

# Traitement et prévention des infections opportunistes les plus importantes associées au virus HIV

H. Furrer

## Les infections opportunistes dans l'évolution normale d'une infection HIV

L'infection HIV conduit pour la grande majorité des personnes séropositives non-traitées à une déficience immunitaire croissante. Les infections opportunistes (IO) apparaissent en présence d'un système immunitaire affaibli et déterminent de manière essentielle la morbidité et la mortalité des personnes souffrant d'une infection HIV. En ce qui concerne ces infections opportunistes, il ne s'agit pas, dans la plupart des cas, d'infections nouvelles, mais de réactivations d'infections latentes déjà présentes. Plus l'infection HIV progresse, et moins le système immunitaire est en mesure de tenir en échec ces «infections latentes». Ainsi, une rétinite due au cytomégalovirus n'intervient pratiquement que chez des patients présentant une sérologie au CMV positive, et une toxoplasmose cérébrale apparaît uniquement en présence d'IgG prouvée contre *T. gondii*.

Selon la virulence de l'agent pathogène correspondant, les IO correspondantes peuvent apparaître plus ou moins tôt ou plus ou moins tard dans le déroulement de la maladie. Les lymphocytes positifs CD4 dans la circulation sanguine ont fait leurs preuves en tant que mar-

queurs de la déficience immunitaire associée à une infection HIV. La connaissance de cette valeur permet une évaluation des IO pour lesquelles chaque patient individuel présente un risque [1, 2] (Tab. 1). Une prophylaxie médicamenteuse est indiquée pour certaines IO fréquentes en cas de valeurs CD4 faibles. Après le traitement de l'IO, une thérapie d'entretien (prophylaxie secondaire) est nécessaire pour la plupart des maladies, dans la mesure où de nombreuses récurrences sont observées en cas d'absence de cette thérapie. Avant l'introduction de thérapies antirétrovirales efficaces, les prophylaxies primaires et secondaires devaient être suivies une vie durant, parce que la déficience immunitaire va en augmentant dans le cadre de l'évolution naturelle de l'infection HIV et que le risque de développer une IO est en constante augmentation.

## Thérapie antirétrovirale en association et infections opportunistes

La thérapie antirétrovirale en association (TAA) conduit chez la plupart des personnes séropositives à une inhibition de la replication du virus et à une augmentation des lymphocytes CD4. La modification de ces valeurs de laboratoire reflète une amélioration des fonctions de défense de l'organisme et est en conséquence associée à un net recul de l'incidence des IO et de la mortalité (Fig. 1). L'incidence de certaines IO demeure élevée pendant un laps de temps pouvant aller jusqu'à environ neuf mois après le début de la TAA (cytomégalovirus, maladies mycobactériennes), alors qu'elle diminue déjà de manière nette au cours des trois premiers mois de traitement pour la plupart des autres IO [5]. L'augmentation des lymphocytes CD4 est en étroite corrélation avec le recul du risque d'IO (Fig. 2) [5]. La TAA constitue ainsi la prophylaxie la plus efficace contre les IO. La survie s'est nettement améliorée après une infection définissant le SIDA depuis l'introduction de la TAA (Fig. 3).

Etant donnée la possibilité nouvelle d'un traitement efficace de l'infection HIV, les lignes di-

Swiss HIV Cohort Study  
Ce travail a été soutenu par le  
Fonds national Suisse  
(Grant 3345-062041).

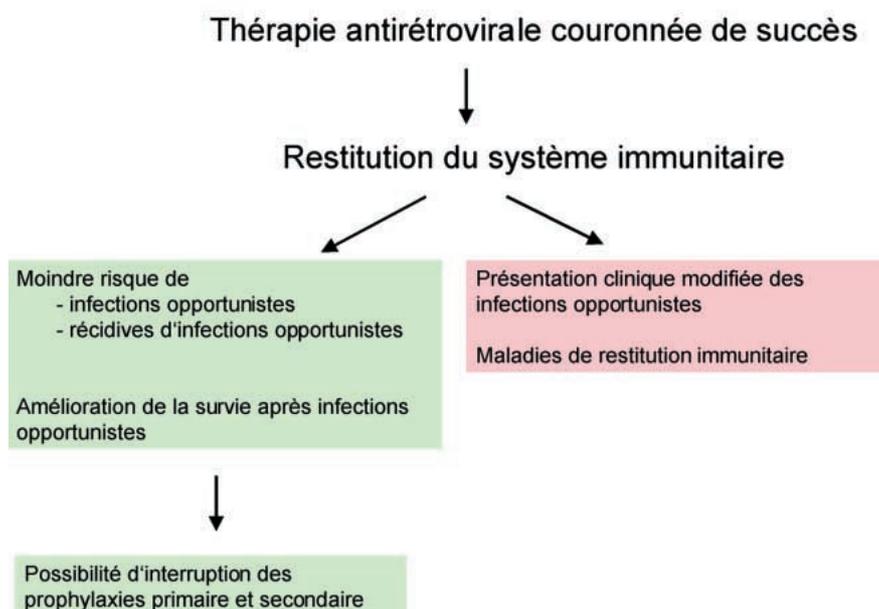
Korrespondenzadresse:  
Hansjakob Furrer  
Ambulatorium für Infektions-  
krankheiten  
Inselspital PKT2 B  
CH-3010 Bern

