ne concernent que les traitements parentéraux par ganciclovir et foscarnet et n'ont

pas été évaluées par des études randomisées. Les médicaments utilisés et leur posologie sont les mêmes que dans l'indication rétinienne.

La prophylaxie secondaire des atteintes digestives n'est pas systématique après le premier épisode, mais doit être discutée en cas de rechute après un deuxième épisode.

Les atteintes neurologiques justifient une prophylaxie systématique des rechutes par une association de ganciclovir et de foscarnet parentérale (aux doses préconisées pour la prévention des rechutes de rétinite).

L'indication d'un traitement prophylactique doit prendre en compte le statut immunovirologique du patient, en particulier la restauration immunitaire potentielle sous trithérapie anti-rétrovirale et, en cas de rétinite, la localisation du foyer par rapport à la macula et l'état de l'œil controlatéral.

Le choix du traitement dépend de la toxicité potentielle des molécules disponibles (principalement hématologique pour le ganciclovir et le valganciclovir, rénale pour le foscarnet et le cidofovir), de l'existence de diarrhée chronique et/ou de malabsorption limitant les chances d'efficacité des traitements per os, des contraintes et des risques des traitements parentéraux au long cours (nécessité de perfusion quotidienne, de cathéter central, risque infectieux et impact sur la qualité de vie) et du choix du patient.

Prévention primaire

Les personnes infectées par le VIH doivent bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-CMV au début de leur prise en charge. Si cette recherche est négative, la séroconversion doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$). En cas d'indication transfusionnelle non urgente, les patients dépourvus d'anticorps anti-CMV doivent recevoir du sang déleucocyté ou séro-CMV négatif.

Prophylaxie primaire

La prophylaxie primaire n'est pas recommandée mais il est justifié de réaliser un fond d'œil et une recherche de PCR CMV environ tous les trois mois chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$).

Bien que l'intérêt d'un traitement préemptif chez les patients présentant des $CD4$ inférieurs à $100/mm^3$ et une positivité de la PCR CMV n'ait pas été formellement démontré [30], il apparaît raisonnable de le proposer, surtout si le titre de la PCR est élevé et/ou croît au cours du temps. On préconise alors la prise de valganciclovir $900\text{ mg} \times 2$ fois par jour pendant 14 jours, puis 900 mg/j jusqu'à la restauration d'une immunité satisfaisante ($CD4 > 150/mm^3$).

Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire

Une interruption de la prophylaxie secondaire est proposée aux patients dont la PCR CMV est négative, lorsque le nombre de lymphocytes $CD4$ sous trithérapie antirétrovirale est supérieur à $100/mm^3$ depuis au moins 6 mois ; il est ensuite impératif de poursuivre une surveillance régulière (fond d'œil et PCR CMV) dont la périodicité sera d'autant plus espacée que le nombre de $CD4$ sera élevé [31].

Si, lors d'un échappement aux antirétroviraux ou au décours de leur interruption, le nombre de $CD4$ redevient inférieur à $100/mm^3$, il est recommandé de réaliser une PCR CMV et, en cas de positivité, de reprendre un traitement d'attaque par valganciclovir pendant deux à trois semaines, suivi ou non d'un traitement d'entretien selon les situations individuelles (persistance d'une forte immunodépression, rechutes fréquentes, gravité de la maladie initiale...) [32].

En ce qui concerne les autres localisations de maladie à CMV, les données publiées restent limitées. Les rechutes surviennent au même niveau de déficit immunitaire que les rétinites, et les indications d'arrêt et de reprise de la prophylaxie secondaire sont théoriquement identiques.

CRYPTOCOCCOSE

Traitement curatif

La prise en charge d'une cryptococcose chez un patient infecté par le VIH nécessite la réalisation d'un bilan d'extension comprenant systématiquement une hémoculture, une ponction lombaire et une culture d'urine. En cas de méningite, la mesure de la pression d'ouverture du LCR est fortement recommandée.

Le traitement de référence des méningites et des formes disséminées repose sur l'amphotéricine B (Fungizone[®]) intraveineuse, à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j, si possible associée à la flucytosine (Ancotil[®]) per os ou intraveineuse, à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 administrations) avec surveillance hématologique pendant 15 jours et vérification de la négativation de la culture du LCR. En effet, cette association est la plus fongicide in vivo [33] et l'utilisation de la flucytosine était associée à une fréquence accrue de stérilisation du LCR [34]. S'il existe des troubles de la conscience liés à une pression d'ouverture supérieure à 25 cmH₂O, il est recommandé d'effectuer une évacuation du LCR (ponctions éventuellement répétées, voire dérivation) [35].

Le traitement parentéral initial est relayé, si les cultures initiales sont négativées, par le fluconazole (Triflucan[®]) per os (400 à 800 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines [36]. En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B liposomiale (Ambisome[®], 3 mg/kg/j) est recommandée. Les données des tests de sensibilité in vitro ne sont pas prédictives de l'évolution précoce de l'infection [37].

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère, le fluconazole est utilisé en première intention. Dans les pneumopathies graves, le traitement est identique à celui de l'atteinte méningée.

Prophylaxie secondaire

Elle repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 mg/j en 1 prise, qui s'est avéré d'une efficacité supérieure à l'itraconazole (Sporanox[®]) [38, 39]. Dans les exceptionnelles situations de moindre sensibilité ou d'intolérance au fluconazole, l'itraconazole est utilisé à la posologie de 200 mg/j en 1 prise avec surveillance des concentrations sériques. Dans ce dernier cas, le voriconazole ayant une excellente activité intrinsèque anticryptococcique peut également être proposé. En cas de résistance aux azolés, on utilise l'amphotéricine B, par voie IV, à la posologie de 1 mg/kg 1 à 3 fois par semaine [36].

Prophylaxie primaire

Dans le contexte français, il n'est pas recommandé de réaliser de prophylaxie primaire.

Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire

Il est possible d'interrompre le traitement d'entretien lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³ depuis plus de 6 mois sous antirétroviraux efficaces [40-42] et lorsque les critères suivants sont réunis [43] :

- négativation des cultures au décours du traitement d'attaque ;
- durée totale de traitement (curatif et d'entretien) d'au moins 6 mois ;
- absence de symptômes de cryptococcose ;
- persistance d'un taux faible et stable ou négativation de l'antigénémie cryptococcique en utilisant la même technique de détection.

La réalisation d'une ponction lombaire au-delà de 3 mois de suivi, pour s'assurer de la stérilisation du LCR et de la négativation de l'antigène cryptococcique, n'est pas recommandée lorsque tous les autres critères sont réunis.

Il faut penser à réintroduire la prévention si le déficit immunitaire réapparaît du fait d'un échappement au traitement ou d'une interruption thérapeutique. En effet, un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ est associé à un risque relatif de 5,5 de rechute de la cryptococcose [43].

INFECTIONS À *CANDIDA*

Traitement curatif [44]

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques en bains de bouche : nystatine (Mycostatine[®] ovules), miconazole (gel buccal Daktarin[®]), amphotéricine B (Fungizone[®] suspension). Une nouvelle formulation du miconazole (Loramyc[®] 50 mg) en comprimé muco-adhésif à appliquer sur la gencive une fois par jour pendant 7 à 14 jours s'est également montré efficace et représente une alternative possible. Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on utilise le fluconazole (Triflucan[®]) 100 mg/j le premier jour, puis 50 mg/j en 1 prise, ou l'itraconazole en solution (Sporanox[®]) 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours) [45]. Le kétoconazole (Nizoral[®]), moins efficace et moins bien toléré, est déconseillé.

Une candidose vaginale sera traitée localement par des ovules gynécologiques d'azolés (miconazole, nystatine, éconazole...), avec recours, en cas de récives multiples, au fluconazole per os en une prise hebdomadaire.

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole, 200 mg/j en gélules ou en solution, l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels la caspofungine (Cancidas[®]), le voriconazole (Vfend[®]) ou le posaconazole (Noxafil[®]), peuvent être utilisés en cas d'échec clinique ou selon les données de l'antifongigramme, mais les deux premiers ne disposent pas d'une AMM dans ce cadre [46, 47].

Prophylaxie secondaire

La prévention la plus efficace des rechutes est la reconstitution immunitaire induite par le traitement antirétroviral.

Si la prévention secondaire n'est pas recommandée en première intention, elle peut être néanmoins discutée en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. Le fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence. L'alternative est l'itraconazole en solution (200 mg/j) à jeun.

Prophylaxie primaire

Elle n'est pas recommandée.

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses entre les azolés et les autres molécules utilisées au cours de l'infection par le VIH doivent être prises en compte, d'autant qu'elles peuvent concourir à la fréquence des échecs cliniques liés à une résistance acquise de *Candida albicans* aux azolés.

Une augmentation des concentrations de l'itraconazole, métabolisé par le CYP3A, est prévisible en cas de co-prescription avec un IP/r [48]. À l'inverse, compte tenu du pouvoir

inducteur des INNTI, le risque de voir diminuer les concentrations des azolés est réel en cas de co-prescription avec un INNTI et leur association n'est donc pas recommandée.

