

# 13

## Infections et cancers au cours de l'infection par le VIH

L'incidence toujours élevée des maladies opportunistes chez les patients porteurs du VIH et les carences persistantes dans l'application des mesures prophylactiques justifient que soient maintenues la diffusion et l'actualisation des recommandations de prise en charge et de prévention les concernant. De plus, la part croissante, dans la morbidité actuelle, tenue par les infections et tumeurs non directement liées à l'infection par le VIH (souvent qualifiées de « non classantes ») nécessite que leurs stratégies de prise en charge soient également abordées ; dans ce cadre, la prise en charge concomitante de l'infection par le VIH et des pathologies tumorales est précisée à la fin de ce chapitre. Les questions posées par l'association de chimiothérapie aux traitements antirétroviraux sont également abordées. Enfin, sont pour la première fois détaillées dans ce rapport les recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des troubles cognitifs dont la prévalence augmente avec la chronicité de l'infection.

La restauration immunitaire induite par les antirétroviraux est la meilleure stratégie pour prévenir la survenue d'infections opportunistes. Il est donc fondamental de respecter les indications de mise en route du traitement antirétroviral. Cependant, les fréquentes observations de manifestations cliniques inflammatoires, essentiellement d'origine infectieuse, survenant dans les semaines après l'instauration de ces traitements, méritent que quelques nuances soient apportées quant au délai d'instauration des antirétroviraux, principalement chez les patients très immunodéprimés ; il a semblé utile d'insérer dans ce chapitre un paragraphe spécifique dédié à ces syndromes inflammatoires dits de « reconstitution immunitaire ».

### PNEUMOCYTOSE ET TOXOPLASMOSE

#### Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim<sup>®</sup>, 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 160/800 mg/j), pendant 3 semaines. L'adjonction d'une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j est recommandée lorsqu'existe une hypoxémie inférieure à 75 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (durée totale de traitement corticoïde de 3 semaines).

En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative peut être la pentamidine (Pentacarinat<sup>®</sup>) intraveineuse (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique). L'atovaquone (Wellvone<sup>®</sup>, 750 mg × 2/j en suspension buvable) dans les formes modérées ou le triméthexate

(Neutrexin®) intraveineux (45 mg/m<sup>2</sup> associé à l'acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures) dans les formes sévères constituent d'autres alternatives thérapeutiques.

### Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire

Elle est principalement représentée par le cotrimoxazole 80/400 ou 160/800 mg/j (1 cp/j). Les traitements alternatifs peuvent être l'atovaquone (1 500 mg/j en une prise), la dapsone (Disulone®, 100 mg/j) ou la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg).

### Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (Malocide® 100 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 1 mg/kg/j, soit 50 à 75 mg/j, associée 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 (Dalcine®, 2,4 g/j 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 avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine.

Un traitement anticonvulsivant est souvent associé au traitement antitoxoplasmique au cours des premières semaines de la phase d'attaque.

### 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'intérêt de l'atovaquone dans cette indication n'a pas été clairement établi.

### Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Les différentes modalités sont rapportées dans le tableau 13-I.

**Tableau 13-I** Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Infections	Pneumocystose et toxoplasmose	Pneumocystose
Choix préférentiel	Cotrimoxazole (160/800 mg/j ou 80/400 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/j)	Dapsone (50-100 mg/j) ou Atovaquone (1 500 mg/j) ou Aérosol mensuel de pentamidine (300 mg)

La prévention de la pneumocystose est justifiée lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (ou < 15 p. 100 des lymphocytes totaux). Il est préoccupant de noter qu'au premier semestre 2005, 32 p. 100 des patients de la base de données hospitalières française dans cette situation ne bénéficiaient pas de cette prophylaxie. Celle-ci est également recommandée si un patient est traité par chimiothérapie 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* si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm<sup>3</sup>. 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.

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 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/mm<sup>3</sup> (et > 15 p. 100) confirmé sur un deuxième échantillon à au moins 3 mois d'intervalle, les traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose peuvent être interrompus [1-3]. Il semble prudent d'attendre que la restauration immunitaire persiste au moins 6 mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose [4, 5].

En cas d'échappement au traitement antirétroviral ou d'interruption prolongée des antirétroviraux, il faut impérativement discuter la reprise d'une prévention, avant que le déficit immunitaire ne s'aggrave.

## TUBERCULOSE

Le risque de développer une tuberculose est multiplié par sept 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'extension de l'épidémie VIH dans les pays en développement favorise l'accroissement du nombre de tuberculoses avec une mortalité importante liée notamment à la fréquence élevée des formes extrapulmonaires et à la dissémination de souches résistantes à un ou plusieurs anti-BK plus fréquentes chez ces patients. En France, l'incidence de la co-infection est particulièrement élevée chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne et d'Europe centrale. Chez ces patients, la tuberculose est fréquemment révélatrice de leur infection par le VIH.

### Traitement curatif [6-8]

#### *Bacilles tuberculeux sensibles*

En cas de primo-infection patente ou de tuberculose maladie, le traitement comporte deux mois de tri- ou de quadrithérapie incluant l'isoniazide (4-5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j) (ou la rifabutine), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et possiblement l'éthambutol (15 mg/kg/j), ce dernier étant surtout utile en cas de rechute ou de suspicion de résistance. Après le résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance, le traitement sera poursuivi par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription concomitante d'un IP) et isoniazide. Il est recommandé d'associer la prise de vitamine B<sub>6</sub> (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène (isoniazide).

La durée totale du traitement dépend de la localisation. La forme pulmonaire ou monoganglionnaire sera traitée 6 mois, voire 9 mois s'il existe une immunodépression profonde ou si les modalités habituelles d'administration n'ont pu être respectées du fait d'intolérance cutanée ou hépatique (20 à 30 p. 100). Une durée de traitement de 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, les formes pluriganglionnaires et les formes neuroméningées.

Des syndromes de restauration immunitaire ont souvent été décrits dans les trois mois suivant l'introduction concomitante d'un traitement antirétroviral et d'un traitement antituberculeux efficace. L'introduction différée des antirétroviraux après la mise en route du traitement antituberculeux permettrait d'en réduire le risque de survenue (*voir plus loin*).

Une mauvaise observance du traitement antituberculeux peut être à l'origine de rechutes et de sélection de souches multirésistantes, même si de telles souches restent rares en France. Tous les efforts doivent viser à maintenir 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 adhésion prévisible peuvent y contribuer. Dans tous les cas, il est important de vérifier la guérison par un contrôle bactériologique qui doit être négatif 3 mois après la fin du traitement.

### *Bacilles tuberculeux résistants*

La résistance *in vitro* à la rifampicine nécessite d'associer l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide pour une durée de 18 mois.

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 tous les IP non associés au ritonavir. En effet, elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices.

S'il n'y a pas d'alternative thérapeutique, l'utilisation concomitante de rifampicine et d'un IP associé au ritonavir faible dose semble toutefois possible, sous réserve d'augmenter la posologie de l'IP et de pouvoir mesurer ses concentrations plasmatiques. 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 la rifampicine et de l'efavirenz est néanmoins possible sous réserve d'une augmentation de sa posologie à 800 mg/j et d'un contrôle régulier de sa concentration, en particulier chez les patients de faible poids [9]. En France, un essai pilote est en cours, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association antirétrovirale ténofovir-emtricitabine-efavirenz 800 mg en monoprise quotidienne, instaurée dans les trois mois suivant la mise en place d'un traitement antituberculeux classique (étude ANRS 189 BKVIR).

La *rifabutine* est un inducteur moins puissant et les adaptations de posologie proposées (Tableau 13-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.

La rifabutine doit être réduite de moitié (150 mg/j) lorsqu'elle est associée au nelfinavir. La rifabutine doit être réduite au quart de dose (150 mg/j 3 jours par semaine) avec tout IP associé à une faible dose de ritonavir. Un dosage des concentrations plasmatiques résiduelles des IP est par ailleurs recommandé.

**Tableau 13-II** Interactions rifabutine, IP et INNTI. Adaptation de la posologie

Inhibiteurs de protéase <sup>(1)</sup>	Posologie de la rifabutine
Tout IP associé au ritonavir	150 mg × 3/sem (ou 1 jour sur 2)
Nelfinavir, 1 250 mg × 2/j	150 mg/j ou 300 mg × 2/sem
<b>INNTI</b>	
Efavirenz <sup>(1)</sup> , 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.

L'utilisation de la rifabutine est possible avec l'efavirenz en augmentant sa posologie à 450 mg/j. L'association rifabutine + névirapine est possible sans modification de dose.

Compte tenu de l'absence d'interaction avec les INTI, le recours à une trithérapie d'analogues nucléosi(t)idiques est une alternative qui permettrait de ne pas être confronté à ces interactions et de simplifier la thérapeutique globale du patient, mais dont la puissance antirétrovirale est moindre en cas de charge virale VIH élevée : son utilisation justifie une surveillance virologique rapprochée pour surveiller le maintien d'une charge virale indétectable. *N.B.* : la consultation du site internet [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) permet d'obtenir des données actualisées sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

### Prophylaxie secondaire [10]

Lorsque l'observance est satisfaisante, les taux de rechute ou de réinfection sont en France trop faibles (contrairement aux pays du Sud) pour recommander une prophylaxie secondaire. Cependant, le risque potentiel de rechute impose une surveillance clinique et radiologique rapprochée.

### Prophylaxie primaire de la tuberculose

Différentes mesures préventives peuvent être envisagées : la prévention de l'exposition, la chimioprophylaxie et le traitement de l'infection latente.

#### *Prévention de l'exposition : mesures d'isolement respiratoire*

Dans les services hospitaliers accueillant des patients infectés par le VIH, on veillera particulièrement au maintien strict des mesures d'isolement respiratoire des patients suspects ou atteints, même si l'examen direct de l'expectoration est négatif, quand le diagnostic de tuberculose pulmonaire est fortement suspecté. Il faut recommander le port de masques FFP1 ou FFP2 au contact des patients suspects ou atteints de tuberculose pulmonaire.

#### *Prévention de l'infection : chimioprophylaxie de la tuberculose*

Plusieurs études menées dans les pays en développement ont démontré, en l'absence de multithérapie antirétrovirale, l'effet protecteur d'une chimioprophylaxie sur le développement d'une tuberculose maladie chez des patients porteurs du VIH présentant une IDR 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 tuberculose maladie est beaucoup plus faible, cela dans un contexte d'utilisation des multithérapies antirétrovirales. En France, la chimio-

prophylaxie de la tuberculose ne doit être envisagée que chez des sujets indemnes d'une tuberculose latente ou active.

Une prévention de la tuberculose est recommandée chez le patient infecté par le VIH, très immunodéprimé ( $CD4 < 200/mm^3$ ), ayant été en contact avec un patient tuberculeux contagieux (BAAR présents à l'examen direct), quel que soit le résultat de l>IDR et le statut vaccinal antérieur. Chez un patient moins immunodéprimé, la surveillance par IDR permettra d'intervenir au cas par cas.

La chimioprophylaxie repose sur l'isoniazide (5 mg/kg/j) pendant 12 mois associé à la vitamine B<sub>6</sub> (50 mg/j). L'association isoniazide (300 mg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j) pendant 3 mois pose le problème des interactions avec les IP et les INNTI. L'association rifampicine + pyrazinamide (20 mg/kg/j) durant 2 mois serait plus efficace, mais son hépatotoxicité est telle qu'elle est réservée aux contacts avec un patient porteur d'un bacille tuberculeux résistant à l'isoniazide.

### *Dépistage et traitement de l'infection latente*

Il convient de traiter les cas d'infection latente (virage récent de l>IDR) après avoir éliminé une maladie active, pour diminuer le risque de développement d'une tuberculose maladie dans les années suivantes.

Le diagnostic de tuberculose latente est posé chez les patients migrants issus de pays d'endémie tuberculeuse et présentant une IDR avec induration supérieure à 5 mm chez un sujet non vacciné par le BCG, supérieur à 10 mm chez un sujet vacciné.