[hansjakob.furrer@insel.ch](mailto:hansjakob.furrer@insel.ch)

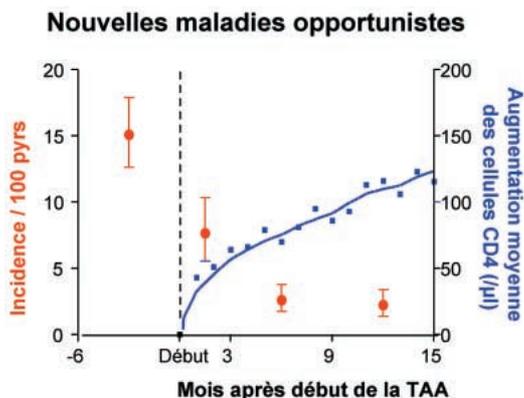
**Tableau 1. Manifestations fréquentes de l'infection HIV selon le nombre de lymphocytes CD4.**

| CD4-nombre de lymphocytes/ $\mu$ L               | Manifestations typiques                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| >500                                             | Lymphadénopathie, thrombopénie                                                                                                                                            |
| 200–500, déficience immunitaire légère à modérée | Tuberculose, sarcome de Kaposi, leucoplasie pileuse orale, Herpes virus zona, stomatomycose, dysplasie cervicale                                                          |
| 50–200, déficience immunitaire grave             | Ci-dessus plus<br>Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , toxoplasmose cérébrale, lymphome malin, Herpes simplex persistant et ulcérant, cryptococcose, cryptosporidose |
| <50, déficience immunitaire très grave           | Infection disséminée par <i>M. avium</i> , rétinite à cytomégalovirus, encéphalopathie hémorragique aiguë multifocale et progressive                                      |

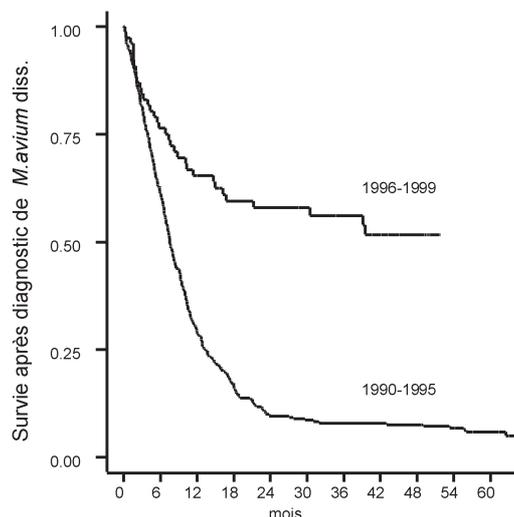
**Figure 1.**  
Influence d'une thérapie rétrovirale en association sur des infections opportunistes.



**Figure 2.**  
Incidence d'infections nouvelles définies par le SIDA chez des patients commençant une TAA. Incidence (avec 95% d'intervalle de confiance) en rouge, augmentation des cellules CD4 sous thérapie en bleu. L'incidence est élevée au cours des six premiers mois avant le début de la thérapie, elle chute de manière significative au cours des trois mois consécutifs à la thérapie et atteint après 6 à 9 mois un plateau d'environ 2 à 100 personnes/années. Les lymphocytes CD4 se comportent en reflétant la chute de l'incidence et augmentent de manière significative sous la thérapie. (Adapté avec aimable autorisation d'après B. Ledergerber, Zurich; données de l'étude Swiss HIV Cohort Study.)



**Figure 3.**  
Courbes de survie de Kaplan Meier de patients après le diagnostic d'une infection disséminée par *M. avium* dans les années précédant la possibilité d'une TAA efficace (1990-1995), et après (1996-1999). La différence est hautement significative ( $p < 0,001$  dans le test de logrank). (Données de l'étude Swiss HIV Cohort Study.)



rectrices concernant l'indication et la durée des prophylaxies primaire et secondaire des IO doivent être redéfinies. Des études sont en cours, destinées en particulier à connaître les conditions dans lesquelles une interruption de la prophylaxie ou de la thérapie d'entretien peut avoir lieu [6, 7]. De premiers résultats indiquent qu'une augmentation persistante des lymphocytes CD4 au delà de certaines valeurs-seuil constitue un bon point de repère pour l'interruption de la prophylaxie [8]. Cette valeur-seuil doit être définie spécialement pour chaque IO (Fig. 4).