L'interaction voriconazole et antirétroviraux est bien documentée. L'efavirenz diminue de plus de 50 p. 100 les concentrations de voriconazole et celui-ci augmente les concentrations d'efavirenz, justifiant une posologie de 400 mg 2 fois par jour de voriconazole et une adaptation de la posologie de l'efavirenz en fonction des résultats des dosages [49-51]. L'interaction voriconazole-ritonavir est complexe et des études complémentaires sont nécessaires pour définir une posologie optimale de voriconazole. Outre l'abaissement des concentrations plasmatiques liées aux interactions, le risque de résistance aux azolés est augmenté par les traitements antifongiques prolongés, la prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole et un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ [52].

LEISHMANIOSE VISCÉRALE

Il est recommandé d'utiliser en première intention l'amphotéricine B classique (Fungizone[®]) ou liposomiale (Ambisome[®]), mieux tolérée, vraisemblablement plus efficace [53], mais d'un coût nettement supérieur ; les modalités optimales d'utilisation ne sont pas parfaitement définies [54-56] :

- pour la Fungizone[®] : 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours ou 1 mg/kg tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines, avec un apport hydrosodé suffisant et une surveillance de la fonction rénale ;
- pour l'Ambisome[®] : 10 administrations de 3-4 mg/kg (J1 à J5, puis J10, J17, J24, J31 et J38, dose cumulée de 30-40 mg/kg).

Au décours du traitement d'attaque, la poursuite d'un traitement d'entretien est recommandée en cas de persistance de l'immunodépression, avec un suivi microbiologique rigoureux (leucoconcentration, biologie moléculaire) [54, 55] ; la prescription bimensuelle d'amphotéricine B ou de son dérivé liposomal, voire de pentamidine (Pentacarinat[®], 2 mg/kg/j IM ou IV) est usuelle [57].

On dispose aujourd'hui d'une alternative orale qui a été évaluée au cours de l'infection par le VIH : la miltéfosine (disponible en ATU nominative), prescrite en traitement d'attaque à la posologie de 100 mg/j pendant 28 jours. Une réponse initiale est observée dans 64 p. 100 des cas avec rémission parasitologique dans 43 p. 100 des cas [58]. Cependant, une étude réalisée en Éthiopie a montré une moindre efficacité, mais une meilleure tolérance de la miltéfosine par rapport aux dérivés de l'antimoine (glucantime) chez les patients infectés par le VIH [59]. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs modérés.

Bien qu'il n'y ait pas à ce jour suffisamment de données documentant précisément la possibilité d'arrêter la prophylaxie secondaire, il semble possible de l'interrompre si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³ de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité [60]. La recherche de leishmanie par PCR dans le sang paraît dans ce cadre un élément décisionnel important puisque, dans une série récemment publiée (27 patients dont 16 rechutent), la valeur prédictive négative de la PCR vis-à-vis d'une récurrence s'est avérée de 100 p. 100 alors que la PCR était positive au cours de toutes les rechutes [61].

MYCOSES ENDÉMIQUES

Histoplasmosse

Les régions de forte endémie sont les États-Unis (Ohio, Mississipi), les Caraïbes (Haïti, Antilles) et l'Amérique latine. Il existe quelques foyers en Afrique équatoriale et en Asie du

Sud-Est. Chez le patient infecté par le VIH, l'infection à *Histoplasma capsulatum* est disséminée dans 95 p. 100 des cas et classant Sida.

Traitement d'attaque [62, 63]

Dans les formes sévères, l'amphotéricine B liposomiale (3 mg/kg/j) doit être utilisée en première intention pendant 1 à 2 semaines. Son efficacité globale est supérieure à celle de l'amphotéricine B désoxycholate (88 versus 64 p. 100) avec une moindre fréquence de décès (2 versus 13 p. 100) et une moindre néphrotoxicité (9 versus 37 p. 100) [64]. Un relais oral par itraconazole (Sporanox®, à raison de 200 mg × 3/j pendant 3 jours, puis 200 mg × 2/j pendant au moins 1 an) doit ensuite être institué.

Dans les formes non sévères, la prescription d'itraconazole (600 mg/j pendant 3 jours, puis 400 mg/j pendant au moins 1 an) s'accompagne d'une réponse favorable dans 85 p. 100 des cas [65]. La surveillance des taux sériques d'itraconazole est obligatoire, notamment quand on suspecte une interférence médicamenteuse, en particulier avec l'efavirenz [66]. Le fluconazole n'est pas recommandé en raison de sa moindre activité antifongique intrinsèque [67] et de la survenue de souches résistantes sous traitement. Il en est de même pour les nouveaux antifongiques azolés (voriconazole et posaconazole) pour lesquels on ne dispose pas d'information thérapeutique suffisante dans la littérature.

Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire)

L'itraconazole (200 mg/j) est le traitement d'entretien, poursuivi à vie en cas d'immuno-dépression persistante ou de rechute malgré un traitement approprié. Le traitement d'entretien par l'itraconazole peut être interrompu quand celui-ci est prescrit depuis au moins un an, que la négativité des hémocultures a été obtenue, que les patients sont traités par anti-rétroviraux depuis au moins six mois et que les CD4 sont supérieurs 150/mm³ depuis au moins six mois [68]. Aucune prophylaxie primaire n'est recommandée en France.

Coccidioïdomycose [63]

Coccidioides immitis est présent dans le sol des régions semi-arides ou désertiques du continent américain (Texas, Californie, Arizona, Amérique centrale et nord de l'Amérique du Sud). Près de 80 p. 100 des patients infectés par le VIH ont une atteinte pulmonaire, les autres présentent une forme extrapulmonaire qui est une infection classant Sida.

Traitement

Dans les formes pulmonaires non compliquées ou les formes disséminées non méningées, le traitement repose sur un azolé (fluconazole ou itraconazole à 400 mg/j et, plus récemment, posaconazole [Noxafil®] à 800 mg/j), puis un traitement d'entretien. Dans les atteintes pulmonaires diffuses, l'amphotéricine B (0,5 à 0,7 mg/kg) est utilisée jusqu'à amélioration, avec relais par un azolé.

En cas d'atteinte méningée, le traitement comporte du fluconazole (400 mg/j) auquel certains associent systématiquement de l'amphotéricine B intrathécale (à doses progressives) : les ponctions lombaires peuvent être de quotidiennes à hebdomadaires. Le traitement chirurgical est indispensable dans les localisations ostéo-articulaires.

Paracoccidioïdomycose [63]

Paracoccidioides brasiliensis est endémique en Amérique du Sud et centrale à l'exception de la Guyane, des Antilles et du Chili. La paracoccidioïdomycose reste cependant rare au cours de l'infection par le VIH

Traitement

Le traitement n'est pas consensuel. Il est proposé de traiter les formes sévères par amphotéricine B et de prendre le relais par l'itraconazole à 200 mg/j. La prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole ou un traitement par le fluconazole prévient l'apparition de la paracoccidioïdomycose.

Blastomycose [63]

Blastomyces dermatitidis est un champignon dont la distribution géographique est à peu près superposable à celle d'*H. capsulatum*. La blastomycose reste rare chez les patients infectés par le VIH.

Traitement

Chez le patient infecté par le VIH, l'amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/j), jusqu'à une dose totale de 1,5 à 2 g, semble efficace. Un relais est ensuite pris par l'itraconazole. Dans les formes non sévères, l'itraconazole est utilisé en première intention. Le fluconazole est préconisé en cas d'atteinte méningée.

Pénicilliose [63]

Penicillium marneffe est un champignon endémique dans toute l'Asie du Sud-Est, le Sud de la Chine et l'est de l'Inde. La fréquence de la pénicilliose a augmenté avec l'épidémie d'infection par le VIH et est devenue la troisième infection opportuniste après la tuberculose et la cryptococcose dans certaines régions où elle atteint jusqu'à 15 à 20 p. 100 des patients infectés par le VIH. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité de la pénicilliose reste de 20 p. 100.

Traitement

Le traitement recommandé chez le patient infecté par le VIH est l'amphotéricine B (0,6 mg/kg/j) pendant 15 jours, puis l'itraconazole (200 mg × 2 fois par jour) pendant 10 semaines. Un traitement d'entretien par itraconazole (200 mg/j) doit ensuite être institué.

L'itraconazole s'est avéré efficace en prophylaxie primaire de l'infection à *P. marneffe* dans les zones d'endémie.

PARASIToses INTESTINALES

Cryptosporidiose

Il n'existe aucun traitement d'efficacité indiscutable dans les infections à *Cryptosporidium parvum* et un traitement antirétroviral efficace constitue donc aujourd'hui le principal traitement de ces infections [69]. L'efficacité, bien que limitée, de la nitazoxanide (Alinia®) permet à cette molécule de disposer d'une ATU nominative dans cette indication : l'administration d'au minimum 1 g × 2 fois par jour pendant au moins 2 semaines semble nécessaire [70]. En cas d'inefficacité ou d'intolérance, on peut proposer la paromomycine (Humatin®), également disponible en ATU nominative [71]. On ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire.