### *Vaccination*

En raison du risque de bécégite généralisée, le BCG reste contre-indiqué chez tout patient atteint par le VIH.

## INFECTIONS À *MYCOBACTERIUM AVIUM*

### **Traitement curatif [11-13]**

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 à 1,5 g/j), d'éthambutol (15 mg/kg/j) et de rifabutine (300 mg/j). Le traitement d'attaque est prolongé 3 à 6 mois selon les résultats cliniques, microbiologiques et la restauration immunitaire. Une intolérance imputable à la rifabutine ou aux antirétroviraux doit faire évoquer une interaction médicamenteuse avec la clarithromycine dont la métabolisation peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments associés.

En cas d'échec, il est recommandé d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg/j), voire d'introduire un traitement par fluoroquinolones, en particulier par moxifloxacin (400 mg/j), compte tenu de sa bonne activité in vitro sur les mycobactéries.

### **Traitement d'entretien**

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 ou les INNTI. Le traitement doit être prolongé à vie en l'absence de restauration immunitaire et pour une durée totale de 12 mois minimum si un traitement par multithérapie est débuté.

## 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.

### *Chimioprophylaxie*

Elle peut être envisagée si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à  $75/\text{mm}^3$  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 par semaine). La rifabutine (300 mg/j) est une alternative non recommandée compte tenu des interactions avec les IP et les INNTI.

L'alternative à la prophylaxie est la surveillance clinique rapprochée des patients fortement immunodéprimés, qui permet le début précoce d'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 [14] est possible après une réponse durable à un traitement antirétroviral actif ( $\text{CD4} > 100/\text{mm}^3$  depuis plus de 3 mois). La reprise de la prophylaxie est recommandée si les lymphocytes CD4 redeviennent inférieurs à  $75/\text{mm}^3$ .

L'arrêt de la prophylaxie secondaire peut être envisagé après un an de traitement, chez un patient guéri cliniquement et microbiologiquement et dont le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à  $100/\text{mm}^3$  depuis au moins 6 mois sous multithérapie [15]. 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) et 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 potentiels 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 alors une surveillance rapprochée de la toxicité de la didanosine.

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

- le cidofovir (Vistide®) 5 mg/kg/sem en perfusion intraveineuse pendant 2 semaines, associé au probénécide (Benemide®) (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 [16, 17] ;
- le valganciclovir (Rovalcyte®) (900 mg per os 2 fois/j), dont l'absorption digestive est augmentée par la prise au cours d'un repas riche en graisses [18] ;

– les injections intravitréennes hebdomadaires de ganciclovir en association à un traitement systémique per os par valganciclovir (Rovalyte®) (900 mg 2 fois/j) ou ganciclovir (Cymévan®) (1 000 mg × 3 fois/j), afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaires controlatérales et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV [17, 19]. Le ganciclovir oral ne peut être utilisé seul en traitement curatif [20].

En cas d'*atteinte neurologique* ou de *résistance* à une monothérapie par ganciclovir ou foscarnet intraveineux, on peut proposer une association des deux, 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 (Rovalyte®) (900 mg 1 fois/j) 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 intraveineux [18] ;

– traitements parentéraux : foscarnet (120 mg/kg/j en 1 perfusion/j), ganciclovir (5 à 6 mg/kg/j 5 à 7 j/sem) ou cidofovir (5 mg/kg/15 j) associé au probénécide ;

– injections intravitréennes de ganciclovir tous les 15 jours associé à un traitement préventif systémique par valganciclovir ou ganciclovir oral afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaires controlatérales 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, elles 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 de l'exposition*

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 sérologie CMV doit être contrôlée de façon annuelle ; en cas d'indication transfusionnelle non urgente, ces patients dépourvus d'anticorps anti-CMV doivent recevoir du sang déleucocyté ou séronégatif pour le CMV.

### *Prophylaxie primaire*

Chez les patients très immunodéprimés ( $CD4 < 50$  à  $100/mm^3$ ), la prophylaxie primaire n'est pas recommandée, mais il est justifié de réaliser un fond d'œil et une recherche de marqueurs virologiques prédictifs de survenue d'une maladie à CMV (antigénémie pp65 et surtout PCR-CMV) environ tous les trois mois. Bien que l'intérêt d'un traitement préemptif systématique en cas de positivité de la PCR CMV n'ait pas été démontré [21], il apparaît raisonnable de le discuter (selon des modalités identiques à celles d'un traitement de la rétinite) lorsque la situation du patient ne laisse pas espérer une restauration immunitaire proche.

### **Arrêt et reprise de la prophylaxie**

Une interruption de la prophylaxie secondaire peut être proposée aux patients lorsque le nombre de lymphocytes CD4 sous trithérapie antirétrovirale est devenu supérieur à  $100-150/mm^3$  depuis au moins 6 mois ; il est dès lors formellement recommandé de poursuivre une surveillance régulière (fond d'œil et marqueurs de réplication du CMV), dont la périodicité sera d'autant plus espacée que le nombre de lymphocytes CD4 sera élevé [22].

En cas d'échappement aux antirétroviraux ou si un traitement antirétroviral a été interrompu et ne peut être repris chez un patient ayant eu initialement un taux de lymphocytes CD4 inférieur à  $100/mm^3$ , le risque de décroissance rapide des lymphocytes justifie une surveillance rapprochée clinique et biologique : si le nombre de lymphocytes CD4 devient inférieur à  $100-150/mm^3$  ou en cas de positivité significative des marqueurs virologiques de l'infection à CMV, sera discuté selon le nadir des CD4 et les antécédents de la maladie à CMV (nombre d'épisodes, séquelles visuelles, localisations des foyers de rétinite) :

- soit la mise en place d'une surveillance clinique et ophtalmologique rapprochée ;
- soit l'initiation d'un traitement par valganciclovir [23].

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**

Le traitement de référence des méningites à cryptocoques 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 doses) pendant 15 jours avec surveillance hématologique et vérification de la négativation de la culture du LCR. S'il existe des troubles de la conscience, il est recommandé d'effectuer une évacuation du LCR (ponctions éventuellement répétées, voire dérivation).

Le traitement parentéral initial est relayé par le fluconazole (Triflucan®) per os (400 à 800 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines [24, 25]. En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B liposomale (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 [26].

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 à 400 mg/j en 1 prise, qui s'est avéré d'une efficacité supérieure à l'itraconazole (Sporanox®) [27, 28]. 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. En cas de résistance aux azolés, l'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse, à la posologie de 1 mg/kg 1 à 3 fois par semaine [24, 25].

## 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/mm<sup>3</sup> depuis plus de 6 mois sous antirétroviraux efficaces [29-31] et lorsque les critères suivants sont réunis [32] :

- 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 ;
- négativation de l'antigène cryptococcique sérique (ou persistance d'un taux faible et stable en utilisant la même technique de détection).

La réalisation d'une ponction lombaire, 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/mm<sup>3</sup> est associé à un risque relatif de 5,5 de rechute de la cryptococcose [32].

## INFECTIONS À *CANDIDA*

Les interactions médicamenteuses entre les azolés et les autres molécules utilisées au cours de l'infection par le VIH, d'une part, et la fréquence croissante des échecs cliniques liés à une résistance acquise de *Candida albicans* aux azolés, d'autre part, doivent être prises en compte. Les azolés et les IP étant tous deux des inhibiteurs du CYP3A, une augmentation des concentrations des azolés métabolisés par ce CYP3A (kétoconazole, itraconazole et, à un moindre degré, voriconazole, mais pas fluconazole) est prévisible en cas de co-prescription avec un IP, en particulier potentialisé par le ritonavir [33]. À l'inverse, compte tenu du pouvoir inducteur de la névirapine et de l'efavirenz, le risque de voir diminuer les concentrations des azolés est réel en cas de co-prescription avec un INNTI et leur association n'est pas recommandée. 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/mm<sup>3</sup> [34].

## Traitement curatif [35]

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques en bains de bouche : nystatine (Mycostatine® ovules), miconazole (gel buccal Daktarin®), ampho-

téricine B (Fungizone® suspension). Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on utilise le fluconazole (Triflucan®) 100 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) [35]. Le kétoconazole (Nizoral®) est moins efficace et moins bien toléré.

Une candidose vaginale sera traitée localement par 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 le voriconazole (Vfend®), le posaconazole (Noxafil®) ou la caspofungine (Cancidas®), peuvent être utilisés en cas d'échec clinique, mais ne disposent pas d'une AMM dans cette indication [36-38].

### 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 néanmoins être 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.

## LEISHMANIOSE VISCÉRALE

Il est recommandé d'utiliser en première intention l'amphotéricine B classique (Fungizone®) ou liposomale (Ambisome®), mieux tolérée, vraisemblablement plus efficace [39], mais d'un coût nettement supérieur ; les modalités optimales d'utilisation ne sont pas parfaitement définies [40, 41] :

– pour la Fungizone® : 0,7 mg/kg/j pendant 28 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, avec une 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) [40, 41] ; la prescription bimensuelle d'amphotéricine B ou de son dérivé liposomal, voire de pentamidine (Pentacarinat®, 2 mg/kg/j IM ou IV) est usuelle [42].

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 [43]. 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/mm<sup>3</sup> de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité [44].

## PARASITOSSES 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 [45]. L'efficacité, bien que limitée, de la nitazoxanide (Alinia<sup>®</sup>) permet à cette molécule de disposer d'une ATU nominative dans cette indication : l'administration d'au moins 1 g 2 fois par jour pendant au moins 2 semaines semble nécessaire [46, 47]. En cas d'inefficacité ou d'intolérance, on pourra proposer de la paromomycine (Humatin<sup>®</sup>), aussi disponible en ATU nominative.

On ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire.

### Isosporose

Le cotrimoxazole est le traitement de référence de l'infection à *Isospora belli* à la posologie de SMX 800 mg/TMP 160 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Deux études ont confirmé l'efficacité du cotrimoxazole à une posologie réduite de moitié pendant 7 jours. Un traitement d'entretien par cotrimoxazole (SMX 800 mg/TMP 160 mg 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste l'immunodépression [48]. 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 [48]. La pyriméthamine (Malocide<sup>®</sup>) à la posologie de 75 mg/j (associée à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours peut être également proposée comme alternative. Dans ce cas, un traitement d'entretien par 25 mg/j de pyriméthamine peut être proposé, associé à 5 mg/j d'acide folinique.

### Microsporidiose

En cas d'infection à *Encephalitozoon intestinalis*, l'albendazole (Zentel<sup>®</sup>) à la posologie de 400 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines est efficace [50]. Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire. En cas d'infection à *Enterocytozoon bieneusi*, la fumagilline à raison de 20 mg 3 fois par jour pendant 14 jours est le seul traitement ayant démontré son efficacité, ce qui lui a valu d'obtenir récemment une AMM (Flisint<sup>®</sup>) [51]. Ce traitement s'accompagne cependant d'une toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) qui, même si elle est réversible, doit être systématiquement surveillée avec attention. L'intérêt dans cette indication de l'administration de nitazoxanide (Alinia<sup>®</sup>), à raison de 1 g 2 fois par jour pendant plusieurs semaines, a été rapporté dans quelques observations, mais aucune étude prospective ne l'a validé.

### Anguillulose

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

## INFECTIONS À VIRUS HERPES SIMPLEX (HSV) [52]

### Traitement curatif

Lorsque les lymphocytes CD4 sont supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>, on préconise le valaciclovir (Zelitrex<sup>®</sup>, 500 mg 2 fois/j), voire dans des formes particulièrement sévères l'aciclovir intraveineux (Zovirax<sup>®</sup>, 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 8 jours.

Lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, on utilise préférentiellement l'aciclovir intraveineux ; 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<sup>®</sup>) 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 avec des lymphocytes CD4 < 100/mm<sup>3</sup>) ou fréquemment récidivantes (> 4 à 6 épisodes par an) ou chroniques. Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os (500 mg 2 fois/j). 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.

## INFECTIONS À VIRUS VARICELLE-ZONA (VZV) [53, 54]

### Traitement curatif

Chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, le traitement d'une varicelle ou d'un zona fait appel à l'aciclovir (Zovirax<sup>®</sup>) 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 (Zelitrex<sup>®</sup>, 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.

Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup>, le traitement par le valaciclovir oral à la posologie de 1 g 3 fois par jour pour une durée de 10 jours est possible, soit d'emblée, soit en relais précoce d'un traitement intraveineux initié compte tenu de la sévérité des lésions.

### Prophylaxie secondaire

Elle n'est pas recommandée, y compris chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 100/mm<sup>3</sup>). 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 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) dans les meilleurs délais et au maximum dans les 4 jours qui suivent le contact.

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

## LEUCO-ENCÉPHALITE MULTIFOCALE PROGRESSIVE (LEMP)

La LEMP est une affection démyélinisante du système nerveux central consécutive à l'infection lytique des oligodendrocytes par le virus JC dans un contexte d'immunodépression sévère. Entre 50 et 75 nouveaux cas sont observés chaque année en France au cours d'infections par le VIH non contrôlées, majoritairement chez des patients non traités, voire non connus séropositifs. Dans un contexte clinique et neuroradiologique évocateur, la détection du génome du virus JC dans le LCR par PCR est la procédure de choix pour retenir le diagnostic de LEMP. Mais la sensibilité de cette technique reste inférieure à 75 p. 100, notamment au début de la phase clinique, ce qui doit inciter à renouveler le prélèvement au cours des semaines suivantes. La prévalence d'authentiques LEMP à PCR virus JC négative, dont l'existence est bien documentée, aurait actuellement tendance à augmenter, surtout en cas de multithérapie antirétrovirale préalable [55, 56].

Il n'y a aucun traitement antiviral spécifique efficace contre la progression de la LEMP [55]. Une méta-analyse internationale a récemment conclu à l'absence de bénéfice vital et fonctionnel attribuable au cidofovir, le dernier en date des agents antiviraux testés contre le virus JC, qui ne devrait donc plus être proposé dans cette indication [57].

Chez les patients infectés par le VIH, les multithérapies antirétrovirales constituent à l'heure actuelle la seule option thérapeutique ayant démontré une certaine efficacité contre la LEMP, y compris dans des études de cohorte. Un allongement significatif de la durée de survie est constaté chez les patients traités par multithérapie antirétrovirale après un diagnostic de LEMP, avec un taux de survie à un an qui s'est stabilisé autour de 50 p. 100 (revue *in* [55]). Afin de limiter les risques d'évolution péjorative vitale ou fonctionnelle, il est recommandé d'initier (ou d'optimiser) le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le début des signes cliniques de LEMP. Dans près d'un cas sur deux, cette stratégie, qui repose sur la restauration indirecte et différée des défenses immunitaires anti-virus JC, n'est pas suffisante pour éviter une évolution rapidement fatale, qui survient en règle dans les six premiers mois suivant le début des signes cliniques [58]. De plus, près de deux survivants sur trois souffrent de 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 [56, 58]. Un essai clinique en cours (ANRS 125), fondé sur ce concept d'immuno-intervention indirecte, tente actuellement de valider l'intérêt d'une intensification thérapeutique précoce par une multithérapie antirétrovirale optimisée incluant l'enfuvirtide.

Une réaction inflammatoire, caractérisée par une prise de contraste périlésionnelle (et parfois un effet de masse) sur l'imagerie cérébrale, et inconstamment accompagnée d'une aggravation clinique paradoxale, peut être observée au cours des semaines suivant l'induction du traitement antirétroviral chez plus de 15 p. 100 des patients dans certaines séries [59]. Bien que des cas d'évolution fatale aient été rapportés [60], ces formes inflammatoires ont habituellement un bon pronostic [61], à tel point que le recours aux corticostéroïdes ne devrait être envisagé qu'en cas de risque d'engagement cérébral.

## TROUBLES COGNITIFS ASSOCIÉS AU VIH

Depuis la généralisation des multithérapies antirétrovirales, la forme sévère (démence) de l'encéphalopathie du VIH est devenue plus rare [62, 63], ce qui témoigne de l'effet protecteur de ces traitements sur l'émergence et la progression des troubles cognitifs chez les patients infectés par le VIH. Une charge virale VIH plasmatique élevée avant traitement et un nadir bas des CD4 sont associés à un plus grand risque de détérioration intellectuelle [62, 63], mais d'autres facteurs de risque émergent à l'heure actuelle, comme l'existence d'une co-infection par le VHC [65] ou encore l'appartenance à une classe d'âge élevé [66].

Si l'incidence et la sévérité des troubles cognitifs ont diminué, leur prévalence continue à augmenter du fait de l'allongement de la survie des patients et de l'efficacité insuffisante des antirétroviraux sur les effets neurotoxiques liés à la réplication virale [63]. C'est particulièrement vrai pour les dysfonctionnements cognitifs légers (DCL), dont la fréquence reste très sous-estimée malgré leur retentissement avéré sur la réalisation des activités les plus exigeantes de la vie courante, comme la bonne observance d'un traitement [67]. L'existence d'un DCL est associée à une surmortalité [64] et au risque d'évoluer vers une forme démentielle [68]. De la précocité du dépistage, encore insuffisant, dépend l'optimisation du traitement et de la prise en charge, qui est indispensable pour parvenir à stabiliser ces troubles et en limiter les conséquences sur la vie quotidienne et l'insertion socioprofessionnelle.

### Dépistage des troubles cognitifs

Comme dans la population générale, l'origine des DCL chez les patients infectés par le VIH est probablement multifactorielle [64]. Avant de conclure à la responsabilité du VIH, il est donc nécessaire de rechercher des signes de dépression, d'évaluer les effets d'éventuelles conduites addictives (alcool, benzodiazépines, opiacés...), mais aussi de ne pas méconnaître les complications cérébrales d'un processus morbide intercurrent (carence nutritionnelle, diabète, facteur de risque vasculaire...).

Le *mini-mental status* (MMS) n'est pas approprié pour le dépistage des troubles cognitifs observés au cours de l'infection par le VIH, qui renvoient sémiologiquement à une atteinte sous-corticale. Pour repérer les patients relevant d'une exploration cognitive plus détaillée, le test des 5 mots [69] et la batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) [70] peuvent être réalisés en consultation (durée moins de 15 minutes), y compris par des cliniciens non neurologues (*voir Annexe*). Pour mieux caractériser de telles anomalies, il convient de faciliter l'accès à une consultation spécialisée (neurologue, voire neuropsychologue), mais celles-ci sont encore trop rares dans la proximité immédiate des services prenant en charge les patients porteurs du VIH. Outre les situations dans lesquelles le clinicien référent est alerté par un trouble manifeste, une évaluation des fonctions cognitives est aussi d'un grand

intérêt en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés même mineures d'organisation dans la vie quotidienne, voire professionnelle ; de tels troubles sont plus souvent remarqués par les proches que par le patient lui-même. Un tel dépistage devrait pouvoir être proposé chez les patients de plus de 50 ans, mais aussi en cas d'échec inexplicé d'une première ligne de traitement antirétroviral afin de vérifier qu'un DCL n'est pas à l'origine d'une inobservance non perçue par le patient lui-même.

### **Conduite à tenir en cas d'encéphalopathie du VIH avérée**

Le niveau de charge virale VIH dans le LCR n'a qu'une faible valeur diagnostique pour établir la responsabilité directe du VIH dans ce phénomène. En l'absence de traitement antirétroviral, la charge virale (CV) est élevée dans le LCR parallèlement au plasma, elle est généralement corrélée à la sévérité des troubles cognitifs [62]. La décroissance de la charge virale plasmatique (CVP) et dans le LCR, après mise en route d'une multithérapie antirétrovirale, est associée à l'amélioration neurologique. Chez un patient présentant des troubles cognitifs, le suivi de la CV sous traitement en parallèle dans les deux compartiments a vraisemblablement un intérêt pronostique, particulièrement s'il existe une discordance entre le plasma (CVP basse, voire indétectable) et le LCR (CV élevée). Dans un tel cas, un ajustement du traitement antirétroviral après réalisation d'un génotype de résistance sur la souche du LCR semble logique, mais une telle attitude n'a pas été formellement évaluée. L'intérêt des dosages du taux de divers marqueurs d'activation immunitaire dans le LCR reste discuté [62, 64].

En cas d'atteinte des fonctions cognitives, l'objectif thérapeutique est de bloquer la réplication virale tant en périphérie que dans le système nerveux central. Le traitement standard de l'encéphalopathie du VIH repose donc sur une multithérapie antirétrovirale, contenant au moins trois molécules. Un tel schéma thérapeutique a fait la preuve de sa capacité à améliorer au moins partiellement le déficit cognitif, même si les critères d'évaluation apparaissent encore complexes et variés d'une étude à l'autre [62]. Selon plusieurs études récentes, l'usage préférentiel de molécules antirétrovirales ayant un meilleur tropisme au-delà de la barrière hémato-encéphalique semblerait apporter un bénéfice supplémentaire sur le plan cognitif [71, 72]. Les molécules qui possèdent le meilleur coefficient de pénétration dans le compartiment cérébral sont la zidovudine, l'abacavir, l'efavirenz et la névirapine, ainsi que certains inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (indinavir, lopinavir et fosamprénavir) [71]. En pratique, le choix de la combinaison antirétrovirale doit être individualisé en tenant compte des intolérances et interactions médicamenteuses, du profil génotypique viral de résistance et aussi de la nécessité de privilégier la simplicité des prises pour faciliter l'adhésion au traitement. La place des agents neuroprotecteurs, anti-oxydants ou anti-inflammatoires reste actuellement indéterminée.

## **SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RESTAURATION IMMUNITAIRE (IRIS selon la terminologie anglo-saxonne)**

### **Définition de l'IRIS**

On désigne sous le terme d'IRIS un ensemble de manifestations cliniques, de nature inflammatoire, survenant quelques semaines après la mise en route d'un traitement antirétroviral, habituellement chez un patient très immunodéprimé.

L'IRIS survient à la faveur de la restauration des lymphocytes CD4, après réduction de la charge virale plasmatique VIH. Sur le plan physiopathologique, le syndrome de restauration immunitaire comporte deux entités [73] :

– la première est la révélation d'une infection opportuniste latente précipitée par les modifications immunologiques précoces induites par les antirétroviraux. Dans ce cas, la

réponse immunitaire spécifique à un pathogène est en partie reconstituée, mais elle n'est pas suffisante pour contrôler l'infection. Cela a été observé au cours du premier mois de traitement antirétroviral chez des patients ayant diverses infections opportunistes [73-76] ;

– la deuxième entité est une majoration de la réponse de l'hôte vis-à-vis d'antigènes présents en faible quantité dans les tissus, survenant plus tardivement après l'initiation des antirétroviraux alors que l'infection est contrôlée sur le plan microbiologique.

Le mécanisme pathogénique diffère selon le type d'infections. Il repose sur la restauration d'une hypersensibilité retardée avec réponse TH1 vis-à-vis d'antigènes spécifiques au cours des infections à mycobactéries et probablement d'infections à champignons. Il est lié à une réponse T CD8 inappropriée au cours des infections à Herpesviridæ. Une susceptibilité génétique a été décrite au cours des infections à herpèsvirus ou à mycobactéries.

Un IRIS survient chez 10 à 30 p. 100 des sujets co-infectés par des mycobactéries (*M. tuberculosis* ou MAC) ou par *Cryptococcus neoformans*, plus rarement en cas de co-infection par le CMV et *Pneumocystis jiroveci*. L'évolution est très variable, allant de formes guérissant spontanément dans les semaines suivant l'apparition du syndrome à des formes graves pouvant justifier la réanimation.

### **IRIS compliquant une infection à mycobactéries**

La présentation clinique associe fièvre, lymphadénite, infiltrats pulmonaires, masses inflammatoires, pyomyosite et abcès cutanés. Au cours de la tuberculose, il peut également s'agir d'un ou de plusieurs abcès cérébraux, d'un épanchement pleural, d'une hépato-splénomégalie et d'une ascite. Sur le plan histopathologique, les lésions consistent en une inflammation granulomateuse avec ou sans nécrose. Celles-ci surviennent le plus souvent durant les trois premiers mois (3 semaines habituellement au cours de la tuberculose) suivant l'introduction des antirétroviraux hautement actifs [76-79].