Le rétablissement rapide du système immunitaire (restitution immunitaire) a conduit à de nouveaux tableaux cliniques: les maladies de la restitution immunitaire [9, 10]. La plupart des agents pathogènes de maladies opportunistes possèdent une virulence relativement faible, sont en elles-mêmes relativement peu cytopathiques et peuvent conduire, en présence d'un système immunitaire affaibli, à des infections subcliniques accompagnées de peu de réactions inflammatoires. Si par contre la situation de défense s'améliore, des réactions inflammatoires prononcées aux antigènes présents peuvent apparaître. De tels phénomènes de restitution immunitaire se développent en l'espace de quelques semaines après le début de la TAA, si l'on est en présence d'une infection subclinique par un agent pathogène opportuniste ou si des antigènes d'une IO incomplètement traitée sont présents.

## Maladies opportunistes spécifiques

Le tableau 2 réunit la prophylaxie, le traitement aigu et la thérapie d'entretien d'un certain nombre d'IO fréquentes. Il a surtout été tenu compte des IO qui peuvent être traitées de manière ambulatoire.

### IO virales

**Herpes simplex virus type 1 et 2.** Les virus de l'Herpes simplex (HSV) conduisent aux vésicules mucocutanées typiques. En présence de déficience immunitaire plus prononcée (lymphocytes CD4 en dessous de 200/ $\mu$ L), les lésions ne guérissent plus en l'espace de 15 jours. On assiste au contraire à des exulcérations allant en augmentant, qui déforment fortement et peuvent être très douloureuses. Si les lésions persistent plus d'un mois, on est en présence d'une maladie définissant le SIDA (CDC stade C). La lésion primaire constituée par la vésicule n'est plus visible et le diagnostic n'est donc pas évident. Les lésions peuvent apparaître aussi

**Figure 4.**

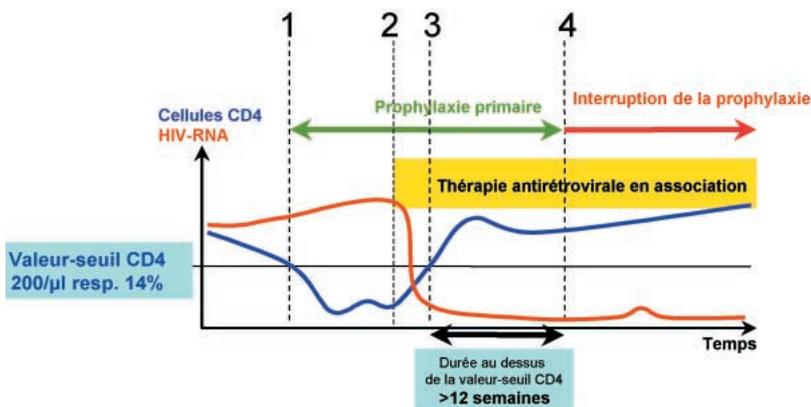
Représentation schématique de l'utilisation et de l'interruption de la prophylaxie primaire à l'exemple de la prévention de la pneumonie à *P. carinii*:

Au cours de l'évolution d'une infection HIV non traitée, les cellules CD4 (bleu) passent au **moment 1** sous la valeur-seuil de 200/ $\mu$ L ou de 14% du nombre total de lymphocytes, l'indication d'une prophylaxie primaire est donnée.

Au **moment 2**, commencement d'une TAA, après quoi la charge virale HI (HIV RNA) diminue et les cellules CD4 augmentent.

Au **moment 3**, les cellules CD4 dépassent de nouveau la valeur-seuil. La prophylaxie primaire est maintenue.

Au **moment 4**, les cellules CD4 se maintiennent depuis quatre semaines au-dessus de la valeur-seuil, nous avons à faire à une augmentation persistante, la prophylaxie primaire est interrompue.



dans des localisations non classiques telles que les doigts, le tronc, les zones périanales etc. Une atteinte oesophagique ou rectale n'est pas rare et doit être recherchée en présence des symptômes correspondants. Une prophylaxie secondaire ne doit être mise en œuvre qu'en cas de récurrences très fréquentes et chez des patients sans thérapie antirétrovirale efficace.

**Virus varicella zona.** L'Herpes virus varicella zona est fréquent chez les patients séropositifs. Plusieurs dermatomes limitrophes affectés simultanément ne sont pas rares. En cas de déficience immunitaire prononcée, on peut constater un herpes zona disséminé. Un Herpes zona doit toujours être traité chez les personnes séropositives.