Isosporose

Le cotrimoxazole (SMX-TMP) est le traitement de référence de l'infection à *Isospora belli* à la posologie de 160 mg/800 mg × 4 fois par jour pendant 10 jours. Un traitement d'entretien

par cotrimoxazole (SMX-TMP 160 mg/800 mg × 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste l'immunodépression. En cas d'allergie au cotrimoxazole, la ciprofloxacine (500 mg × 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 500 mg × 3 fois par semaine en entretien) peut être utilisée avec une bonne efficacité [72]. La pyriméthamine (Malocide®) à la posologie de 75 mg/j (associée à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours peut être également proposée comme alternative. Certains patients présentent cependant des infections rebelles malgré ces traitements, avec la nécessité de combiner ces molécules de façon prolongée [73].

Microsporidiose

En cas d'infection à *Encephalitozoon intestinalis*, l'albendazole (Zentel®) à la posologie de 400 mg × 2 fois par jour pendant 3 semaines est efficace [74]. Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire. En cas d'infection à *Enterocytozoon bieneusi*, la fumagilline (Flisint®) à raison de 20 mg × 3 fois par jour pendant 14 jours est le seul traitement ayant démontré son efficacité [75a]. Ce traitement s'accompagne cependant d'une toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) qui, même si elle est réversible, doit être systématiquement surveillée avec attention.

Anguillulose

Le traitement actuel de l'infection à *Strongyloides stercoralis* est l'ivermectine (Mectizan®, Stromectol®) préconisée à raison de 200 µg/kg 1 fois par jour pendant 2 jours consécutifs avec une seconde cure 15 jours plus tard [75b].

INFECTIONS À HERPES VIRIDÆ

Herpès simplex virus (HSV) [76]

Traitement curatif

Lorsque les CD4 sont supérieurs à 200/mm³, on préconise le valaciclovir (Zélitrex®, 500 mg à 1 g × 2 fois par jour), voire dans des formes particulièrement sévères, l'aciclovir intraveineux (Zovirax®, 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 8 jours.

Lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³, on utilise préférentiellement l'aciclovir IV ; le recours au valaciclovir est licite dans les formes cutanéomuqueuses non sévères et vues tôt.

En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec le ganciclovir), le traitement fait appel au foscarnet (Foscavir®) intraveineux à la posologie de 90 mg/kg toutes les 12 heures (avec hyperhydratation, posologie à adapter à la fonction rénale) pendant au moins 10 à 14 jours.

Prophylaxie secondaire

La prévention des récurrences est indiquée en cas de lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient ayant des CD4 inférieurs à 100/mm³), d'herpès chronique ou fréquemment récidivant (> 4 à 6 épisodes par an). Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os (1 g/j en une ou deux prises). Cette prophylaxie peut être poursuivie de manière prolongée si elle apporte un bénéfice.

Le risque de sélectionner des souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (estimé cependant à moins de 5 p. 100) doit être pris en compte dans la décision d'initier cette prophylaxie secondaire.

Prophylaxie primaire

Elle n'est recommandée dans aucune situation.

Virus varicelle-zona [77]

Traitement curatif

Chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³, le traitement d'une varicelle ou d'un zona fait appel à l'aciclovir (Zovirax[®]) intraveineux à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours. Dans les atteintes viscérales, principalement neurologiques, la posologie est de 15 mg/kg toutes les 8 heures et la durée du traitement doit être prolongée (jusqu'à 21 jours voire plus). Le traitement ou le relais précoce, per os, par le valaciclovir (Zélitrex[®], 1 g toutes les 8 heures) n'est envisageable chez ces patients qu'en cas de manifestations peu sévères et de réelles difficultés de mise en place ou de maintien d'une voie veineuse, et son efficacité clinique doit être réévalué précocement.

Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³, le traitement par valaciclovir oral à la posologie de 1 g × 3 fois par jour pour une durée de 10 jours est possible, d'emblée ou en relais précoce d'un traitement intraveineux.

Prophylaxie secondaire

Elle n'est pas recommandée, y compris chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 100/mm³). Le risque de récurrence diminue avec la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral, la prise en charge des récurrences se faisant, dans l'intervalle, par un traitement au cas par cas des épisodes de zona.

Prophylaxie primaire

Chez les sujets sans antécédent de varicelle, qui ont eu un contact proche avec une personne atteinte de varicelle ou de zona, trois stratégies peuvent se discuter en fonction de l'état d'immunodépression et du type d'exposition :

- l'administration préventive de valaciclovir à la posologie curative habituelle pendant 2 semaines. La réalisation immédiate d'une sérologie VZV permettrait d'arrêter la prophylaxie en cas de positivité de celle-ci. Il n'existe cependant aucune étude pour valider cette stratégie ;

- la surveillance clinique, pour détecter les premiers signes de varicelle (ou de zona) et la mise en route au plus tôt d'un traitement par aciclovir ou valaciclovir, si les critères d'indication sont réunis.

- l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV (Varitect[®], disponibles en ATU nominative) administrées dans les meilleurs délais et au maximum dans les 4 jours qui suivent le contact.

Le vaccin varicelleux vivant (Varilrix[®]) est contre-indiqué chez les sujets porteurs du VIH.

LEUCO-ENCÉPHALITE MULTIFOCALE PROGRESSIVE

La leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP), affection démyélinisante du système nerveux central (SNC), consécutive à l'infection lytique des oligodendrocytes par le virus JC, survient principalement au cours d'infections par le VIH non contrôlées (environ 75 nouveaux cas par an en France), et majoritairement chez des patients non traités, voire non dépistés. Dans un contexte clinique et neuroradiologique évocateur, la détection du

génomique du virus JC dans le LCR par PCR est la procédure de choix pour retenir le diagnostic de LEMP [78, 79]. Mais la sensibilité de cette technique reste inférieure à 75 p. 100 notamment au début de la phase clinique, ce qui impose parfois de renouveler le prélèvement au cours des semaines suivantes. L'existence confirmée d'authentiques LEMP à PCR virus JC négative, dont la prévalence a plutôt tendance à augmenter, notamment en cas de multithérapie antirétrovirale préalable [78], doit conduire à ne retenir l'indication d'une biopsie cérébrale qu'après recueil d'un avis spécialisé (neurologie et/ou neuroradiologie).

Aucun traitement antiviral à visée anti-virus JC n'est efficace contre la progression de la LEMP [79]. Selon une méta-analyse récente, aucun bénéfice vital ou fonctionnel ne peut être attribué au cidofovir, dernier en date de ces agents antiviraux, qui ne doit plus être proposé au cours des LEMP associées à l'infection par le VIH [80].

Chez les patients infectés par le VIH atteints de LEMP, les multithérapies antirétrovirales constituent à l'heure actuelle la seule option thérapeutique ayant démontré une amélioration significative du pronostic vital avec un taux de survie à un an qui s'est stabilisé autour de 50 p. 100 alors qu'il n'est que de 15 p. 100 dans l'histoire naturelle de la LEMP (*in* [79]). Encore près de deux survivants sur trois présentent des séquelles responsables d'incapacités fonctionnelles sévères, liées à l'irréversibilité des lésions cérébrales constituées dès la phase initiale de la maladie et non à la persistance d'une infection active par le virus JC [79].

Pour limiter les risques d'évolution péjorative vitale ou fonctionnelle, il est donc recommandé de recourir à une stratégie thérapeutique répondant à une triple exigence :

- initiation (ou optimisation) la plus précoce possible du traitement antirétroviral après le début des signes cliniques de LEMP, y compris dans les cas où une incertitude diagnostique persiste ;

- intensification du traitement antirétroviral dans le but d'optimiser la restauration des défenses immunitaires spécifiques anti-virus JC. Ce concept d'immuno-intervention vient d'être conforté dans un essai ouvert d'intensification précoce (ANRS 125), fondée sur une pentathérapie optimisée incluant l'enfuvirtide. Dans cette étude, le taux de survie à un an atteint 75 p. 100, mais le retour à l'autonomie n'est effectif que chez 29 p. 100 des survivants [81]. L'utilisation du raltégravir ou du maraviroc peut aussi être envisagée ;

- utilisation privilégiée de combinaisons incluant des antirétroviraux neuro-actifs, caractérisés par un score élevé de pénétration-efficacité dans le SNC (Tableau 15-III) [82], ainsi que le suggère une récente étude de cohorte [83].

Une réaction inflammatoire, caractérisée par une prise de contraste périlésionnelle (et parfois un effet de masse) sur l'imagerie cérébrale et inconstamment marquée par une aggravation clinique paradoxale, est observée chez environ 15 p. 100 des patients au cours des semaines qui suivent l'induction du traitement antirétroviral [84]. Bien que des cas d'évolution fatale aient été rapportés [85], ces formes inflammatoires ont habituellement un bon pronostic [86], à tel point que le recours aux corticostéroïdes ne devrait être envisagé dans ce contexte qu'en cas de risque d'engagement cérébral.

Tableau 15-III Score CHARTER de pénétration-efficacité des antirétroviraux dans le SNC [82].