### **IRIS compliquant une pneumocystose et d'autres infections fongiques**

Quelques patients ayant une pneumocystose sévère traitée et ayant reçu des antirétroviraux très précocément ont développé en quelques jours une insuffisance respiratoire aiguë avec fièvre élevée et opacités alvéolaires diffuses [80].

Plusieurs observations isolées ou portant sur un petit nombre de cas ont été rapportées depuis l'introduction des antirétroviraux au cours de l'infection à *C. neoformans* [81]. Le syndrome consistait principalement en la survenue d'une méningite aseptique avec augmentation de la pression intracrânienne, voire une encéphalite diffuse. Les organes impliqués ne correspondent pas obligatoirement à ceux atteints lors d'une cryptococcose initiale, ce qui peut conduire à une errance diagnostique. Une étude multicentrique récente réalisée en France a permis d'estimer l'incidence de l'IRIS à 4,2 pour 100 personnes-années. Le délai médian entre la cryptococcose et l'initiation de la trithérapie était de 12 jours [- 39 à + 60 jours] et celui entre l'initiation des antirétroviraux et la survenue de l'IRIS était de 8 mois [2-37 mois]. L'analyse multivariée notait comme facteurs de risque la présence d'une fongémie initiale, des CD4 très bas, une cryptococcose révélatrice de l'infection par le VIH et un délai court d'instauration du traitement antirétroviral après le diagnostic de cryptococcose [82]. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude [75].

### **IRIS à Herpesviridæ**

Des rétinites à HSV ont été décrites, ainsi que des uvéites plus retardées avec parfois vitrite, papillite et œdème maculaire. L'examen ophtalmologique met en évidence une inflammation majeure avec réponse T CD8 spécifique in situ.

Plusieurs cas de zona ont été observés peu après l'introduction des antirétroviraux, associés à une augmentation du nombre de lymphocytes CD8 [76].

### **Diagnostic d'un IRIS**

Le diagnostic de l'IRIS est difficile. Il doit être évoqué devant la survenue de manifestations inflammatoires dans les premières semaines suivant l'introduction d'un traitement antirétroviral, le plus souvent chez des patients ayant un déficit immunitaire profond, alors que la charge virale plasmatique décroît et que les lymphocytes CD4 remontent. Il est important de distinguer un IRIS d'une infection opportuniste ou des effets indésirables de traitements en cours, afin de ne pas interrompre à tort des médicaments utiles.

### **Prise en charge thérapeutique d'un IRIS**

Le traitement de l'IRIS n'est pas clairement codifié. Il repose sur l'administration de traitements symptomatiques (antipyrétiques, antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) [77, 82, 83]. Il est recommandé de prescrire une corticothérapie (équivalent de 1 mg/kg/j de prednisone) s'il existe des signes généraux, neurologiques ou viscéraux graves ; la posologie doit être diminuée dès l'amélioration des symptômes. Les antirétroviraux doivent être poursuivis si le patient a moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> ; leur interruption transitoire peut se discuter uniquement si les CD4 sont supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>, le temps que les symptômes se résolvent. Une prise en charge chirurgicale a parfois été nécessaire à visée diagnostique devant des adénopathies médiastinales ou devant des lésions du système nerveux central. Un drainage d'abcès a été réalisé dans plusieurs cas. Le traitement de l'infection opportuniste en cours doit être poursuivi.

La survenue d'un tel syndrome pose la question du délai optimal d'introduction des antirétroviraux au décours du diagnostic d'une infection opportuniste chez un patient très immunodéprimé. Quand le bénéfice du traitement antirétroviral est très largement supérieur au risque d'IRIS (microsporidiose, cryptosporidiose, LEMP, maladie de Kaposi), il est légitime de débiter le traitement antirétroviral dès que possible. En revanche, dans les situations à risque élevé d'IRIS (tuberculose, infection à MAC, cryptococcose et, à un moindre degré, pneumocystose et toxoplasmose), il est recommandé d'attendre quelques semaines avant de commencer le traitement antirétroviral. Cette attitude est cependant potentiellement délétère dans la mesure où elle conduit aussi à retarder le début de la restauration immunitaire chez des patients déjà très immunodéprimés et à haut risque de progression clinique (nouvelle infection opportuniste et décès).

Pour limiter le risque de survenue d'IRIS révélant une infection opportuniste non diagnostiquée chez les patients fortement immunodéprimés, il est recommandé de s'assurer de l'absence de pathologie infectieuse latente avant d'introduire les antirétroviraux : radiographie pulmonaire, fond d'œil, PCR CMV et, au moindre doute, hémocultures pour mycobactéries.

## **INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (IST)**

Les cinq dernières années ont été marquées par une recrudescence en France d'IST classiques comme la syphilis, les gonococcies et plus récemment le lymphogranulome vénérien (LGV) ou maladie de Nicolas-Favre [84, 85]. Les patients infectés par le VIH, très majoritairement homosexuels masculins, représentent de 30 p. 100 (gonococcies) à 50 p. 100 (syphilis, LGV) des sujets ayant ce type d'IST. L'ensemble des praticiens doit être sensibilisé à la reconnaissance des symptômes cliniques de ces affections.

## Syphilis

Le dépistage large (éventuellement répété) de la syphilis est recommandé chez les sujets ayant une conduite sexuelle non protégée, afin de pouvoir traiter les patients à un stade précoce. La syphilis est classée en syphilis précoce (sérologie 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 de 1 an ou sans antériorité, regroupant syphilis tertiaire avec ou sans neurosyphilis et syphilis latente tardive). Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une ulcération génitale, buccale ou anale, une pharyngite trainante, une éruption, d'autant plus s'il existe des éléments palmoplantaires, un tableau infectieux pseudo-viral, une paralysie d'un nerf facial ou une uvéite. 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 (formes chevauchantes).

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 positifs au cours de l'infection par le VIH. L'absence de décroissance des titres sérologiques doit faire évoquer un échec du premier traitement ou une recontamination et dès lors faire discuter un éventuel retraitement ; celui-ci est formellement recommandé en l'absence d'une diminution d'un facteur 16 du titre de VDRL à 6 mois. 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 (intérêt du FTA Abs dans cette situation). Dans ce cas, on peut s'aider de l'examen au microscope à fond noir et traiter sans attendre le résultat des sérologies.

La pratique systématique d'une ponction lombaire au cours d'une syphilis précoce n'est recommandée que devant des signes ophtalmologiques (uvéite, rétinite) ou neurologiques centraux (paralysie d'une paire crânienne, signes de localisation ou syndrome confusionnel). L'interprétation des résultats de la ponction lombaire requiert l'évaluation simultanée des sérologies plasmatiques ; elle est particulièrement difficile chez les sujets infectés par le VIH. Il n'y a pas de consensus en cas de 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.

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 lidocaïne à l'ampoule d'Extencilline®. En cas d'allergie à la pénicilline, on recommande de réaliser une induction de tolérance (contact avec un service spécialisé) ; à défaut, et malgré le peu d'expérience chez des patients VIH, un traitement de 15 jours par tétracyclines est proposé (les macrolides, 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 de trois injections intramusculaires 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/j pendant 28 jours.

En cas de neurosyphilis ou de syphilis ophtalmique, le traitement de référence est l'administration intraveineuse de pénicilline G cristalline aqueuse à raison de  $18$  à  $24 \times 10^6$  U/j (3 à  $4 \times 10^6$  U toutes les 4 heures ou en perfusion continue) pendant 10 à 14 jours. Dans cette situation, la prescription alternative de ceftriaxone à la posologie de 2 g/j IV pendant la même durée est souvent effectuée, compte tenu de sa simplicité d'utilisation.

## Infections gonococciques

Plus d'un tiers des patients consultant pour une urétrite gonococcique sont infectés par le VIH. On insiste sur la recherche systématique, dans le contexte de rapports bucco-génitaux 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 ou d'allergie aux  $\beta$ -lactamines et sous contrôle bactériologique, du fait du taux élevé (près de 30 p. 100) de souches de gonocoque résistantes. On associe systématiquement un traitement anti-*Chlamydia* au traitement de la gonococcie.

## Lymphogranulome vénérien ou maladie de Nicolas-Favre

On observe des petits foyers d'anorectite à *Chlamydia trachomatis* de sérovar L1, L2 ou L3 depuis 2002 chez des sujets homosexuels ; près de 50 p. 100 sont infectés par le VIH. Les signes digestifs sont souvent au premier plan et trompeurs (ténésmes, diarrhées glaireuses, écoulement mucopurulent), plus rarement adénopathie inguinocroturale inflammatoire. L'examen anoscopique retrouve une muqueuse inflammatoire et des ulcérations multiples. Le diagnostic repose sur la PCR *Chlamydia* pratiquée sur un prélèvement d'écoulement purulent ou sur une ulcération ; le typage des sérovats est réalisé par séquençage ou RFLP. Seuls les sérovats L1, L2 et L3 sont associés à la maladie de Nicolas-Favre. La sérologie *Chlamydia trachomatis* montre des titres élevés. Le traitement repose sur la doxycycline 200 mg/j pendant 21 jours.

## Infections à *Chlamydia*

Bien qu'elles ne soient pas particulièrement fréquentes ou de présentation particulière chez les sujets séropositifs, 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.

## 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 :

- renforcer les messages de prévention ;
- 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 sont une cause fréquente de morbidité chez les patients infectés par le VIH, avec une incidence beaucoup plus élevée que dans la population générale [86]. Elles sont volontiers récidivantes. Les pneumopathies bactériennes récidivantes constituent d'ailleurs 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 [86]. Ces infections sont souvent sévères, pouvant se compliquer d'une détresse respiratoire aiguë, de bactériémies voire de méningites.

Une étude américaine a permis d'identifier comme principaux facteurs de risque l'âge supérieur à 65 ans, le fait d'être Afro-Américains, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou un taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 500/mm<sup>3</sup> [87]. Les patients peuvent cependant développer des infections à pneumocoques sévères malgré un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>.

Chez les sujets recevant un traitement antirétroviral actif, 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 [88].

*H. influenzae* (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les germes des pneumopathies atypiques sont plus rarement rencontrés (*L. pneumophila*, *Mycoplasma 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 les principaux germes responsables, en particulier le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*. Les recommandations émanant de la conférence de consensus récente sur le traitement des infections respiratoires basses sont applicables aux patients infectés par le VIH et amènent à proposer en première intention un traitement par la ceftriaxone ou l'amoxicilline-acide clavulanique [89]. L'association à un macrolide peut s'envisager en cas de pneumopathie sévère pour couvrir une légionellose (dont le traitement de référence est l'association érythromycine/rifampicine). L'utilisation des fluoroquinolones doit être mûrement réfléchie, compte tenu du risque d'abâtardir sans la traiter une tuberculose pulmonaire. Une réévaluation à 48-72 heures permettra de cibler l'antibiothérapie sur le germe en cause.

### Prévention

Plusieurs moyens sont envisageables :

- le meilleur moyen de prévenir les récurrences est d'instaurer un traitement antirétroviral actif ;
- l'arrêt du tabagisme doit être activement encouragé ;
- la vaccination antipneumococcique est recommandée (voir Chapitre 5) ;
- la vaccination antigrippale est recommandée principalement pour prévenir une surinfection bactérienne en période de grippe ;
- l'efficacité préventive du cotrimoxazole ou des macrolides (clarithromycine quotidienne ou azithromycine hebdomadaire) vis-à-vis des infections bactériennes a été indirectement démontrée dans des études de prophylaxie. Cependant, l'utilisation large de ces médicaments augmente le risque d'acquisition de souches résistantes aux antibiotiques. De ce fait, ces molécules ne doivent pas être prescrites pour la prophylaxie des infections respiratoires à pyogènes, mais seulement dans leurs indications respectives en prophylaxie des infections opportunistes.

## Infections digestives [90-92]

Ces infections sont essentiellement dues aux salmonelles (principalement non typhiques) et au *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 [90]. 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*.