On a pu observer de manière surprenante au cours des premiers mois d'une thérapie antirétrovirale une incidence d'épisodes d'Herpes zona en augmentation, pour la plupart relativement bénins [9]. Ce phénomène a été expliqué en tant qu'expression de la restitution immunitaire sous thérapie.

**Cytomégalovirus (CMV).** Plus de la moitié des personnes séropositives en Suisse sont coinfectedes par le CMV. Les maladies associées au CMV n'apparaissent que lors de déficience immunitaire sévère. La manifestation la plus fréquente est la rétinite à CMV, qui conduit à la cécité si elle n'est pas traitée. Les patients présentant une sérologie positive et un taux de lymphocytes CD4 faible devraient faire l'objet d'examen ophtalmologiques réguliers. Aucune pro-

phylaxie spécifique ne peut être recommandée jusqu'à présent [7]. Si le diagnostic d'une rétinite à CMV est établi, une thérapie spécifique doit être commencée dans un laps de temps de quelques jours. Un traitement au Ganciclovir ou au Foscarnet doit avoir lieu, la plupart du temps de manière stationnaire à cause des perfusions deux fois par jour au cours des deux premières semaines. Un traitement avec Cidofovir peut par contre être effectué en ambulatoire. La totalité des mesures de prévention de lésions rénales doit cependant être strictement respectée. Peut-être disposera-t-on bientôt avec Valganciclovir d'un traitement d'administration orale [11].

Après le traitement aigu, on effectue une thérapie de suppression à base des mêmes médicaments mais à des dosages inférieurs. En cas de réponse satisfaisante à une TAA avec augmentation persistante des lymphocytes CD4 à plus de 150/ $\mu$ L, cette thérapie peut sans doute être interrompue, ce qui libère le patient des perfusions régulières et de leurs effets secondaires et augmente la qualité de vie. Une interruption de la thérapie de suppression doit toujours avoir lieu en accord avec l'ophtalmologue traitant [12].

D'autres localisations d'infections à CMV invasives sont le tractus gastrointestinal et le système nerveux central. En cas d'affection du tractus gastrointestinal, on réalise généralement une thérapie intraveineuse d'une durée de deux à trois semaines. Un traitement de suppression n'est pas d'une indication impérative en l'absence de rétinite.

Le traitement de l'affection du système nerveux central est difficile et demeure souvent non couronné de succès, on recommande une thérapie en association de Foscarnet et de Ganciclovir. Une infection par le CMV est une cause fréquente de maladies de restitution immunitaire présentant le tableau clinique d'une uvéite/vitrite. Celle-ci intervient d'une part dans les premiers mois après le début d'une TAA en cas d'infection subclinique préexistante de l'œil [13]. Ce tableau clinique se présente cependant plus souvent sous traitement de suppression du CMV après le commencement de la TAA [14]. Des stéroïdes systémiques peuvent être utilisés en cas de résultats d'examen significatifs.

**Herpes Virus hominis 8 (HHV 8).** Le sarcome de Kaposi fréquent chez les personnes séropositives est clairement associé à une infection au HHV 8, récemment découvert. Une thérapie antivirale spécifique du sarcome de Kaposi n'est cependant pas encore établie. La progression de ce sarcome peut toutefois être stoppée sous une TAA puissante, les lésions reculent même fréquemment [16, 17]. En présence d'une affection étendue surtout viscérale, il faut envisager une chimiothérapie oncologique.

**Tableau 2. Prophylaxie primaire, thérapie et prophylaxie secondaire / Traitement de suppression d'un certain nombre d'infections opportunistes.**