Classe	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
INTI	Abacavir, emtricitabine, zidovudine	Stavudine, lamivudine	Didanosine, ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	
IP	Indinavir/r, lopinavir/r	Atazanavir, atazanavir/r, darunavir/r, fosamprénavir/r	Nelfinavir, saquinavir/r, tipranavir/r
			Enfuvirtide

Pas encore de données pour le raltégravir et le maraviroc.

SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RESTAURATION IMMUNITAIRE

(IRIS selon la terminologie anglo-saxonne)

Définition et diagnostic

Au cours de l'infection par le VIH, les antirétroviraux permettent une reconstitution, au moins partielle, des réponses immunes à l'origine d'une diminution de la fréquence des infections opportunistes. Cette reconstitution immunitaire peut cependant être excessive et entraîner des manifestations pathologiques qui sont regroupées sous le terme d'IRIS [87, 88]. La physiopathologie diffère selon les agents infectieux ; cependant, le mécanisme suspecté est la circulation de cellules T mémoires spécifiques vers les sites de l'infection avec une réponse explosive T CD4 T_H1 au cours des infections mycobactériennes et fongiques [89] et une réponse T CD8 au cours des infections à Herpes viridae ou à virus JC [88, 90]. Le polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité pourrait jouer un rôle central [88].

De façon schématique, on peut distinguer trois formes d'IRIS :

– *forme paradoxale* : dans le cas d'une infection opportuniste révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'infection opportuniste permet l'amélioration des symptômes, mais les antirétroviraux introduits secondairement peuvent être à l'origine de manifestations inflammatoires liées à la réponse immunitaire vis-à-vis de fragments antigéniques de l'agent pathogène ;

– *forme infectieuse* : après l'initiation des antirétroviraux chez un patient asymptomatique, la reconstitution d'une réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection jusqu'alors latente. Le diagnostic de l'infection opportuniste est alors porté alors que le nombre de CD4 est élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée ;

– *forme auto-immune* : l'apparition ou l'exacerbation de pathologies inflammatoires ou auto-immunes peut être observée après le début des antirétroviraux.

Les manifestations de l'IRIS sont diverses et dépendent du pathogène impliqué. Actuellement, il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes (voir Encadré) et qui reste difficile. Le développement en routine d'une quantification de la réponse immunitaire spécifique au moment des symptômes d'IRIS pourrait avoir une réelle utilité.

Critères diagnostiques de l'IRIS [87, 88, 90]

- Apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace (diminution de l'ARN VIH > 1 log copies/ml).
- Augmentation des CD4 habituelle, mais non constante.
- Manifestations inflammatoires atypiques.
- Manifestations non expliquées par :
 - une infection nouvellement acquise ;
 - un échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, inobservance) ;
 - un effet indésirable des traitements ;
 - une autre cause.

Aspects cliniques

De très nombreux agents infectieux ont été associés à la survenue d'un IRIS, cependant, en raison des limites des critères diagnostiques, certaines de ces causes restent controversées [90]. Les principaux agents infectieux associés au IRIS sont les suivants :

– *Mycobacterium tuberculosis* est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'IRIS. La fréquence d'IRIS varie de 25 à 43 p. 100 selon les principales études [91]. Parmi 201 cas rapportés dans la littérature, les symptômes sont survenus en médiane 3 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients qui étaient traités efficacement pour une tuberculose. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies (63 p. 100), la réapparition d'une fièvre (39 p. 100), l'apparition ou l'aggravation d'infiltrats pulmonaires ou d'épanchement pleuraux (27 p. 100) [91]. Des complications graves (tuberculome intracrânien expansif, adénopathies compressives...) sont rapportées dans 10 p. 100 des cas [91]. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à l'examen direct mais les cultures restent négatives. La survenue d'IRIS révélant des tuberculoses paucisymptomatiques et non diagnostiquées lors de l'introduction du traitement antirétroviral a été estimée à 2 p. 100 chez des patients originaires de zone de forte endémie tuberculeuse [92], ce qui pourrait être l'un des éléments expliquant la surmortalité précoce observée dans les cohortes de patients traités par antirétroviraux dans les pays à ressources limitées ;

– *Mycobacterium avium* complexe. La fréquence d'IRIS a été estimée à 3,5 p. 100 chez des patients débutant un traitement antirétroviral ayant des CD4 inférieurs à 100/mm³ [90]. Parmi les 104 cas rapportés dans la littérature, les symptômes sont survenus en médiane 4 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients initialement asymptomatiques. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition d'adénopathies (69 p. 100), de lésions pulmonaires (19 p. 100) et de lésions abcédées localisées [93]. Le diagnostic repose sur la culture des différents prélèvements, mais les hémocultures le plus souvent négatives traduisaient le caractère localisé de l'infection. Les CD4 étaient en médiane à 140/mm³, ce qui est inhabituellement élevé dans le cadre des infections à mycobactéries atypiques chez un patient au stade Sida [93] ;

– *Cryptococcus neoformans*. La fréquence de l'IRIS varie de 8 à 31 p. 100 selon les études [87, 88, 90, 94]. Parmi les 55 cas rapportés, les manifestations sont survenues en médiane 4 mois après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients qui étaient traités efficacement pour une cryptococcose. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition de méningites aseptiques (64 p. 100), de fièvre (38 p. 100) et d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles (22 p. 100) [87, 88, 90]. L'existence d'IRIS démasquant des infections asymptomatiques à *Cryptococcus neoformans*, en particulier avec des méningites inhabituellement inflammatoires, a été rapportée avec une moindre fréquence [87, 88, 90] ;

– cytomégalovirus (CMV). La fréquence d'IRIS varie de 38 à 63 p. 100 selon les études [87, 88, 90]. Des uvéites inflammatoires sont décrites en médiane 6 mois après l'introduction des traitements antirétroviraux chez des patients traités pour une rétinite à CMV [87, 88, 90].

Facteurs de risque

Des études rétrospectives, concernant le plus souvent l'IRIS au cours de la tuberculose, ont permis d'identifier certains facteurs de risque de survenue d'un IRIS :

- immunodépression initiale (CD4 < 100/mm³) [88, 95, 96] ;
- dissémination de l'infection opportuniste [94, 97] ;
- début précoce des antirétroviraux (< 4 ou 6 semaines) après le début du traitement d'une infection opportuniste [94, 95].

Par ailleurs certains paramètres pourraient être associés à l'IRIS, lors la survenue des symptômes, et pourraient donc aider au diagnostic, ils restent cependant controversés :

- conversion de l'IDR à la tuberculine au cours des IRIS associés à la tuberculose [91] ;
- augmentation du pourcentage de CD4 ou du rapport CD4/CD8 après mise sous antirétroviraux [97] ;
- baisse rapide de la charge virale VIH (> 2,5 log copies/ml) [96].

Aspects thérapeutiques

Des données rétrospectives pour les IRIS associés à la tuberculose et aux mycoses profondes (cryptococcose, pneumocystose, histoplasmosse) mettent en évidence que l'IRIS peut évoluer favorablement sans modification thérapeutique dans 30 à 45 p. 100 des cas [90, 91, 94]. La mortalité liée aux IRIS semble rare au cours de la tuberculose, mais atteint 30 p. 100 au cours de la cryptococcose [94]. Cependant, malgré cette mortalité initiale, l'évolution à long terme des patients ayant présenté un IRIS n'est pas différente des patients qui sont restés asymptomatiques après le début des antirétroviraux [98].

Traitement curatif

La principale difficulté de la prise en charge de l'IRIS est d'établir un diagnostic de certitude sans investigations excessives. Une fois le diagnostic confirmé, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'études cliniques rendent difficile l'établissement de recommandations thérapeutiques.

On peut proposer les recommandations suivantes, bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'études cliniques :

- poursuite des antirétroviraux, sauf si l'IRIS menace le pronostic vital ;
- poursuite ou initiation du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine de l'IRIS ;
- en fonction de chaque situation clinique, on peut discuter :
 - l'abstention thérapeutique ou un traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique) ;
 - un anti-inflammatoire non stéroïdien, mais on dispose de très peu d'expérience clinique ;
 - la corticothérapie, qui est le traitement le plus utilisé. Les indications, posologies et durée de traitement sont à discuter en fonction de chaque situation clinique. Une posologie de 0,5 à 2 mg/kg/j (selon la sévérité des symptômes) de prednisone pendant 2 semaines, puis diminuée progressivement est recommandée pour les IRIS associés aux infections mycobactériennes et fongiques et est en cours d'évaluation clinique. On pèsera le risque d'infections opportunistes, en particulier à CMV, lors d'une corticothérapie chez les patients les plus immunodéprimés. Le rapport bénéfices/risques de la corticothérapie est d'autant plus important à étudier que l'évolution des IRIS est favorable dans un tiers des cas sans aucune modification thérapeutique.

Traitement préventif

La prévention de l'IRIS repose avant tout sur la recherche systématique et le traitement précoce d'une infection opportuniste paucisymptomatique (mycobactériose, cryptococcose, et infection à CMV) chez les patients profondément immunodéprimés avant l'introduction des antirétroviraux.