### *Prévention 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 [91]. 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) et de les 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 en prophylaxie des gastro-entérites à salmonelles ; cependant, il ne doit pas être utilisé dans cette indication en raison de sa toxicité et du risque d'émergence d'une résistance.

### *Prévention de l'exposition*

Le risque d'infections bactériennes à transmission orofécale est élevé chez les personnes voyageant dans les pays en voie de développement. Des conseils d'hygiène doivent être prodigués aux patients avant leur voyage (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 multithérapies, *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 [92]. Sa prise en charge n'est pas différente de celle pratiquée chez les patients non infectés par le VIH.

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

Le taux de colonisation par un staphylocoque doré résistant à la méthicilline atteint 6 p. 100 des patients ambulatoires dans une étude récente [93]. Le risque d'acquérir une infection sévère à staphylocoque doré résistant à la méthicilline est lié au fait d'avoir

été exposé à des  $\beta$ -lactamines, aux antécédents d'hospitalisations multiples, mais aussi à un taux bas de CD4 [94]. Cependant, la résistance en elle-même ne constitue pas un facteur pronostique péjoratif chez ces patients.

### **Bartonelloses**

La prévalence des infections à *Bartonella* est probablement sous-estimée [95] chez les patients ayant une fièvre prolongée à un stade d'immunodépression avancée. 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 liée à *B. henselæ*, des tableaux plus polymorphes peuvent se voir et en particulier des fièvres prolongées avec ou sans point d'appel (tel qu'une adénopathie, des lésions cutanées, des hépatites). Ces infections surviennent en général à un stade d'immunodépression avancée ( $CD4 < 50/mm^3$ ). Le diagnostic repose sur la culture (hémoculture ou culture de tissu), l'histologie, la PCR ADN dans le sang ou sur les tissus, et la sérologie. Leur recherche est très utile car ces infections sont simples à traiter par des antibiotiques 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 ( $CD4 < 100/mm^3$ ). Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, des localisations cutanées ou au niveau des tissus mous sont décrites, ainsi que des atteintes disséminées. Malgré une bonne sensibilité in vitro à de nombreux antibiotiques (principalement cotrimoxazole, mais aussi imipénème, amikacine, amoxicilline-acide clavulanique et céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération), son traitement doit être prolongé plusieurs mois ; sa mortalité reste élevée avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement [96]. 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, imipénème, rifampicine, quinolones).

## **INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES À HPV**

Compte tenu de la fréquence élevée des néoplasies intra-épithéliales (CIN) liées à l'infection par les papillomavirus humains (HPV) chez les femmes séropositives pour le VIH [97], il est recommandé de pratiquer un frottis cervical de dépistage à la découverte de la séropositivité, puis tous les ans. Le frottis ayant la même valeur diagnostique chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives [98], il n'y a pas lieu de proposer de colposcopie systématique.

## Conduite diagnostique en cas de frottis anormal

Une colposcopie doit être systématiquement réalisée devant toute anomalie cytologique. La colposcopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit explorer tout le tractus génital. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle est considérée comme insuffisante.

Lorsque le frottis montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASCUS), une recherche des HPV oncogènes par prélèvement cervical peut être proposée avant la colposcopie. Si la recherche est négative, on proposera un nouveau frottis à six mois. Si elle est positive, on réalisera une colposcopie car le risque de lésion est alors deux fois plus élevé [99].

## Conduite thérapeutique devant une lésion histologique du col utérin

La conduite dépend du grade de la lésion [100] :

- lésions histologiques malpighiennes de bas grade (CIN 1) : surveillance à type de frottis et colposcopie tous les 6 mois avec biopsie éventuelle. Un traitement par conisation doit être proposé en cas d'aggravation vers une lésion plus sévère ;
- lésions histologiques malpighiennes de haut grade (CIN 2 et 3) : les lésions CIN 2 et 3 doivent toujours être traitées. Les méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri) sont indiquées.

## Modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN doivent tenir compte de la fréquence élevée des récurrences (supérieure à 50 p. 100) chez les femmes séropositives [101]. Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois (frottis cervical plus colposcopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 6 mois. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie dépendra de leur sévérité et de leur situation sur le col (nouvelle conisation, hystérectomie).

L'hystérectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes, etc.) ou de récurrence après conisation. Après hystérectomie, la surveillance comporte des frottis vaginaux réguliers du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau [102].

## Indications thérapeutiques et modalités de surveillance post-thérapeutique des carcinomes du col utérin

Dans un carcinome malpighien micro-invasif du col dont l'invasion est inférieure ou égale à 3 mm sans embole lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est une modalité thérapeutique suffisante [100]. En présence d'embolies lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire.

Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes non infectées par le VIH : traitement chirurgical, éventuellement associé à une radiothérapie en fonction du stade de la tumeur.

À côté des lésions du tractus génital, des *lésions du canal anal* également liées à l'infection à HPV ont été décrites chez les femmes. Elles sont plus fréquentes en cas de lésions cervicales [103].

### *Vaccin anti-HPV*

Les résultats préliminaires de vaccination anti-HPV thérapeutique chez des femmes présentant une maladie du col à HPV en dehors de tout contexte d'immunodépression sont plutôt décevants, mais une évaluation chez les immunodéprimées reste d'intérêt. Les vaccins préventifs contre l'infection HPV prochainement disponibles [104, 105] ne devraient pas avoir d'indication chez les adultes, compte tenu de l'acquisition de l'infection HPV dès les premiers rapports sexuels ; l'épidémiologie globale de la pathologie HPV ne pourra être modifiée que par une vaccination préconisée à l'adolescence.

## INFECTIONS ANALES À HPV

L'infection à papillomavirus (HPV) oncogène au niveau du canal anal peut induire des dysplasies de la muqueuse anale. Ces lésions sont précurseurs de la survenue du cancer anal.

De nombreuses études menées avant l'ère des trithérapies ont mis en évidence une prévalence et une incidence élevées d'infection à HPV et de dysplasies du canal anal, surtout chez les homosexuels infectés par le VIH, mais aussi à un moindre degré parmi les autres groupes de transmission du VIH et chez les femmes [106-108]. Plusieurs études épidémiologiques menées avant l'ère des trithérapies ont confirmé l'augmentation de l'incidence du cancer du canal anal au cours de l'infection par le VIH [109].

L'impact de la restauration immunitaire sous trithérapie sur la prévalence des dysplasies anales est encore mal connu. Les premières études disponibles suggèrent que la restauration immunitaire ne s'accompagne pas d'une réduction de la prévalence de l'infection à HPV et des dysplasies anales [110, 111]. Plusieurs études récemment publiées suggèrent qu'il existe même une augmentation de l'incidence du cancer du canal anal chez les patients infectés par le VIH malgré l'introduction des trithérapies antirétrovirales [112]. L'analyse préliminaire de la cohorte française FHDH va dans le même sens.

L'ensemble de ces données apporte des arguments forts pour proposer un dépistage aux hommes ayant des pratiques de rapports sexuels anaux réceptifs, car il s'agit de loin de la population la plus à risque. De plus, un dépistage est recommandé chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux. La réalisation de ce dépistage nécessite une mobilisation conjointe des services hospitaliers prenant en charge les patients infectés par le VIH, des proctologues et des anatomopathologistes. Le dépistage des lésions dysplasiques anales peut être réalisé par cytologie et/ou biopsie de lésions visibles.

La sensibilité et la spécificité du dépistage cytologique du canal anal sont équivalentes à celles observées dans le dépistage cytologique des lésions cervicales chez la femme. Selon les études, la sensibilité varie de 81 à 91 p. 100 et la spécificité de 38 à 63 p. 100 [113]. La référence reste l'histologie, qui doit être systématiquement pratiquée en cas de cytologie anormale.

En première intention, une surveillance par cytologie annuelle est indiquée. Le frottis peut être réalisé par tout praticien exercé qui réalisera un écouvillonnage circonférentiel à 3-4 cm de la marge anale, en insistant sur les quatre points cardinaux (écouvillon dacron plutôt que coton).

En cas de cytologie anormale, une anoscopie idéalement à « haute résolution » sous colposcope devra être effectuée pour visualiser les lésions et permettre la réalisation d'une biopsie. Une surveillance rapprochée semestrielle est alors nécessaire.

Les modalités des traitements locaux des dysplasies ne sont pas encore bien codifiées. La stratégie de prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité des lésions (dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade, carcinome in situ), de l'étendue des lésions et de leur

topographie intracanalalaire ou externe. Le traitement selon les cas peut reposer sur la cryothérapie, l'électrocoagulation, le laser, la chirurgie, la podophylline ou l'imiquimod. Aucune de ces stratégies n'a démontré sa supériorité par rapport aux autres.

Le cancer invasif de l'anus est accessible à un traitement associant chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie, et son pronostic est d'autant meilleur qu'il est traité précocement avant l'apparition de métastases ganglionnaires.

## MALADIE DE KAPOSÍ

Le diagnostic de la maladie de Kaposi (MK) est clinique et/ou histologique. Ni la sérologie ni la PCR HHV-8 ne sont recommandées dans le diagnostic ou le suivi thérapeutique. Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement anti-VIH constitue le traitement de fond de la MK avec, à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des malades [114]. Cette réponse peut être longue à obtenir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir [115, 116], dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire, peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute MK dans les trois premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral.

Dans les MK cutanées gênantes, l'adjonction de thérapeutiques locales peut être discutée : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 ml/0,5 cm<sup>2</sup> d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine [Velbé<sup>®</sup>] ou bléomycine ou acide rétinoïque gel topique [Panretin<sup>®</sup>]), radiothérapie [117]. Dans cette situation, la place d'une chimiothérapie systémique courte (2 à 3 mois) par bléomycine ou doxorubicine liposomale (Caelyx<sup>®</sup>) n'a pas été évaluée, mais la toxicité des molécules devrait limiter leur utilisation. La place de l'interféron  $\alpha$ 2a recombinant, longtemps utilisé dans cette indication, apparaît désormais très restreinte.

Dans le cas de MK évoluées symptomatiques, invalidantes, en présence de lésions viscérales, en particulier pulmonaires, ou devant une poussée contemporaine de reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier parallèlement au traitement antirétroviral une chimiothérapie systémique [117-119]. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomale (Caelyx<sup>®</sup>) administrée à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 à 3 semaines doit être préférée à la classique association adriamycine-vincristine-bléomycine, compte tenu de sa plus grande efficacité et de sa meilleure tolérance, en particulier sur le plan cardiaque [118]. Une molécule voisine, la daunorubicine liposomale (Daunoxome<sup>®</sup>), est administrée à la dose de 40 à 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines.

En cas d'échec sous anthracyclines (environ 50 p. 100 des patients), on peut proposer l'usage des taxanes (Taxol<sup>®</sup>, Taxotère<sup>®</sup>) qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 p. 100 dans cette situation [120]. En Europe, seul le Taxol<sup>®</sup> à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours a l'AMM dans cette indication.

La *coordination de la chimiothérapie* et de la *thérapeutique antirétrovirale* est décrite plus loin.

## MALADIE DE CASTELMAN

La maladie de Castelman est un syndrome lymphoprolifératif rare, associé à HHV-8, dont la présentation clinique est proche de celle des lymphomes (fièvre, adénopathies, hépto-splénomégalie). Sa prise en charge repose sur la chimiothérapie. L'évaluation du rituximab est en cours. En raison du pronostic de cette pathologie, en particulier de son

risque d'évolution vers un lymphome non hodgkinien agressif, sa prise en charge relève de services spécialisés.

## LYMPHOMES

Leur prise en charge doit être réalisée soit dans des centres onco-hématologiques de référence, soit dans des services prenant en charge des patients VIH et ayant une forte expérience des pathologies considérées.

### Lymphomes non hodgkiniens (LNH) systémiques

Ils représentent la première cause de mortalité des patients infectés par le VIH en France [121].