| Infections opportunistes          | Prophylaxie primaire                                                                                                                                                                                                             | Thérapie                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prophylaxie secondaire/thérapie d'entretien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Herpes simplex</i>             | Aucune                                                                                                                                                                                                                           | Durée de traitement 5–10 jours<br>Valaciclovir 2×500 mg jusqu'à 2×1000 mg<br>Ou<br>Famciclovir 3×250 mg                                                                                                                                                                                   | Traitement précoce de la récurrence<br><br>En cas de récurrences très fréquentes, suppression permanente avec Valaciclovir 500 mg/j ou Famciclovir 2×250 mg/j                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Herpes zona</i>                | Aucune                                                                                                                                                                                                                           | Durée de traitement 7(–14) jours<br>Valaciclovir 3×1000 mg/j<br>Ou<br>Famciclovir 3×500 mg/j<br>En cas d'affection disséminée ou affection étendue du trijumeau Aciclovir i.v. 3×10 mg/kg/j pendant 14 jours                                                                              | Aucune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Rétinite à cytomegalovirus</i> | Aucune                                                                                                                                                                                                                           | Ganciclovir 2×5 mg/kg i.v. par jour pendant 14–21 jours<br>Ou<br>Foscarnet 2×90 mg/kg i.v. par jour pendant 14–21 jours<br>Ou<br>Cidofovir 5 mg/kg i.v. par semaine pendant 2 semaines avec Probenécide et bonne hydratation (voir information produit)                                   | Ganciclovir 5 mg/kg i.v. pendant 5 jours par semaine ou 10 mg/kg 3×/semaine<br><br>Foscarnet 90 mg/kg/j i.v. pendant 5 jours par semaine<br><br>Cidofovir 5 mg/kg i.v. tous les 15 jours avec Probenécide et bonne hydratation (voir information produit)<br><br>Interruption de la thérapie d'entretien en cas d'augmentation persistante (3 à 6 mois) des lymphocytes CD4 au dessus de 150/μL sous thérapie antirétrovirale après consultation de l'ophtalmologue |
| Salmonellose bactériémique        | Aucune                                                                                                                                                                                                                           | Ciprofloxacine 2×750 mg/j pendant 14 jours ou selon test de résistance                                                                                                                                                                                                                    | Après récurrence:<br><br>Ciprofloxacine 2×500 mg/j ou Ofloxacine 2×200 mg/j ou si sensibilité Cotrimoxazol forte* 2/j                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tuberculose                       | En présence de réaction positive à la tuberculine: INH 300 mg/j (+ vitamine B6) pendant 9 mois<br>Ou<br>Rifampicine 600 mg plus Pyrazinamide 20 mg/kg/j pendant 2 mois                                                           | Rifampicine 600 mg/j + INH (+ Vitamine B6) 300 mg/j + Pyrazinamide 20 mg/kg/j + Ethambutol 15–20 mg/kg/j<br><br>Adaptation selon test de résistance, en présence d'agents pathogènes très sensibles: pendant 2 mois Rifampicine/INH/Pyrazinamide, puis pendant 4 à 7 mois Rifampicine/INH | Après un traitement couronné de succès, une thérapie de suppression n'est pas nécessaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Mycobacterium avium</i>        | Si lymphocytes CD4 <50/μL Acithromycine 1200 mg/semaine<br><br>Interruption de la prophylaxie primaire en cas d'augmentation persistante (3 à 6 mois) des lymphocytes CD4 au dessus de 50 à 100/μL sous thérapie antirétrovirale | Clarithromycine 2×500 mg/j + Ethambutol 15 mg/kg/j (+ Rifabutine 300 mg/j)                                                                                                                                                                                                                | Clarithromycine 2×500 mg/j plus Ethambutol 15 mg/kg/j<br><br>Données encore limitées concernant l'interruption de la thérapie d'entretien, peut être envisagée en cas d'augmentation persistante des lymphocytes CD4 à plus de 200/μL                                                                                                                                                                                                                               |
| Candidose orale (stomatomycose)   | Aucune                                                                                                                                                                                                                           | Fluconazol 150 mg Dose unique                                                                                                                                                                                                                                                             | Aucune: traitement précoce de la récurrence avec Fluconazol<br><br>Dans de rares cas Fluconazol 200 mg/semaine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Candidose œsophagique             | Aucune                                                                                                                                                                                                                           | Fluconazol 400 mg Dose unique<br>Ou<br>Fluconazol 200 mg/j sur 5 jours                                                                                                                                                                                                                    | Aucune: traitement précoce de la récurrence avec Fluconazol<br>Dans de rares cas Fluconazol 200 mg/semaine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Tableau 2 (cont.).