Malgré les difficultés dans la conduite diagnostique et thérapeutique et les complications potentielles liées à la survenue de l'IRIS, la prévention de cette pathologie, dont l'évolution est parfois spontanément favorable, ne doit pas faire perdre de vue l'apport considérable des antirétroviraux en termes de diminution de la mortalité initiale des patients très immunodéprimés.

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

Ces dernières années ont été marquées par une recrudescence d'IST comme la syphilis, les gonococcies et plus récemment la lymphogranulomatose vénérienne rectale [99-101]. Les patients infectés par le VIH, majoritairement homosexuels masculins, représentent 30 p. 100 (gonococcies), 50 p. 100 (syphilis) et 90 p. 100 (LGV) des sujets atteints. Les praticiens doivent être sensibilisés à la reconnaissance des symptômes cliniques de ces affec-

tions. Dans ce contexte, le risque important de transmission du VIH (multiplication du risque de 2 à 8 en cas de lésions génitales) renforce la nécessité de campagnes de prévention et de dépistage.

La transmission persistante de ces IST au sein des patients infectés par le VIH confirme le relâchement de la prévention des comportements sexuels à risque.

Cela justifie également de proposer systématiquement une sérologie VIH devant une IST diagnostiquée chez un sujet de statut sérologique VIH non déterminé récemment.

Syphilis

Le dépistage de la syphilis est recommandé au décours de toute exposition sexuelle à risque de transmission et de façon régulière (au minimum annuel) chez les sujets ayant des partenaires sexuels multiples afin de pouvoir les traiter à un stade précoce. La syphilis est classée en syphilis précoce (datant de moins de 1 an, qu'il s'agisse d'une forme primaire, secondaire ou latente précoce) et syphilis tardive (sérologie datant de plus d'un an ou sans antériorité, regroupant syphilis tertiaire avec ou sans neurosyphilis, et syphilis latente tardive). Le ou les partenaires doivent également être examinés dans la mesure du possible. L'infection par le VIH a peu d'impact sur la présentation clinique de la syphilis précoce en dehors de la présence plus fréquente d'ulcères multiples dans la syphilis primaire et d'une fréquence plus élevée de chancres génitaux dans les syphilis secondaires.

L'interprétation des tests sérologiques est identique, que les patients soient infectés ou non par le VIH, mais il faut signaler la possibilité de faux VDRL positif au cours de l'infection par le VIH, pouvant justifier la réalisation séquentielle de plusieurs tests tréponémiques TPHA ou TPPA, ELISA, FTA-Abs, Western-blot.

On observe habituellement sous traitement chez les sujets porteurs du VIH une diminution d'un facteur 4 (2 dilutions ; par exemple, 1/64 à 1/16) du VDRL en 6 à 12 mois. L'absence de décroissance des titres sérologiques ou l'apparition de signes cliniques spécifiques doivent faire évoquer un échec du premier traitement ou, le plus souvent, une nouvelle contamination ; un retraitement est alors fortement recommandé. Des tests sérologiques négatifs en présence de signes cliniques évocateurs d'une syphilis récente (chancre) doivent être recontrôlés compte tenu du décalage d'environ 10 jours entre l'apparition du chancre et la positivité des tests. Dans ce cas, on peut s'aider de l'examen au microscope à fond noir ou du FTA-Abs, en cas de positivité, pour traiter précocement.

La pratique d'une ponction lombaire au cours d'une syphilis précoce n'est recommandée que devant une suspicion d'échec thérapeutique ou la présence de signes ophtalmologiques (uvéite, rétinite) ou neurologiques centraux (paralysie d'une paire crânienne, signes de localisation ou syndrome confusionnel). L'infection par le VIH ne justifie pas en revanche la réalisation systématique d'une ponction lombaire devant toute syphilis secondaire. Il n'y a pas de consensus au cours de la syphilis tardive : ponction lombaire systématique ou surveillance rapprochée avec recommandation de réaliser un examen ophtalmologique (lampe à fente et fond d'œil) et neurologique soigneux à la recherche de signes, même frustes, incitant alors à la réalisation de la ponction. L'interprétation des résultats de la ponction lombaire requiert l'évaluation simultanée des sérologies plasmatiques et est, chez les sujets infectés par le VIH, particulièrement difficile. Les arguments pour une neurosyphilis sont : une hyperprotéinorachie, une hypercytose (> 20 éléments/mm³) et/ou un VDRL positif ou un FTA-IgM positif dans le LCR (Tableau 15-IV).

Le traitement de la syphilis précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH : benzathine pénicilline G (Extencilline[®]) à la dose unique de $2,4 \times 10^6$ U en intramusculaire. Afin de diminuer la douleur de l'injection, il est possible d'ajouter 2 ml de xylocaïne à l'ampoule d'Extencilline[®]. En cas d'allergie confirmée à la pénicilline, on recommande de réaliser une induction de tolérance (contact avec un service spécialisé) ; à défaut, malgré la faible expérience chez les patients infectés par le VIH, deux semaines de traitement par doxycycline (100 mg × 2 fois par jour) sont proposées. Les macrolides,

Tableau 15-IV Interprétation des sérologies dans le liquide céphalorachidien

TPHA	VDRL ou FTA-Abs	Interprétation
+	Au moins l'un est +	Neurosyphilis ⁽¹⁾
+	–	Cas douteux ⁽²⁾
–	–	Pas de neurosyphilis

(1) Faire une ponction lombaire de contrôle à six semaines.

(2) Possibles sérologies faussement négatives dans le LCR : se fonder sur la clinique, la cytorachie et la protéinorachie.

dont l'azithromycine, ne sont pas recommandés compte tenu de la possible résistance du tréponème à cette classe d'antibiotiques.

Le traitement de la syphilis tardive sans signe neurologique repose, comme chez les patients non infectés par le VIH, sur l'administration intramusculaire de 3 injections de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G réalisées à une semaine d'intervalle. En cas d'allergie et en l'absence de tentative d'induction de tolérance, l'alternative (non validée chez les sujets porteurs du VIH) pourrait être la doxycycline à raison de 100 mg 2 fois par jour pendant 28 jours.

En cas de neurosyphilis (clinique et/ou anomalies évocatrices du LCR) ou de syphilis ophtalmique, le traitement de référence est l'administration intraveineuse de pénicilline G cristalline aqueuse à raison de 18 à 24×10^6 U/j (3 à 4×10^6 U toutes les 4 heures ou en perfusion continue) pendant 10 à 14 jours. La ceftriaxone intraveineuse à la dose de 2 g/j pendant la même durée représente une alternative possible [102]. En cas d'allergie patente aux β -lactamines, il faut réaliser une désensibilisation. Dans la syphilis tertiaire, la prévention de la réaction d'Herxheimer par prednisone est recommandée pendant les trois premiers jours de traitement.

Infections à gonocoques

Plus du tiers des patients consultant pour une urétrite gonococcique sont infectés par le VIH. On insiste sur la recherche systématique, dans le contexte de rapports buccogénitaux non protégés, d'un foyer oropharyngé de gonocoques présent dans plus de 20 p. 100 des cas et le plus souvent asymptomatique. On recherchera également un foyer anorectal.

Le traitement de référence est la ceftriaxone 250 à 500 mg en intramusculaire en dose unique. En seconde intention, on peut proposer 400 mg de céfixime (Oroken[®]) en prise orale unique. La ciprofloxacine (500 mg en prise orale unique) n'est indiquée qu'en cas de contre-indication formelle aux β -lactamines et sous contrôle bactériologique du fait du taux croissant de souches de gonocoques résistants (40 p. 100). On associe systématiquement un traitement dirigé contre les *Chlamydia* au traitement de la gonococcie.

Lymphogranulomatose vénérienne rectale (maladie de Nicolas-Favre)

Depuis plusieurs années, on observe une augmentation régulière des cas d'anorectites à *Chlamydia trachomatis* de sérovar L1, L2 ou L3 chez des sujets homosexuels, dont plus de 90 p. 100 sont infectés par le VIH. Les signes digestifs sont souvent au premier plan et trompeurs (ténésmes, diarrhées glaireuses, écoulement mucopurulent), plus rarement une adénopathie inguinocurale inflammatoire est présente. L'examen anoscopique retrouve une muqueuse inflammatoire et des ulcérations multiples. Le diagnostic repose sur la PCR pratiquée sur un écoulement purulent ou sur une ulcération et l'identification par typage d'un géovar L1, L2 ou L3. La sérologie *Chlamydia trachomatis* montre souvent des titres très élevés. Le traitement repose sur la doxycycline 200 mg/j pendant 21 jours.

Autres infections à *Chlamydia*

Bien qu'elles ne soient pas plus fréquentes ou de présentation particulière chez les sujets infectés par le VIH, il apparaît utile de rappeler ici les recommandations de prise en charge des urétrites et cervicites à *Chlamydia*, à savoir azithromycine (Zithromax®, 1 g) en monodose ou doxycycline (200 mg/j) en 2 prises pendant 7 jours.

Condylomes anogénitaux

Les manifestations dues aux papillomavirus humains (HPV) sont abordées dans le chapitre 16.