#### *Principes du traitement*

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP (adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> J1, vincristine 1,2 mg/m<sup>2</sup> J1, cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> J1, prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> J1 à J4 tous les 21 jours) ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels le m-Bacod ou surtout l'ACVBP qui est proposé dans des LNH plus sévères (avec score IPI > 1<sup>(1)</sup>) [122-123]. L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être plus large que chez les patients non-VIH. L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab (MabThera<sup>®</sup>), à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients de plus de 60 ans non-VIH. Cette association a été testée chez des sujets VIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085 [124] a montré des résultats très satisfaisants chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200 mm<sup>3</sup> et un score IPI inférieur à 2. En revanche, cette association a donné des résultats insuffisants chez les patients ayant des critères de mauvais pronostic. L'essai nord-américain AMC O10 [125] n'a pas montré de bénéfice à l'adjonction de rituximab, et un surcroît de décès par infections bactériennes a été observé chez des patients ayant moins de 50 CD4/mm<sup>3</sup>.

À ce jour, on peut proposer la stratégie suivante devant un lymphome diffus à grandes cellules B :

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50 mm<sup>3</sup> et un score IPI à 0 ou 1 : six cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50 mm<sup>3</sup> et un score IPI supérieur à 1 : soit ACVBP (l'adjonction de rituximab est en cours d'évaluation dans les lymphomes agressifs de l'adulte non porteur du VIH), soit chimiothérapie suivie d'intensification après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50 mm<sup>3</sup> : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général.

Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies encore plus intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non-VIH (type LMB). Une prophylaxie méningée intrathécale ou systémique est recommandée.

---

(1) Le score IPI est quantifié de 0 à 3, un point étant donné pour chacun des critères suivants : LDH > normale, Karnofsky < 60 p. 100 (ou ECOG 2 à 4), stade d'Ann Arbor III ou IV.

Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe [126-127]. Les risques infectieux sont élevés, mais des secondes rémissions durables ont été observées chez certains patients.

### **Lymphome cérébral primitif**

Depuis l'avènement des multithérapies, les patients atteints de lymphomes cérébraux peuvent bénéficier, si leur état général le permet, de protocoles chimiothérapeutiques comprenant le plus souvent de fortes doses de méthotrexate et de corticoïdes [128]. Dans les autres cas, la radiothérapie cérébrale associée à une corticothérapie, ou des chimiothérapies palliatives sont indiquées.

### **Maladie de Hodgkin**

Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothérapie (de type ABVD) et la radiothérapie pour les tumeurs localisées.

La *coordination de la chimiothérapie* et de la *thérapeutique antirétrovirale* est décrite plus loin.

## **CANCERS NON CLASSANT SIDA**

Les cancers les plus fréquents chez les patients infectés par le VIH sont représentés par la maladie de Hodgkin, les néoplasies des voies respiratoires et, à un moindre degré, le cancer du canal anal, les hépatocarcinomes et les autres cancers [130].

De façon générale et dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été démontré que la prise en charge spécifique d'une néoplasie chez un sujet infecté par le VIH, quelle qu'elle soit, devait différer de celle d'un sujet non infecté.

Toutefois, la prise en compte du statut immunitaire, du traitement antirétroviral et des prophylaxies, de la toxicité combinée des différents médicaments et des interactions médicamenteuses est indispensable.

### **Cancer bronchique**

L'incidence est deux à quatre fois supérieure chez les sujets infectés par le VIH à celle observée dans la population générale, et semble croître depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales (incidence 0,7 pour 1 000 patient-années) [131]. Cependant, aucune étude n'a pu ajuster précisément ce risque sur le tabagisme. Alors que la prévalence est estimée à 51 p. 100 [IC 95 p. 100 : 49-53] dans la cohorte Aquitaine (elle est de 34 p. 100 dans la population générale française) [132], l'étude de Clifford ne trouvait aucun cas de cancer des voies aériennes chez les non-fumeurs [133]. Des études épidémiologiques à large échelle devraient permettre d'établir si le risque accru de cancer pulmonaire des sujets infectés par le VIH est uniquement lié une prévalence élevée du tabagisme ou si d'autres facteurs (viraux, immunologiques et thérapeutiques) sont associés. La présentation clinique est habituellement avancée et le pronostic moins bon que dans la population générale [134]. Certaines caractéristiques clinicopathologiques (prévalence des adénocarcinomes et progression rapide de la maladie) plaideraient pour un rôle propre de l'immunodépression. Sur le plan thérapeutique, aucune étude n'a montré que les patients infectés par le VIH devaient recevoir un traitement différent de celui habituellement recommandé chez les patients non infectés, incluant la chirurgie.

Compte tenu de la fréquence des néoplasies pulmonaires et de leur pronostic très défavorable, les attitudes de prévention et de dépistage précoce doivent être développées. Le sevrage tabagique et le plus souvent un contact avec un centre antitabac doivent être systématiquement proposés aux patients fumeurs, en tenant compte des symptômes dépressifs et des co-dépendances associées. Le bénéfice apporté par la réalisation périodique d'une imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie) chez les sujets fumeurs porteurs du VIH reste à évaluer.

## Hépatocarcinome

L'incidence et la mortalité associées aux hépatocarcinomes sont principalement liées à la prise excessive d'alcool et aux co-infections par les virus des hépatites B et C. De nombreux arguments biologiques et épidémiologiques confortent l'idée d'un rôle facilitant du VIH dans la genèse des hépatocarcinomes, impliquant le maintien d'une immunité la plus élevée possible et donc la mise en place précoce d'un traitement antirétroviral chez les patients co-infectés. Les mesures de prévention de l'hépatocarcinome reposent sur le dépistage sérologique systématique des infections par le VHC et le VHB, leur prise en charge thérapeutique précoce et le sevrage en alcool. Le dépistage de l'hépatocarcinome par la réalisation tous les 4 à 6 mois d'une échographie (complétée d'une IRM hépatique en cas de suspicion d'hépatocarcinome) et d'un dosage de l' $\alpha$ -fœtoprotéine est justifié chez les patients cirrhotiques, qu'ils aient été ou non traités pour leur co-infection. Dans les stades précoces, la résection chirurgicale, la transplantation hépatique ainsi que l'alcoolisation tumorale chez les patients non opérables peuvent être proposées. Dans les stades plus tardifs, la chimio-embolisation pourrait améliorer la survie [135].

## Autres cancers

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de montrer une incidence accrue de tumeurs du système nerveux central, de la lèvre, du rein, de l'œil, de séminomes testiculaires, de leucémies et de mélanomes par rapport à la population générale.

L'excès de risque des leucémies aiguës myéloblastiques pourrait être expliqué par l'augmentation de l'incidence des myélodysplasies au cours de l'infection par le VIH, mais une cause iatrogène n'est pas exclue (chimiothérapie, inhibiteurs nucléosidiques). Des traitements intensifs doivent être envisagés chez ces patients [136].

L'incidence des cancers de la tête et du cou semble également supérieure à celle dans la population générale et serait étroitement liée à l'infection par le virus d'Epstein-Barr [137]. Enfin, le carcinome conjonctival présente une prévalence importante en Afrique subsaharienne et est associé de façon étroite à l'infection par le VIH (risque relatif de 10). Les causes du carcinome conjonctival restent indéterminées à ce jour, mais l'infection à HPV et l'exposition aux radiations UV sont évoquées comme de possibles circonstances favorissantes.

## Prophylaxies des infections opportunistes

L'immunodépression induite par les chimio- et radiothérapies implique la mise en place d'une prophylaxie systématique de la pneumocystose et de la toxoplasmose par cotrimoxazole (1 cp à 400 mg/j), quel que soit le niveau initial des lymphocytes CD4. Au décours du traitement immunodépresseur, la prophylaxie ne sera interrompue qu'après s'être assuré de la stabilité d'un taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> depuis au moins 3 mois.

## CHIMIOTHÉRAPIE ET TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

La responsabilité de l'immunodépression, et potentiellement du VIH lui-même, dans les processus d'oncogenèse doit faire discuter une initiation du traitement antirétroviral chez les patients naïfs ou une optimisation de celui-ci chez les sujets prétraités atteints d'une néoplasie, quel que soit le taux de lymphocytes CD4. En particulier, le contrôle de la réplique virale VIH par les antirétroviraux est associé à une nette amélioration de la survie des patients traités pour un lymphome [138]. Cela justifie le maintien ou l'instauration d'un traitement antirétroviral efficace parallèlement à l'introduction de la chimiothérapie. Ce traitement doit prendre en compte les problèmes de toxicité cumulée (hématotoxicité de la zidovudine, neurotoxicité de la stavudine associée à la vincristine ou à la vinblastine). Néanmoins, l'initiation ou le changement de traitement antirétroviral ne doit pas retarder le traitement spécifique par chimiothérapie ou radiothérapie de la néoplasie. En particulier, en cas de difficultés digestives (vomissements chimio-induits, mucites), il est préférable de privilégier la chimiothérapie quitte à arrêter transitoirement le traitement antirétroviral.

En cas de suspension thérapeutique, les précautions habituelles concernant les INNTI (arrêt décalé) devront être adoptées et, si l'arrêt est programmé, les associations thérapeutiques dépourvues de cette classe thérapeutique seront privilégiées. Le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques doit être systématiquement évoqué et pourrait diminuer la morbidité chez ces patients.

La fonction rénale, en raison du risque d'acidose lactique, doit faire l'objet d'une surveillance régulière, en particulier en cas d'administration de produits néphrotoxiques (sels de platine, fluoro-uracile), et le traitement antirétroviral peut justifier une adaptation en fonction de la clairance de la créatinine.

Une attention particulière doit être apportée aux patients ayant été ou étant porteurs d'une hépatite B répliquante (Ag HBs+/ADN VHB+). Chez ces patients, un traitement par 3TC, FTC et/ou ténofovir doit être systématiquement poursuivi pour éviter une hépatite de réactivation (en particulier avec le rituximab).

### Interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie antitumorale et les antirétroviraux (Tableau 13-III)

Les interactions sont à craindre lorsqu'il existe une voie métabolique commune entre les agents cytotoxiques et les IP ou les INNTI (*voir* Tableau 13-III). Ainsi l'inhibition du cytochrome P450 3A par les IP/r peut-elle conduire à un surdosage chimiothérapeutique et à une augmentation du risque de toxicité. À l'inverse, l'induction enzymatique non spécifique de la majorité des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments par les INNTI et certains IP tels que le nelfinavir, le ritonavir, le tipranavir et l'amprénavir (fosamprénavir) peut amener une diminution des concentrations des cytotoxiques et être responsable d'un traitement antitumoral sous-optimal (*voir* Chapitre 10). Le dosage plasmatique des chimiothérapies n'étant pas réalisé en pratique courante, une modification du traitement antirétroviral, voire une suspension transitoire de celui-ci est parfois nécessaire en cas de suspicion d'interaction.

Les interactions entre les antirétroviraux et le méthotrexate, le fluoro-uracile ou les dérivés des sels de platine sont en revanche peu probables, compte tenu de l'élimination par voie rénale sous forme inchangée de ces derniers médicaments.

L'impact des chimiothérapies sur la pharmacocinétique des IP et des INNTI, possiblement médié par la glycoprotéine P (Pgp), n'a pas été évalué.

De façon générale, lorsqu'une chimiothérapie est envisagée, et sous réserve des données de résistance du VIH aux traitements, la prescription d'une association de deux INTI dépourvus de toxicité hématologique ou d'un INTI et du ténofovir associés à un IP non potentialisé par le ritonavir peut être discutée au cas par cas.