| Infections opportunistes                | Prophylaxie primaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Thérapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Prophylaxie secondaire/thérapie d'entretien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cryptococcose                           | Aucune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Durée de la thérapie 8–10 semaines<br>Amphotéricine B 1 mg/kg/j i.v. jusqu'à l'amélioration clinique, puis passage à Fluconazol 400 mg/j<br>Ou<br>En cas d'état mental normal et état général satisfaisant, Fluconazol 400 mg/j                                                                                                                                                                                                                                | Fluconazol 200 mg/j<br><br>Trop peu de données disponibles concernant l'interruption de la thérapie d'entretien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> | Cotrimoxazol forte*<br>3/semaine<br>Ou<br>Cotrimoxazol simplex* 1/j<br>Ou<br>Dapsone 50–100 mg/j<br>Ou<br>Pentamidine 300 mg/mois per inhalationem avec Respigard II® ou Fisoneb®***<br>Ou<br>Dapsone 200 mg/semaine plus Pyriméthamine 75 mg/semaine évtl. plus Leucovorine 15 mg/semaine<br><br>Interruption de la prophylaxie primaire en cas d'augmentation persistante (3 à 6 mois) des lymphocytes CD4 au dessus de 200/μL sous thérapie antirétrovirale | Durée de traitement 21 jours<br>Cotrimoxazol forte* 2 comprimés 3–4×/j<br>Ou<br>Clindamycine 450 mg 3×/j plus Primaquine 15–30 mg/j<br>Ou<br>Dapsone 100 mg/j plus Triméthoprim 400 mg 3×/j<br>En cas d'insuffisance respiratoire partielle, commencement avec 40 mg supplémentaires de Prednisone 2×/j et interruption progressive après 5 jours.<br>En cas de mauvais état général, traitement avec Cotrimoxazol i.v. (Triméthoprim 15 mg/kg/j en 3–4 doses) | Cotrimoxazol forte* 3/semaine<br>Ou<br>Cotrimoxazol simplex* 1/j<br>Ou<br>Dapsone 50–100 mg/j<br>Ou<br>Pentamidine 3 mg/mois per inhalationem avec Respigard II® ou Fisoneb®***<br>Ou<br>Dapsone 200 mg/semaine plus Pyriméthamin 75 mg/semaine évtl. plus Leucovorine 15 mg/semaine<br>Interruption de la prophylaxie primaire en cas d'augmentation persistante (3 à 6 mois) des lymphocytes CD4 au dessus de 200/μL sous thérapie antirétrovirale |
| Toxoplasmose cérébrale                  | Cotrimoxazol forte*<br>3/semaine<br>Ou<br>Cotrimoxazol simplex* 1/j<br>Ou<br>Dapsone 200 mg/semaine plus Pyriméthamin 75 mg/semaine évtl. plus Leucovorine 15 mg/semaine<br>Ou<br>Dapsone 50 mg/j plus Pyriméthamin 75 mg/semaine évtl. plus Leucovorine 15 mg/semaine<br>Interruption de la prophylaxie primaire en cas d'augmentation persistante (3 à 6 mois) des lymphocytes CD4 au dessus de 200/μL sous thérapie antirétrovirale                         | Durée de traitement 6 semaines<br>Pyriméthamin (200 mg le premier jour puis 50–75 mg/j)<br><br>plus Sulfadiazine 4–6 g/j<br><br>Plus acide folique 15 mg/j<br>Ou<br>Pyriméthamin (200 mg le premier jour puis 50–75 mg/j)<br>Plus Clindamycine 450–600 mg 3×/j<br>Plus acide folique 15 mg/j                                                                                                                                                                   | Sulfadiazin 2×1 g/j plus Pyriméthamin 25 mg/j plus évtl. acide folique 7,5 mg/j<br><br>Ou<br>Clindamycine 3×450 mg/j plus Pyriméthamin 25 mg/j plus évtl. acide folique 7,5 mg/j***<br><br>Trop peu de données disponibles concernant l'interruption de la thérapie d'entretien                                                                                                                                                                      |

\* Cotrimoxazol simplex: Triméthoprim 80 mg/Sulfométhoxazol 400 mg; Cotrimoxazol forte: Triméthoprim 160 mg/Sulfométhoxazol 800 mg

\*\* Seulement si anticorps IgG contre *Toxoplasma gondii* négatifs

\*\*\* Prophylaxie PPC nécessaire en plus

## Maladies bactériennes

**Salmonellose.** Des salmonelles non typhoïdes (p.ex. *S. enteritidis*) conduisent chez les personnes séropositives à des infections sévères avec bactériémie. De tels épisodes doivent être traités conformément à la résistance pendant

une période de 15 jours. Si une récurrence intervient, une prophylaxie secondaire doit être effectuée.

**Listériose.** A cause de leur déficience immunitaire, les personnes séropositives présentent un risque nettement accru de développer une mé-

ningoencéphalite listérienne. La thérapie empirique de la méningite doit donc comprendre de l'Amoxicilline.

**Pneumocoques.** L'infection aux pneumocoques, bien que n'étant pas une IO au sens strict, est l'infection invasive la plus fréquente chez les personnes séropositives. Une vaccination contre les pneumocoques est recommandée pour tous les patients séropositifs. Le traitement est le même que chez les personnes séronégatives, sous réserve de la prise en compte de la situation de résistance.

**Tuberculose.** Les personnes séropositives présentent un risque massivement augmenté de réactiver une infection tuberculeuse et de développer une tuberculose au cours des quelques mois consécutifs à un contact avec cette maladie. Si d'anciens foyers spécifiques sont visibles à la radiographie thoracique, si on est en présence d'un test de tuberculine positif ou qu'un contact significatif a eu lieu avec un patient souffrant de tuberculose contagieuse, une chimioprophylaxie est indiquée [7].