Conseils généraux

En dehors des conseils spécifiques à chaque infection, il est utile de rappeler que la prise en charge des IST doit permettre de :

- renouveler les conseils généraux de prévention sexuelle ;
- traiter les partenaires du cas index ;
- vérifier les statuts vis-à-vis des autres IST et des hépatites virales A, B et C, en tenant compte des délais de séroconversion.

INFECTIONS BACTÉRIENNES

Pneumonies bactériennes

Les infections bactériennes restent une cause fréquente de morbidité chez les patients infectés par le VIH avec une incidence beaucoup plus élevée que dans la population générale [103]. Lorsqu'elles sont récidivantes, elles constituent un critère de Sida depuis 1993.

Le pneumocoque est le premier agent en cause et l'incidence des infections à pneumocoques est 100 fois supérieure à celle de la population générale [104]. Ces infections sont souvent sévères, pouvant se compliquer de détresse respiratoire aiguë, de bactériémies, voire de méningites.

Les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieur à 65 ans, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou un taux de CD4 inférieur à 500/mm³ [104]. Certains patients peuvent cependant développer des infections à pneumocoques sévères malgré un taux de CD4 préservé.

Chez les sujets recevant un traitement antirétroviral efficace, l'incidence des infections à pneumocoques a diminué d'environ 40 p. 100, mais cette diminution reste inférieure à celle observée pour les infections opportunistes classiques. Sur ce terrain, l'émergence de souches résistantes à la pénicilline, aux macrolides et au cotrimoxazole est préoccupante [105].

H. influenzae (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les germes des pneumopathies atypiques, sont plus rarement rencontrés (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae* essentiellement).

Chez les sujets très immunodéprimés, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sont parfois à l'origine d'infections pulmonaires ou ORL sévères et récidivantes.

Traitement curatif

Le traitement initial des pneumopathies bactériennes doit cibler le pneumocoque et *H. influenzae*. Les recommandations émanant de la conférence de consensus récente sur le

traitement des infections respiratoires basses applicable aux patients infectés par le VIH amènent à proposer, en première intention, un traitement par ceftriaxone ou amoxicilline-acide clavulanique [106]. L'association à un macrolide peut s'envisager en cas de pneumopathie sévère pour couvrir une légionellose. L'utilisation des fluoroquinolones doit être mûrement réfléchi compte tenu du risque d'abâtardir, sans la traiter, une tuberculose. Une réévaluation à 48-72 heures permettra de cibler l'antibiothérapie sur le germe en cause s'il est identifié.

Prévention

Outre l'instauration d'un traitement antirétroviral actif et l'arrêt du tabac toujours conseillé, plusieurs moyens peuvent y contribuer :

- la vaccination antipneumococcique (voir Chapitre 6) ;
- la vaccination antigrippale (voir Chapitre 6). Elle est recommandée principalement pour prévenir une surinfection bactérienne en période de grippe.

Infections digestives [107-109]

Ces infections sont essentiellement dues aux salmonelles (principalement non typhiques) et à *Campylobacter*. Les shigelloses et infections à *Yersinia* sont plus rares.

Les patients infectés par le VIH sont 20 à 100 fois plus à risque de développer une infection à salmonelles que la population générale [107]. Les souches en cause sont des salmonelles non typhiques, *S. enteritidis* et *S. typhimurium* en particulier. L'infection est généralement symptomatique, allant de la gastro-entérite simple à la bactériémie sévère parfois sans signes digestifs (en particulier sur terrain très immunodéprimé)

Les infections à *Campylobacter*, moins fréquentes, sont souvent associées à une diarrhée prolongée, parfois compliquée de bactériémie avec signes extradiigestifs.

Leur traitement curatif est représenté principalement par les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine pendant 5 à 7 jours) pour les salmonelles et *Yersinia* et par les macrolides pendant 7 jours pour *Campylobacter*.

Préventions des récurrences

Bien que les rechutes de la plupart des infections soient fréquentes si l'immunodéficience persiste, l'intérêt d'un traitement d'entretien n'a fait la preuve de son intérêt que pour prévenir les rechutes de septicémie à salmonelles [108]. Il fait appel aux antibiotiques utilisés dans le traitement d'attaque, mais aucun essai contrôlé n'a démontré le bénéfice d'une telle attitude. À l'instar des autres infections opportunistes, la prophylaxie secondaire des septicémies à salmonelles peut être interrompue en cas de traitement antirétroviral actif.

Prévention primaire

Une antibioprofylaxie n'est généralement pas recommandée pour les voyageurs se rendant dans des pays d'endémie. Cependant, certains cliniciens proposent aux patients voyageurs d'emporter des antibiotiques (fluoroquinolones en particulier) à prendre de façon empirique pour une durée de 5 jours, en cas de diarrhée fébrile de plus de 48 heures.

Le cotrimoxazole pourrait être partiellement efficace pour la prophylaxie des gastro-entérites à salmonelles, mais ne doit pas être utilisé dans cette indication en raison de sa toxicité et du risque d'émergence de résistance.

Prévention de l'exposition

Le risque d'infection bactérienne à transmission orofécale est augmenté chez les personnes voyageant dans les pays en développement. Des conseils d'hygiène doivent être prodigués (éviter les boissons non embouteillées, préférer les boissons en bouteilles capsulées, les boissons bouillies ou pasteurisées, laver les légumes, peler les fruits...).

Clostridium difficile

Alors que l'incidence des diarrhées bactériennes et des septicémies à salmonelles a fortement diminué depuis l'introduction des HAART, *C. difficile* est de plus en plus souvent retrouvé comme cause de diarrhée chez les sujets séropositifs pour le VIH ayant reçu une antibiothérapie récente [109]. Le traitement repose sur le métronidazole per os à la dose de 250 mg × 4/j pendant 10 à 14 jours ou, en cas d'échec, sur la vancomycine orale à la dose de 125 mg × 4/j.

Infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)

Le taux de colonisation des patients infectés par le VIH par un SARM n'est pas négligeable, touchant plus de 5 p. 100 des patients ambulatoires [110]. Le risque d'acquérir une infection sévère à SARM est à une exposition aux β-lactamines, des antécédents d'hospitalisations multiples, mais aussi un taux bas de CD4 [111]. Cependant, la résistance du staphylocoque en elle-même ne constitue pas un facteur pronostique péjoratif chez ces patients.

Bartonelloses

La prévalence des infections à *Bartonella* chez les patients porteurs d'une fièvre prolongée à un stade d'immunodépression avancée est probablement sous-estimée [112]. L'organisme le plus fréquemment en cause est *B. henselæ*, bacille à Gram négatif à multiplication intracellulaire, transmis par le chat. Des infections à *B. quintana* ont également été décrites. À côté du tableau sévère d'angiomatose bacillaire lié à *B. henselæ*, des tableaux plus polymorphes sont rencontrés et, en particulier, des fièvres prolongées avec ou sans point d'appel (tels qu'adénopathie, lésions cutanées, hépatites). Ces infections surviennent en général à un stade d'immunodépression avancée (CD4 < 50/mm³). Le diagnostic repose sur la culture (hémoculture ou culture de tissu), l'histologie, la PCR ADN dans le sang ou les tissus et la sérologie. Leur recherche est très utile car ces infections sont facilement traitables par des antibiotiques simples tels que les macrolides (*B. henselæ*) ou la doxycycline 200 mg/j (*B. quintana*) pendant une durée prolongée (3 mois pour l'angiomatose bacillaire).

Nocardioses

Les infections à *Nocardia* sont rares et surviennent plus volontiers chez des toxicomanes par voie intraveineuse et à un stade d'immunodépression avancée (CD4 < 100/mm³). Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, des localisations cutanées ou au niveau des tissus mous ainsi que des atteintes disséminées sont décrites. Malgré une bonne sensibilité in vitro à de nombreux antibiotiques (principalement cotrimoxazole mais aussi impénème, amikacine, amoxicilline-acide clavulanique et céphalosporine de 3^e génération), son traitement doit être prolongé plusieurs mois ; sa mortalité reste élevée avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement [113]. La prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole limite probablement le risque de survenue de cette infection chez les sujets très immunodéprimés.

Infections à *Rhodococcus equi*

R. equi est une bactérie à Gram positif responsable d'une zoonose qui affecte essentiellement les chevaux. Il est considéré comme un pathogène opportuniste chez l'immunodéprimé, chez lequel il peut être responsable de pneumopathies nécrosantes et de localisations abcédées extrapulmonaires. Le traitement nécessite souvent une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie prolongée (la bactérie est en général sensible aux glycopeptides, impénème, rifampicine, quinolones).

Points forts

- Une infection opportuniste peut être révélatrice d'une pathologie VIH, a fortiori chez des sujets originaires de pays d'endémie ou à comportement à risque de contamination VIH (AIII).
- Il faut suspecter un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) devant des manifestations cliniques atypiques, survenant dans les semaines suivant l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés (AII).
- La mise en route d'un traitement antituberculeux ou antifongique impose de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux (AII).
- La recrudescence des IST amène à renforcer les messages de prévention auprès des patients, et à vérifier régulièrement le dépistage des IST et des hépatites virales A, B et C (AIII).