**Tableau 13-III** Effet des antirétroviraux sur le métabolisme des médicaments antinéoplasiques (d'après Antoniou T, Tseng AL [139])

Médicaments antinéoplasiques	Voie d'élimination principale	Effet des antirétroviraux sur les concentrations des chimiothérapies associées
<b>Antinéoplasiques cytotoxiques</b>		
<p><i>Taxanes</i> Docétaxel (Taxotere®) Paclitaxel (Taxol®)</p> <p><i>Alcaloïdes de la pervenche</i> Vincristine (Oncovin®) Vinblastine (Velbé®) Vinorelbine (Navelbine®) Vindésine (Eldisine®) Étoposide, VP16 (Vépéside®) Irinotécan (Camppto®) Ifosfamide (Holoxan®) Erlotinib (Tarceva®) Thiotépa Tamoxifène (Novaldex®) Exémestane (Aromasine®)</p> <p><i>Corticostéroïdes</i> Prednisolone (Solupred®) Méthylprednisolone (Solu-Médrol®) Dexaméthasone</p>	Métabolisme par CYP3A	<p><i>IP associé au ritonavir</i> <sup>(1)</sup> : inhibition importante du métabolisme et augmentation des concentrations des cytotoxiques Surveiller la tolérance, voire diminution de posologie</p> <p><i>IP sans ritonavir</i> : augmentation modérée des concentrations des cytotoxiques Surveillance de la tolérance</p> <p><i>INNTI</i> : diminution modérée des concentrations des cytotoxiques Conséquences cliniques non évaluées</p>
Cyclophosphamide (Endoxan®) Dacarbazine (Déticène®)	Autres CYP	<i>INNTI et certains IP (tels que nelfinavir, ritonavir</i> <sup>(2)</sup> ) : diminution modérée des concentrations des cytotoxiques Conséquences cliniques non évaluées
Melphalan (Alkéran®) Doxorubicine (Adriamycine®) Mitomycine (Amétycine®) Mitoxantrone (Novantrone®) Bléomycine (Bléomycine®)	Autres (conjugaison, etc.)	
Méthotrexate Fluoro-uracile (Fluorouracile® et per os) Capécitabine® Cisplatine Carboplatine	Voie rénale sous forme inchangée	Interactions peu probables
<b>Anticorps monoclonaux antinéoplasiques</b>		
Rituximab (Mabthera®) Alemtuzumab (MabCampath®) Cétuximab (Erbix®) Trastuzumab (Herceptin®) Bévacizumab (Avastin®)	Dégradation peptidique	Interactions peu probables

(1) L'importance de l'inhibition peut varier en fonction des IP associés au ritonavir.

(2) L'effet inducteur potentiel du ritonavir faible dose et des associations fosamprenavir ou tipranavir avec ritonavir est mal évalué.

### **Points forts**

- Il est impératif de prescrire une prophylaxie de la pneumocystose (voire de la toxoplasmose) chez les patients ayant moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> (ou < 15 p. 100) (A1).
- Il faut suspecter un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) devant des manifestations cliniques atypiques survenant au décours de l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés (AII).
- La prévention de l'IRIS passe par le dépistage d'une infection opportuniste latente chez les patients fortement immunodéprimés. Le respect d'un délai de quelques semaines entre le traitement des infections opportunistes à plus fort risque d'IRIS et le début des antirétroviraux est souvent justifié (BIII).
- La mise en route d'un traitement antituberculeux ou antifongique impose de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux (AII).
- Un dysfonctionnement cognitif doit être recherché, non seulement dans les situations avec trouble manifeste, mais aussi en cas de plaintes mnésiques, de difficultés d'organisation dans la vie quotidienne, en cas d'échec inexpliqué d'une première ligne de traitement antirétroviral et chez les patients de plus de 50 ans (BIII).
- Chez les patients sans déficit immunitaire majeur, la prise en charge des néoplasies doit être similaire à celle d'un sujet non infecté par le VIH (BIII). Elle impose toutefois de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, de la toxicité combinée des différents médicaments associés et de la prophylaxie de la pneumocystose (et de la toxoplasmose) (BII).
- La fréquence des néoplasies pulmonaires et ORL chez les sujets séropositifs justifie de lutter globalement contre le tabagisme et de proposer aux patients fumeurs un sevrage tabagique, le plus souvent en relation avec un centre antitabac (BIII).

### **Le groupe d'experts recommande d'intégrer de manière plus systématique le dépistage des cancers, notamment de pratiquer (A) :**

- un frottis cervical annuel pour le dépistage des dysplasies chez les femmes séropositives. Une colposcopie doit être réalisée devant toute anomalie cytologique ;
- un frottis anal chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux. Une anoscopie doit être réalisée devant toute anomalie cytologique ;
- un dépistage pluri-annuel de l'hépatocarcinome chez les patients cirrhotiques et co-infectés par les virus des hépatites.

## **BIBLIOGRAPHIE**

### *Pneumocystose et toxoplasmose*

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. BERTSCHY S, OPRAVIL M, TELENTI A et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Toxoplasma* encephalitis may be not safe despite sustained response to antiretroviral combination therapy. CROI, 2002, Washington, abstract 633.

### *Tuberculose*

6. 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.
7. DHEDA K, LAMPE FC, JOHNSON MA et al. Outcome of HIV associated tuberculosis in the era of HAART. *J Infect Dis*, 2004, 190 : 1670-1676.
8. 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.
9. PATEL A, PATEL K, PATEL J et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are co-infected with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37 : 1, 1166-1169.
10. 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.

### *Infections à Mycobacterium avium*

11. 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.
12. 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 : 1234-143.
13. 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.
14. 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.
15. 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*

16. STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : the HPMPIC Peripheral Cytomegalovirus Retinitis Trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, 126 : 264-274.
17. 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.
18. LALERAZI J, LINDLEY J, WALMSLEY S et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immun Def Syndr*, 2002, 30 : 392-400.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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*

24. SAAG MS, GRAYBILL RJ, LARSEN RA et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis, 2000, 30 : 710-719.
25. DROMER F, LORTHOLARY O. Infection à *Cryptococcus neoformans*. Encycl Méd Chir (Paris), Maladies infectieuses, 2004.
26. DANNAOUI E, ABDUL M et al. Results from various antifungal susceptibility testing methods do not predict early outcome during cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother, 2006, in press.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. VIBHAGOO A, SUNGGANUPARPH S, MOOTSIKAPUN 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.
31. 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.
32. LORTHOLARY O, DROZ C, SITBON K et al. Long-term outcome of HIV-associated cryptococcosis at the time of HAART. Results of the multicenter cohort cryptostop. ICAAC, 2003, Chicago, abstract M-1752.

### *Infections à Candida*

33. 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.
34. 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.
35. PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis, 2004, 38 : 161-189.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

### *Leishmaniose viscérale*

39. DAVIDSON R N, DI MARTINO L, GRADONI L et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome®) in mediterranean visceral leishmaniasis : a multicenter trial. Q J Med, 1994, 84 : 75-81.
40. DEDET JP. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. Encycl Méd Chir (Paris), Maladies infectieuses, 2001, 8-506-A-10.
41. PEARSON RD, DE QUEIROZ SOUSA A, SELMA M et al. Leishmania species : visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. In : GL Mandell, J Bennet, R Dolin. Mandell, Douglas and

Bennet's principles and practice of infectious diseases, vol. 2, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000 : 2831-2844.

42. 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.
43. 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.
44. 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.

### *Parasitoses intestinales*

45. CARR A, MARRIOTT D, FIELD A et al. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet*, 1998, *351* : 256-260.
46. DOUMBO O, ROSSIGNOL JF, PICHARD E et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, *56* : 637-639.
47. AMADI B, MWIWA M, MUSUKU J et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, *360* : 1375-1380.
48. CACOPARDO B, PATAMIA I, BONACCORSO V et al. Synergic effect of albendazole plus metronidazole association in the treatment of metronidazole-resistant giardiasis. *Clin Ter*, 1995, *146* : 761-767.
49. 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 patient. *Ann Intern Med*, 2000, *132* : 885-888.
50. 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.
51. MOLINA J M, 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.

### *Infections à herpes simplex*

52. 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.

### *Infections à virus varicelle-zona*

53. BALFOUR HH, BENSON C, BRAUN J et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immun Defic Syndr*, 1994, *7* : 254-260.
54. 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.

### *Leuco-encéphalite multifocale progressive*

55. GASNAULT J, TAOUFIK Y. Données récentes sur la leucoencéphalite multifocale progressive. *Rev Neurol (Paris)*, 2006, *162* : 43-56
56. 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.
57. DE LUCA A, PEZZOTTI P, GASNAULT J et al. Metaanalysis of zidovudine in AIDS- progressive multifocal leukoencephalopathy on HAART : survival and neurological outcome. *CROI*, Boston, 2005, abstract 404.
58. GASNAULT J, TAOUFIK Y, GOJJARD C et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol*, 1999, *5* : 421-429.
59. 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.

60. 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.
61. DU PASQUIER RA, KORALNIK I. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy : harmful or beneficial. *J NeuroViro*, 2003, 9 (Suppl. 1) : S25-S31.

### *Troubles cognitifs associés au VIH*

62. McARTHUR JC, HAUGHEY N, GARTNER S et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia : an evolving disease. *J Neurovirol*, 2003, 9 : 205-221.
63. BREW BJ. Evidence of a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*, 2004, 18 (Suppl. 1) : S75-S78.
64. GRANT I, SACKTOR N, McARTHUR J. HIV neurocognitive disorders. In : HE Gendelman, I Grant, IP Everall et al. *The neurology of AIDS*. New York, Oxford University Press, 2005 : 357-373.
65. RYAN EL, MORGELLO S, ISAACS K et al. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology*, 2004, 62 : 957-962.
66. VALCOUR VG, SHIKUMA CM, WATTERS MR et al. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals : prevalence and potential mechanisms. *AIDS*, 2004, 18 (Suppl. 1) : S79-S86.
67. ROBERTSON K, PARSONS T, CHAUHAN S et al. Cognitive function and adherence in individuals receiving ART : how you think changes what you do. CROI, Denver, 2006. abstract 363.
68. STERN Y, McDERMOTT MP, ALBERT S et al. Dana consortium on the therapy of HIV-dementia and related cognitive disorders. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol*, 2001, 58 : 473-479.
69. DUBOIS B, TOUCHON J, PORTET F et al. « Les cinq mots », épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Presse Méd*, 2002, 31 : 1696-1699.
70. DUBOIS B, SLACHEVSKY A, LITVAN I et al. The FAB : a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 2000, 55 : 1621-1626.
71. LETENDRE S, CAPPARELLI E, BEST B et al. Better antiretroviral penetration into the central nervous system is associated with lower CSF viral load. CROI, Denver, 2006, abstract 74.
72. MARRA C, SINHA S, EVANS S et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 and cognitive function in individuals receiving potent antiretroviral therapy. CROI, Denver, 2006, abstract 361.

### *Restauration immunitaire*

73. COONEY EL. Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.*, 2002, 34 : 224-233.
74. SHELBURNE SA, HAMILL RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev*, 2003, 5 : 67-79.
75. SHELBURNE SA, VISNEGARWALA F, DARICOURT J et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, 19 : 399-406.
76. FRENCH MA, PRICE P, STONE SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18 : 1615-1627.
77. BRETON G, DUVAL X, ESTELLAT C et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 : 1709-1712.
78. BREEN R, SMITH CJ, BETTINSON H et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV-co-infection. *Thorax*, 2004, 59 : 704-707.
79. 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.
80. WISLEZ M, BERGOT E, ANTOINE M et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 : 847-851.
81. JENNY-AVITAL ER, ABADI M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 35 : 128-133.

82. LORTHOLARY O, FONTANET A, MEMAIN N et al. French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*, 2005, *19* : 1043-1049.
83. BLANCHE P, GOMBERT B, GINSBURG C et al. HIV combination therapy : immune restitution causing cryptococcal lymphadenitis dramatically improved by anti-inflammatory therapy. *Scand J Infect Dis*, 1998, *30* : 615-616.

### *Infections sexuellement transmissibles*

84. HERIDA M, MICHEL A, GOULET V et al. Épidémiologie des maladies sexuellement transmissibles en France. *Méd Mal Infect*, 2005, *35* : 281-289.
85. NIEUWENHUIS RF, OSSEWAARDE JM, GOTZ 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.