Le traitement de la tuberculose a lieu de la même manière que pour les personnes séronégatives. L'indication d'un prolongement de la durée de la thérapie de six à neuf mois est à poser de manière large. A cause des interactions associées au cytochrome P450, un traitement tuberculostatique simultané avec Rifampicine et une TAA à base d'inhibiteurs de la protéase ou d'inhibiteurs non-nucléosides de la transcriptase inverse est presque impossible. S'il est possible d'attendre avant de commencer une TAA, il faut d'abord traiter la tuberculose. Si une TAA est indiquée, il est éventuellement possible de remplacer la Rifampicine par la Rifabutine. Dans ce dernier cas, des adaptations des doses des substances correspondantes sont cependant nécessaires [18].

Si une TAA est commencée pendant une thérapie tuberculostatique, il faut s'attendre à un phénomène prononcé de restitution immunitaire, qui peut exiger l'utilisation de stéroïdes systémiques [19].

**Mycobactéries non-tuberculeuses.** Les infections disséminées par des mycobactéries non-tuberculeuses apparaissent en cas de déficience immunitaire très sévère. L'infection par *M. avium* est la plus fréquente. Une prophylaxie primaire à base d'Acithromycine n'est indiquée que si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 50/ $\mu$ L. Si une TAA efficace est appliquée dans cette situation, l'indication de la prophylaxie primaire est relative. La prophylaxie primaire peut être interrompue si le taux de lymphocytes CD4 augmente pour dépasser 100/ $\mu$ L [20].

Les symptômes ne sont pas spécifiques: fièvre, perte de poids, anémie, maux de ventre, hépa-

topathie. Le diagnostic est établi par la prise de cultures spécifiques de sang traité au citrate. Une thérapie de suppression pendant toute la durée de la vie est indiquée. Les indices se multiplient cependant selon lesquels cette thérapie peut être supprimée en cas d'augmentation persistante des lymphocytes CD4 à plus de 200/ $\mu$ L sous TAA.

Dans le cadre d'infections par *M. avium*, on a décité à de nombreuses reprises des phénomènes de restitution immunitaire [10].

*M. genavense* conduit à un tableau clinique semblable à celui de *M. avium*. La thérapie est la même. *M. kansasii* se manifeste souvent de manière pulmonaire, mais peut aussi disséminer. La thérapie classique est constituée de Rifampicine, d'INH et d'Ethambutol. J'accorde personnellement la préférence à un traitement avec Rifabutine, Ethambutol et Clarithromycine, à cause de la résistance fréquente à INH in vitro.

## Champignons

**Candida.** La stomatomycose demeure toujours l'une des manifestations les plus fréquentes conduisant à la présomption clinique d'une infection HIV. Le traitement à l'aide d'une dose unique de Fluconazol s'est révélé efficace. Le développement d'une résistance du *Candida albicans* aux azoles respectivement la colonisation et l'infection par des espèces de *Candida* résistants aux azoles a constitué pendant des années un problème presque insoluble. Ces cas sont cependant devenus plus rares depuis l'introduction de TAA puissantes.

**Cryptococcose.** En cas de fièvre d'origine incertaine et de céphalée, il faut envisager une cryptococcose. L'examen de première intention est la recherche sérologique de l'antigène des cryptocoques. Le traitement de la méningite à cryptocoques a lieu en général à l'hôpital par des perfusions d'Amphotéricine B, avec passage ultérieur éventuel à une thérapie orale au Fluconazol. En présence d'une pression augmentée du fluide céphalorachidien (>20 cm H<sub>2</sub>O), des ponctions sérielles de ce fluide sont recommandées à titre de soulagement. Ceci améliore les symptômes du patient et exerce vraisemblablement un influence positive sur l'évolution de la maladie.

Chez les patients présentant un état général satisfaisant, sans épisodes mentaux ou neurologiques, la méningite à cryptocoques peut être traitée en ambulatoire avec 400 mg/jour de Fluconazol. Etant donnée la longue demi-vie de Fluconazol, nous saturons dans ces cas-là avec 2x400 mg/jour pendant deux jours.

**Pneumocystis carinii.** La pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC) est l'infection classique

définissant le SIDA. Elle intervient chez les patients présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/ $\mu$ L et un pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 14%, et chez les patients avec stomatomycose récidivante. Si l'un de ces signes est constaté, il faut initialiser une prophylaxie primaire contre ces agents pathogènes [21]. En cas de réponse satisfaisante à une TAA et augmentation persistante des lymphocytes CD4 au dessus de la valeur-seuil citée ci-dessus, la prophylaxie primaire peut être arrêtée [22].