Le groupe d'experts recommande :

- dans le contexte d'une infection opportuniste récente (tuberculose exclue), d'introduire un traitement antirétroviral dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection (AI) ;
- chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$), de rechercher et traiter une infection opportuniste latente ou paucisymptomatique (mycobactériose, cryptococcose, CMV) avant l'introduction des antirétroviraux afin de prévenir l'IRIS (AIII) ;
- de prescrire une prophylaxie de la pneumocystose (voire de la toxoplasmose) chez les patients ayant moins de $200 CD4/mm^3$ (ou $< 15 p. 100$) (AI) ;
- de réaliser un fond d'œil et une PCR CMV tous les 2 à 3 mois chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$) (AII). Un traitement préemptif par valganciclovir est licite en cas de positivité nette et confirmée de la PCR CMV (BIII) ;
- chez un patient présentant une LEMP, d'initier ou d'optimiser précocement un traitement antirétroviral en privilégiant les molécules ayant la meilleure pénétration dans le SNC (BII) ;
- de dépister la syphilis au décours de toute prise de risque sexuel ou au minimum annuellement chez les sujets ayant des partenaires sexuels multiples (AIII).

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

1. BONNET F, CHÈNE G, THIÉBAUT R et al. Groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients : the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. HIV Med, 2007, 8 : 547-554.
2. AMANDA MOCROFT AND ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Clinical endpoints for randomized clinical trials : all AIDS-defining conditions are not created equal. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 25-28, 2007. Los Angeles (USA), abstract 80.
3. ZOLOPA A, ANDERSEN J, KOMAROW L et al. Immediate vs deferred ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infection : final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. 15th CROI, Boston, 2008, abstract 142.

Pneumocystose et toxoplasmosse

- FURRER H, OPRAVIL M, ROSSI M et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia : prospective multicentre study. *AIDS*, 2001, 15 : 501-507.
- FURRER H, OPRAVIL M, BERNASCONI E et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV cohort study. *Lancet*, 2000, 355 : 2217-2218.
- LEDERBERGER B, MOCROFT A, REISS P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy : eight European Study Groups. *N Engl J Med*, 2001, 344 : 168-174.
- ZELLER V, TRUFFOT C, AGHER R et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 662-667.
- BERTSCHY S, OPRAVIL M, CAVASSINI M et al. Discontinuation of maintenance therapy against *Toxoplasma* encephalitis in AIDS patients with sustained response to antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12 : 666-671.

Tuberculose

- GRABAR S, LANOY E, ALLAVENA C et al. Causes of the first AIDS defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2008, 9 : 246-256.
- LAWN SD, BEKKER LG, MIDDELKOOP K et al. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa : the need for age-specific interventions. *Clin Infect Dis*, 2006, 7 : 1040-1047.
- JOHNSON JL, OKWERA A, HOM DL et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*, 2001, 15 : 2137-2147.
- DEAN GL, EDWARDS SG, IVES NJ et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of HAART. *AIDS*, 2002, 16 : 75-83.
- DHEDA K, LAMPE FC, JOHNSON MA et al. Outcome of HIV associated tuberculosis in the era of HAART. *J Infect Dis*, 2004, 9 : 1670-1676.
- LAWN S, MYER L, BEKKER L et al. Early mortality among patients with HIV-associated TB in Africa : implication for the time to initiate ART. 14th CROI, Los Angeles, 2007, abstract 81.
- LAWMOTO M et al. Interaction of raltegravir and rifampicin. Poster P299, 8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, 2007.
- ABEL S, RUSSEL D, TAYLOR-WORTH RJ et al. Effect of CYP3A4 inducers with or without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65 (Suppl. 1) : 38-46.
- SONNENBERG P, MURRAY J, GLYNN JR et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure : a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 2001, 358 : 1687-1693.
- LUETKEMEYER AF, CHARLEBOIS ED, FLORES LL et al. Comparison of an IFN-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Resp Crit Care Med*, 2007, 175 : 737-742.

Infections à Mycobacterium avium

- BERMUDEZ L, INDERIED C, KOLONOSKI P. Activity of moxifloxacin by itself and in combination with ethambutol, rifabutin, and azithromycin in vitro and in vivo against *Mycobacterium avium*. *Anti-microb Agents Chemother*, 2001, 45 : 217-222.
- GORDIN F, SULLAM P, SHAFRAN S et al. A randomized placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex (MAC). *Clin Infect Dis*, 1999, 28 : 1080-1085.
- BENSON C, WILLIAMS P, CURRIER J et al. ACTG 223 : a prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol (E), rifabutin, or both for treatment of disseminated MAC disease in persons with AIDS. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 1234-1243.
- COHN DL, FISHER E, PENG GT. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients : excess mortality associated with high dose clarithromycin. *Clin Infect Dis*, 1999, 29 : 125-133.
- FURRER H, ROSSI M, TELENTI A et al. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2000, 14 : 1409-1401.
- SHAFRAN SD, MASHINTER LD, PHILLIPS P et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2002, 137 : 435-478.

Infections à cytomégalovirus

25. STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : the HPMPc peripheral cytomegalovirus retinitis trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, 126 : 264-274.
26. LALERAZI J, LINDLEY J, WALMSLEY S et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J AIDS*, 2002, 30 : 392-400.
27. THE STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP AND THE ACTG GROUP. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome : the ganciclovir cidofovir cytomegalovirus retinitis trial. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131 : 456-457.
28. MARTIN DF, KUPPERMAN BD, WOLITZ RA et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med*, 1999, 340 : 1063-1070.
29. DREW WL, IVES D, LALERAZI J et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med*, 1995, 33 : 615-620.
30. WOHL D, KENDALL M, ANDERSEN J et al. Randomized, placebo controlled trial of valganciclovir to prevent CMV end-organ disease among HIV-infected subjects with detectable CMV DNA PCR : ACTG 5030. CROI, 2006, Denver, abstract 150.
31. JOUAN M, SAVES M, TUBIANA R et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Restimop Study Team. *AIDS*, 2001, 15 : 23-31.
32. SALMON-CERON D, MAZERON MC, CHAPUT S et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, 14 : 1042-1049.

Cryptococcose

33. BROUWER AE, RAJANUWONG A, CHIERAKUL W et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis : a randomised trial. *Lancet*, 2004, 363 : 1764-1767.
34. DROMER F, MATHOULIN-PÉLISSIER S, LAUNAY O et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis : the CryptoA/D study. *PLoS Med*, 2007, 4 : e21.
35. GRAYBILL RJ, SOBEL J, SAAG M et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*, 2000, 31 : 1309-1311.
36. DROMER F, LORTHOLARY O. Infection à *Cryptococcus neoformans*. *Encycl Méd Chir (Paris), Maladies Infectieuses*, 2004.
37. DANNAOUI E, ABDUL M, ARPIN M et al. Results obtained with various antifungal susceptibility testing methods do not predict early clinical outcome in patients with cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 : 2464-2470.
38. BOZZETTE SA, LARSEN R, CHIU J et al. A controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 1991, 324 : 580-584.
39. SAAG MS, CLOUD GC, GRAYBILL JR et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*, 1999, 28 : 291-296.
40. ABERG JA, PRICE RW, HEEREN DM et al. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy of disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 1179-1182.
41. VIBHAGOOL A, SUNGKANUPARPH S, MOOTSİKAPUN P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy : a prospective multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 : 1329-1331.
42. MUSSINI C, PEZOTTI P, MIRO JM et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy : an international observational study. *Clin Infect Dis*, 2004, 38 : 565-571.
43. LORTHOLARY O, POIZAT G, ZELLER V et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006, 20 : 2183-2191.

Infections à Candida

44. PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, 38 : 161-189.

45. GRAYBILL JR, VASQUEZ J, DAROUICHE RO et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med*, 1998, *104* : 33-39.
46. VILLANUEVA A, GOTUZZO E, ARATHOON EG et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Am J Med*, 2002, *113* : 294-299.
47. RUHNKE M, SCHMIDT-WESTHAUSEN A, TRAUTMANN M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, *41* : 575-577.
48. CROMMENTUYN KM, MULDER JW, SPARIDANS RW et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-infected patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis*, 2004, *38* : 73-75.
49. YAKIWCHUK EM, FOISY MM, HUGHES CA. Complexity of interactions between voriconazole and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*, 2008, *42* : 698-703.
50. DAMLE B, LABADIE R, CROWNOVER P, GLUE P. Pharmacokinetic interactions of efavirenz and voriconazole in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, *65* : 523-530.
51. LIU P, FOSTER G, LABADIE RR et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and efavirenz at steady state in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*, 2008, *48* : 73-84.
52. MAENZA JR, KERNLY JC, MOORE RD et al. Risk factors for fluconazole resistant candidiasis in HIV-infected patients. *J Infect Dis*, 1996, *173* : 219-225.