### *Infections bactériennes*

86. CAIFFA WT, GAHAM NM, VLADOH D. Bacterial pneumonia in adult population with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol*, 1993, *138* : 909-922.
87. 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.
88. 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.
89. Conférence de consensus sur le traitement des infections respiratoires basses. *Méd Mal Infect*, 2006, sous presse.
90. NELSON MR, SHANSON DC, HAWKINS DA et al. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Shigella* in HIV-seropositive patients. *AIDS*, 1992, *6*:1495-1498.
91. 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.
92. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*, 2005, *41* : 1621-1627.
93. McDONALD LC, LAUDERDALE TS, LO HJ et al. Colonisation of HIV-infected out patients in Taiwan with methicillin-resistant and methicilline susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J STD AIDS*, 2003, *14* : 473-477.
94. 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. *JAC*, 2002, *50* : 375-382.
95. 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.
96. 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.

### *Infections gynécologiques à HPV*

97. MASSAD LS, RIESTER KA, ANASTOS KM et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999, *21* : 33-41.
98. WRIGHT T, ELLERBROCK T, CHIASSON M et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus : prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*, 1994, *84* : 591-597.
99. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, 2002, *287* : 2120-2129.
100. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2002 : 2-22.
101. HEARD I, POTARD V, FOULOT H et al. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *39* : 412-418.
102. TATE DR, ANDERSON RJ. Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus : a case-control analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, *186* : 880-882.

103. PALEFSKY JM, HOLLY E, RALSTON M. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 383-391.
104. MAO C, KOUTSKY LA, AULT KA et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2006, *107* : 18-27.
105. HARPER DM, FRANCO EL, WHEELER CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006, *367* : 1247-1255.

### *Infections anales à HPV*

106. MELBYE M, SMITH E, WOHLFAHRT J et al. Anal and cervical abnormality in women-prediction by human papillomavirus tests. *Int J Cancer*, 1996, *68* : 559-564.
107. PALEFSKY JM, HOLLY EA, HOGEBOM CJ et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998, *17* : 314-319.
108. PIKETTY C, DARRAGH TM, DA COSTA M et al. High Prevalence of anal HPV infection and anal cancer precursors among HIV-infected individuals in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med*, 2003, *138* : 453-459.
109. FRISCH M, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 2000, *92* : 1500-1510.
110. PIKETTY C, DARRAGH TM, Heard I et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*, 2004, *31* : 96-99.
111. PALEFSKY JM, HOLLY EA, EFIRDC JT et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*, 2005, *19* : 1407-1414.
112. BOWER M, POWLES T, NEWSOM-DAVIS T et al. HIV-associated anal cancer : has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome ? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, *37* : 1563-1565.
113. FOX PA, SEET JE, STEBBING J et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia : a review of cases from an anoscopy. *Clin Sex Transm Infect*, 2005, *81* : 142-146.

### *Maladie de Kaposi*

114. DUPONT C, VASSEUR E, BEAUCHET A et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS*, 2000, *14* : 987-993.
115. DEZUBE BJ. New therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*, 2000, *12* : 445-449.
116. BOWER M, NELSON M, YOUNG AM et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 2005, *23* : 5224-5228.
117. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS*, 2004, *18* : 1737-1740.
118. NORTHFELT DW, DEZUBE BJ, THOMMES JA et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*, 1998, *16* : 2445-2451.
119. GILL PS, WERNZ J, SCADDEN DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1996, *14* : 2353-2364.
120. GILL PS, TULPULE A, ESPINA BM et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1999, *17* : 1876-1883

### *Lymphomes*

121. LEWDEN C, SALMON D, MORLAT P et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy : emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*, 2005, *34* : 121-130.

122. TILLY H, LEPAGE E, COIFFIER B et al. Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma *Blood*, 2003, *102* : 4284-4289.
123. MOUNIER N, SPINA M, GABARRE J et al. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma : final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood*, 2006, in press.
124. BOUE F, GABARRE J, GISSELBRECHT C et al. A phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, in press;
125. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphom : AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood*, 2005, *106* : 1538-1543.
1216. CAMPBELL P, HAND H, GIBSON J et al. Syngenic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol*, 1999, *3* : 795-798.
127. GABARRE J, AZAR N, AUTRAN B et al. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet*, 2000, *355* : 1071-1072.
128. JACOMET C, GIRARD PM, LEBRETTE MG et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non - Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS*, 1997, *11* : 1725-1730.
129. SPINA M, SANDRI S, TIRELLI U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 1999, *11* : 522-526.

### *Cancers non classant SIDA*

130. Bonnet F, Lewden C, May T et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*, 2004, *101* : 317-324.
131. BOWER M, POWLES T, NELSON M et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, *17* : 371-375.
132. BÉNARD A, TESSIER JF, RAMBELOARISOA J et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour : prospects for prevention ? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, *10* : 378-383.
133. CLIFFORD GM, POLESEL J, RICKENBACH et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Nat Cancer Inst*, 2005, *97* : 425-432.
134. TIRELLI U, SPINA M, SANDRI S et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian cooperative group on AIDS and tumors. *Cancer*, 2000, *88* : 563-569.
135. BRUNO R, PUOTI M, FILICE C et al. Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Hepatol*, 2006, *44* : S146-S150.
136. SUTTON L, GUENEL P, TANGUY M. Acute myeloid leukaemia in HIV-infected adults : epidemiology, treatment feasibility and outcome. *Br J Haematol*, 2001, *112* : 900-908.
137. Powles T, Powles J, Nelson M et al. Head and neck cancer in patients with human immunodeficiency virus-1 infection : incidence, outcome and association with Epstein-Barr virus. *J Laryngol Otol*, 2004, *118* : 207-212.

### *Chimiothérapie antitumorale et traitement antirétroviral*

138. BESSON C, GOUBAR A, GABARRE J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*, 2001, *98* : 2339-2344.
139. ANTONIOU T, TSENG AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2005, *44* : 111-145.

## ANNEXE. TROUBLES COGNITIFS ASSOCIÉS AU VIH

### Épreuve des 5 mots

L'épreuve des 5 mots est un test simple et rapide (2 minutes). Elle a été validée pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer.

L'épreuve consiste à faire apprendre au patient une liste de 5 mots et à en étudier la restitution. Elle comporte deux temps. Le premier consiste à étudier l'apprentissage de la liste. Il s'agit de s'assurer que l'information (la liste des 5 mots) a bien été mémorisée par le patient. Après une épreuve interférente permettant de détourner l'attention du patient pendant un temps suffisant, l'étape de rappel différé consiste en l'étude de la mémorisation proprement dite ; *le score doit être normalement égal à 5* (une amélioration nette du score par l'indiciage est habituellement observée en cas d'atteinte sous-corticale).

Consignes
<p><i>1. Montrer la liste</i> Faire lire la liste au patient : « Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de la retenir, je vous la redemanderai tout à l'heure. »</p> <p>Musée Limonade Sauterelle Passoire Camion</p>
<p><i>2. Interroger le patient</i> « Pouvez-vous me dire en regardant la liste, quel est le nom de la boisson, l'ustensile de cuisine, le véhicule, le bâtiment, l'insecte ? »</p>
<p><i>3. Retourner la liste et interroger à nouveau le patient</i> « Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ? »</p>
<p><i>4. Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci, demander :</i> « Quel était le nom de..... », en fournissant l'indice correspondant</p>
<p><i>5. Compter le nombre de bonnes réponses = score d'apprentissage</i> Si score = 5, l'enregistrement a été effectif, passer à l'étape 6 Si score &lt; 5, remontrer la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés, puis retourner la liste et demander au patient les mots non rappelés en réponse à leurs indices. Le but est de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots</p>
<p><i>6. Poursuivre la consultation médicale et faire d'autres tests</i> Le but est de détourner l'attention du patient pendant 3 à 5 minutes, par exemple, en explorant ses capacités visuo-constructives ou son orientation temporo-spatiale</p>
<p><i>7. Interroger à nouveau le patient</i> « Pouvez-vous me donner les 5 mots ? » Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci demander : « Quel était le nom de..... », en fournissant l'indice correspondant</p>
<p><i>8. Compter le nombre de bonnes réponses = score de rappel différé</i></p>

## Batterie rapide d'efficiences frontale (BREF) (Dubois et al., 2000)

### Objectif de l'outil et description

Cette échelle est destinée à permettre une évaluation rapide des fonctions exécutives au lit du patient. Elle comprend les items suivants : similitudes, évocation lexicale, séquences motrices, consignes conflictuelles, *go-no go*, recherche du comportement de préhension.

### Cotation

Chaque item est noté de 0 à 3, permettant un score total de 0 à 18. Pour des sujets ayant été scolarisés au moins jusqu'au niveau du collège, un score inférieur à 16 peut être considéré comme pathologique ; le *cut-off* est inférieur à 15 pour des patients de niveau inférieur.

Test	Cotation
<p><b>1. Similitudes (conceptualisation)</b> « En quoi se ressemblent : une banane et une orange ; une table et une chaise ; une tulipe, une rose et une marguerite ? » Si le patient donne une réponse complètement incorrecte (il dit par exemple : « ceux-ci n'ont rien en commun ») ou en partie incorrecte (« les deux ont une écorce »), aidez-le en disant : « la banane et aussi l'orange sont un fruit » N'attribuez cependant aucun point pour la réponse. N'aidez pas avec les items suivants</p>	Nombre de réponses correctes : <input type="text"/>
<p><b>2. Fluence verbale (flexibilité mentale)</b> « Dites-moi autant de mots que possible qui commencent par la lettre s, sauf des prénoms ou des noms propres » Donnez 1 minute de temps pour l'épreuve Si le patient n'a pas répondu au bout de 5 secondes, dites : « par exemple, serpent » Si le patient ne répond pas pendant 10 secondes, faites-lui une autre suggestion et dites : « n'importe quel mot qui commence par la lettre s »</p>	0 = moins de 3 mots 1 = 3 à 5 mots 2 = 6 à 9 mots
<p><b>3. Séquence motrice de Luria (programmation)</b> « Regardez exactement ce que je fais » L'examineur est assis devant le patient et il effectue seul trois fois la séquence « Poing-bord de main-paume » de la main gauche « Faites la même chose de la main droite, d'abord avec moi puis tout seul » L'examineur effectue la série avec le patient trois fois et dit ensuite : « maintenant faites le tout seul »</p>	0 = ne peut pas effectuer 3 séquences consécutives correctement, même avec l'aide de l'examineur 1 = échoue seul, mais peut effectuer 3 séquences correctes à l'aide de l'examineur 2 = peut effectuer seul au moins 3 séquences consécutives correctement 3 = peut effectuer seul 6 séquences consécutives correctement

suite du tableau page suivante ►

Test	Cotation
<p>4. <i>Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence)</i>            « Tapez deux fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1            « Tapez une fois quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2            L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = tape au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur            1 = plus de 2 erreurs            2 = 1 ou 2 erreurs            3 = aucune erreur            9 = refusé/abandonné</p>
<p>4. <i>Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence)</i>            « Tapez deux fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1            « Tapez une fois quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2            L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = tape au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur            1 = plus de 2 erreurs            2 = 1 ou 2 erreurs            3 = aucune erreur            9 = refusé/abandonné</p>
<p>5. <i>Go/no go (inhibition de comportement)</i>            « Tapez une fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1            « Ne tapez pas quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2            L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = frappe au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur            1 = plus de 2 erreurs            2 = 1 ou 2 erreurs            3 = aucune erreur</p>
<p>6. <i>Comportement d'utilisation (autonomie environnementale)</i>            L'examinateur est assis devant le patient. Le patient met ses mains sur ses genoux en plaçant ses paumes en haut. Sans rien dire et sans regarder le patient, l'examinateur place ses mains à la proximité de celles du patient et touche les paumes des deux mains du patient pour voir s'il saisit sa main            Si le patient prend sa main, l'examinateur essaye de nouveau après avoir dit : « Ne me prenez pas les mains cette fois-ci »</p>	<p>3 = ne prend pas la main de l'examinateur            2 = hésite et demande ce qu'elle/il doit faire            1 = prend la main de l'examinateur sans hésiter            0 = prend la main de l'examinateur bien qu'on lui ait dit de ne pas prendre la main</p>
	<p><b>Total de la BREF :</b> <input type="text"/></p>