Leishmaniose viscérale

53. DAVIDSON RN, DI MARTINO L, GRADONI L et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome®) in mediterranean visceral leishmaniasis : a multi-center trial. *Q J Med*, 1994, *84* : 75-81.
54. DEDET JP. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl Méd Chir (Paris)*, Maladies infectieuses, 2001, 8-506-A-10.
55. PEARSON RD, DE QUEIROZ SOUSA A, SELMA M et al. *Leishmania* species : visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. *In* : GL Mandell, J Bennet, RD Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases, vol. 2, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000 : 2831-2844.
56. LAGUNA F, LOPEZ-VELEZ R, PULIDO F et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients : a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS*, 1999, *13* : 1063-1069.
57. MOLINA I, FALCÓ V, CRESPO M et al. A. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2007, *60* : 837-842.
58. SINDERMANN H, ENGEL KR, FISCHER C et al for the miltefosine compassionate use program. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients : compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1520-1523.
59. RITMEIJER K, DEJENIE A, ASSEFA Y et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2006, *43* : 357-364.
60. LOPEZ-VELEZ R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003, *97 (Suppl. 1)* : 143-147.
61. BOURGEOIS N, LACHAUD L, REYNES J et al. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS : relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. *J AIDS*, 2008, *48* : 13-19.

Mycoses endémiques

62. WHEAT LJ, FREIFELD AG, KLEIMAN MB et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis : 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2007, *45* : 807-825.
63. CHARLES P, LOULERGUE P, VIARD JP et al. Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir (Paris)*, Maladies infectieuses, 8-002-C-10, 2007.
64. JOHNSON PC, WHEAT LJ, CLOUD GA et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*, 2002, *137* : 105-109.

65. WHEAT J, HAFNER R, KORZUN AH et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. Am J Med, 1995, 98 : 336-342.
66. KOO HL, HAMILL RJ, ANDRADE RA. Drug-drug interaction between itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis, 2007, 45 : e77-e79.
67. WHEAT LJ, CONNOLLY P, HADDAD N et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46 : 248-250.
68. GOLDMAN M, ZACKIN R, FICHTENBAUM CJ et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 2004, 38 : 1485-1489.

Parasitoses intestinales

69. LEMOING V, BISSUEL F, COSTAGLIOLA D et al. Decreased prevalence of intestinal cryptosporidiosis in HIV-infected patients concomitant to the widespread use of protease inhibitors. AIDS, 1998, 12 : 1395-1397.
70. ROSSIGNOL JF, HIDALGO H, FERERINO M et al. A double-blind placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea in AIDS patients in Mexico. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1998, 92 : 663-666.
71. WHITE C, CAPPEL CL, HAYAT S et al. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS : a prospective, double-blind trial. J Infect Dis, 1994, 170 : 419-424.
72. VERDIER RI, FITZGERALD DW, JOHNSON WD et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. Ann Intern Med, 2000, 132 : 885-888.
73. LAGRANGE-XELOU M, PORCHER R, SARFATI C et al. Isosporiasis in patients with HIV-infection in the HAART era in France. HIV Med, 2008, 9 : 126-130.
74. MOLINA JM, CHASTANG C, GOGUEL J et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS. A randomized double-blind controlled trial. J Infect Dis, 1998, 177 : 1373-1377.
- 75a. MOLINA JM, TOURNEUR M, SARFATI C et al. Fumagillin for treatment of intestinal microsporidiosis in immunocompromised patients : a randomized double-blind controlled trial (ANRS 090). N Engl J Med, 2002, 346, 1963-1969.
- 75b. CELEDON JC, MATHUR-WAGH U, FOX J et al. Systemic strongyloidiasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. A report of 3 cases and review of the literature. Medicine, 1994, 73 : 256-263.

Infections à Herpes viridæ

76. STEWART JA, REEF SE, PELLETT PE et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 1995, 21 : 114-120.
77. BALFOUR HH, BENSON C, BRAUN J et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. J AIDS, 1994, 7 : 254-260.

Leuco-encéphalite multifocale progressive

78. CINQUE P, KORALNIK IJ, CLIFFORD DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy : defining a consensus terminology. J Neurovirol, 2003, 9 (Suppl. 1) : S88-S92.
79. GASNAULT J, TAOUFIK Y. Données récentes sur la leuco-encéphalite multifocale progressive. Rev Neurol (Paris), 2006, 162 : 43-56.
80. DE LUCA A, AMMASSARI A, GASNAULT J et al. Cidofovir in addition to antiretroviral therapy for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy : a multicohort analysis. AIDS, 2008, *in press*
81. GASNAULT J, HENDEL-CHAVEZ H, DARASTEANU I et al. and the ANRS 125 trial team. Recovery of anti-JCV specific T cell responses and better survival on intensified antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy : the ANRS 125 trial. 4th IAS, Sydney (Australia), 22-25 July 2007.
82. LETENDRE S, MARQUIE-BECK J, CAPPARELLI E et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Arch Neurol, 2008, 65 : 65-70.

83. GASNAULT J, LANOY E, BENTATA M et al. Intracerebral penetrating antiretroviral therapies are more efficient on survival of HIV+ patients with progressive multifocal leukoencephalopathy (poster 385). 15th CROI, Boston (USA), 3-6 February 2008.
84. CINQUE P, BOSSOLASCO S, BRAMBILLA AM et al. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy : study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol*, 2003, *9* (Suppl. 1) : S73-S80.
85. VENDRELY A, BIENVENU B, GASNAULT J et al. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* (Berl), 2005, *109* : 449-455.
86. DU PASQUIER RA, KORALNIK I. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy : Harmfull or beneficial. *J NeuroViro*, 2003, *9* (Suppl. 1) : S25-S31.

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

87. SHELburne SA, HAMILL RJ, RODRIGUEZ-BARRADAS MC et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome : emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine*, 2002, *81* : 213-227.
88. FRENCH MA, PRICE P, STONE SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, *18* : 1615-1627.
89. BOURGARIT A, CARCELAIN G, MARTINEZ V. et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS*, 2006, *20* : F1-F7.
90. BRETON G. Syndrome de reconstitution immunitaire chez les patients infectés par le VIH. *La lettre de l'inféctiologue*, 2006, *3* : 116-125.
91. BRETON G. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *In* : SH Schaaf, A Zumla A. *Tuberculosis : a comprehensive clinical reference*. New York, Elsevier, 2008, *in press*.
92. BREEN RAM, SMITH CJ, CROPLEY I et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, *19* : 1201-1206.
93. LAWN SD, BEKKER LG, MILLER RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*, 2005, *5* : 361-373.
94. LORTHOLARY O, FONTANET A, NÉMAÏN N et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*, 2005, *19* : 1043-1049.
95. LAWN SD, MYER L, BEKKER LG et al. Tuberculosis associated immune reconstitution disease : incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*, 2007, *21* : 335-341.
96. MANABE YC, CAMBELL JD, SYDNOR E et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome : risk factors and treatment implications. *J AIDS*, 2007, *46* : 456-462.
97. BRETON G, DUVAL X, ESTELLAT C et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1709-1712.
98. PARK WB, CHOE PG, JO JH et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART : influence on long term outcome. *AIDS*, 2006, *20* : 2390-2392.

Infections sexuellement transmissibles

99. HERIDA M, MICHEL A, GOULET V et al. Épidémiologie des maladies sexuellement transmissibles en France. *Méd Mal Infect*, 2005, *35* : 281-289.
100. NIEUWENHUIS RF, OSSEWAARDE JM, GÖTZ HM et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe : an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 proctitis in the Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 996-1003.
101. Bilans réguliers de surveillance. Infections sexuellement transmissibles. *BEH*, 2008, *5-6* : 33-48.
102. ZETOLA NM, KLAUSNER JD. Syphilis and HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2007, *44* : 1222-1228.

Infections bactériennes

103. BONNET F, CHÈNE G, THIÉBAUT R et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients : the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 200-2004. *HIV Med*, 2007, *8* : 547-554.
104. GEBO KA, MOORE RD, KERULY JC et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*, 1996, *173* : 857- 862.

105. BEDOS JP, CHEVRET S, CASTANG C et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *S. pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin : findings of a french survey. *Clin Inf Dis*, 1996, 22 : 63-72.
106. Conférence de consensus sur le traitement des infections respiratoires basses. *Méd Mal Infect*, 2006, 36 : S231-S272.
107. NELSON MR, SHANSON DC, HAWKINS DA et al. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Shigella* in HIV-seropositive patients. *AIDS*, 1992, 6 : 1495-1498.
108. SALMON-CERON D, DETRUCHIS P, JACCARD A et al. Bactériémies à salmonelles non typhiques au cours de l'infection par le VIH : données cliniques, évolutives et thérapeutiques chez 68 patients. *Press Méd*, 1992, 21 : 847- 851.
109. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 : 1621-1627.
110. McDONALD LC, LAUDERDALE TS, LO HJ et al. Colonisation of HIV-infected out patients in Taiwan with methicillin-resistant with methicilline susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J STD AIDS*, 2003, 14 : 473-477.
111. TUMBARELLO M, DE GAETANO DONATI K, TACCONELLI E et al. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50 : 375-382.
112. KOEHLER JE, SANCHEZ MA, TYE S et al. Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 559-566.
113. PINTADO V, GOMEZ-MAMPASO E, COBO J et al. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9 : 716-720.