Les symptômes de la PPC (toux sèche, fièvre, dyspnée) se manifestent progressivement et ne sont souvent perçus par le patient qu'après l'apparition d'une insuffisance respiratoire partielle très nette. La radiographie thoracique montre typiquement des modifications interstitielles bilatérales. Dans jusqu'à 20% des cas, le radiologue évalue cependant la radiographie comme normale, seules des consolidations segmentaires sont décrites, et cela rarement. Un pneumothorax causé par des pneumatoctèles éclatées doit faire penser chez les personnes séropositives à une PPC. Une augmentation de la LDH est typiquement constatée.

Le diagnostic peut être posé par l'analyse d'un crachat induit. Si celle-ci est négative, un lavage bronchoalvéolaire (BAL) doit être effectué. Un diagnostic à l'aide d'un BAL est encore possible avec une sensibilité élevée jusqu'à trois jours après le début de la thérapie.

La thérapie d'une PPC peut avoir lieu en ambulatoire dans les cas plus légers. Le médicament de première intention est Cotrimoxazol. Si une insuffisance respiratoire partielle signi-

ficative ( $pO_2 < 60$  (-70) mm Hg) est constatée, on commence si possible avant le début de la thérapie antimicrobienne avec des corticostéroïdes pour éviter une détérioration de la situation respiratoire au cours des cinq premiers jours. 2x40 mg de prednisone sont administrés pendant cinq jours, puis 1x40 mg et 1x20 mg/jour au cours des cinq prochains jours. Un léger exanthème sous Cotrimoxazol est fréquent et ne doit pas conduire à un changement de thérapie. Il faut en outre être attentif à une hypokaliémie, une neutropénie, une toxicité rénale et hépatique [23].

La prophylaxie secondaire sous TAA peut être interrompue avec une grande sécurité en cas d'augmentation persistante des lymphocytes CD4 à plus de 200/ $\mu$ L [24].

## Protozoaires

**Toxoplasma gondii.** La réactivation de *T. gondii* avec formation de lésions de masse (toxoplasmose cérébrale) dans le cerveau intervient chez les patients chroniquement infectés par *T. gondii* lors de chute des lymphocytes CD4 en dessous de 150/ $\mu$ L. Environ 50% des Suisses séropositifs sont infectés par *T. gondii*. Ils doivent recevoir d'abord une prophylaxie primaire contre *P. carinii* qui protège simultanément contre la toxoplasmose cérébrale. Celle-ci peut être interrompue dès que les lymphocytes CD4 augmentent pour se maintenir en permanence au dessus de 200/ $\mu$ L [25].

Les patients présentant une sérologie négative aux *T. gondii* doivent éviter la consommation de viande crue ou pas assez cuite et le contact avec les excréments de chats.

Ce diagnostic est généralement un diagnostic de présomption, qui est confirmé par une thérapie probatoire. En présence de lésions de masse retenant le liquide de contraste dans le cerveau, les lymphocytes CD4 correspondant à une toxoplasmose cérébrale et une sérologie de toxoplasmose positive donnent le diagnostic de présomption. Celui-ci peut être consolidé par une réaction polymère en chaîne à *T. gondii* dans le liquide céphalorachidien. Le traitement probatoire conduit dans un laps de temps d'environ 15 jours à une amélioration clinique et radiologique, ce qui consolide le diagnostic de présomption. Une biopsie cérébrale destinée à distinguer entre toxoplasmose et lymphome cérébral primaire est rarement nécessaire. Il est recommandé de renoncer à l'utilisation de corticostéroïdes, ils n'améliorent pas le pronostic et altèrent le diagnostic exjuvantibus [26]. Pendant le traitement à haute dose avec Sulfadiazine, veiller à prévenir une lithiase rénale par une bonne hydratation et une éventuelle canalisation urinaire [27].

Il n'est pas encore possible de dire à l'heure ac-

## Quintessence

- L'introduction de la thérapie antirétrovirale en association a transformé l'évolution de l'infection HIV. L'incidence des infections opportunistes a reculé et la survie après une IO s'est améliorée.
- On recommande toujours pour des IO telles que la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, la toxoplasmose cérébrale et l'infection disséminée par *M. avium* une prophylaxie primaire, dans le cas où les lymphocytes CD4 tombent au dessous d'une valeur-seuil. En cas d'amélioration du système immunitaire, et de réponse satisfaisante à une TAA, ces mesures de chimioprophylaxie peuvent être interrompues.
- Après le traitement initial d'une IO, il faut initialiser une thérapie d'entretien de longue durée contre de nombreux agents pathogènes. De premiers résultats indiquent qu'une telle prophylaxie secondaire contre *P. carinii* et la rétinite due au cytomégalovirus peut de nouveau être interrompue en cas de réponse satisfaisante à une TAA.
- En présence d'antigènes existants d'agents pathogènes opportunistes, l'amélioration rapide des mécanismes immunitaires sous TAA conduit à de nouveaux tableaux cliniques des syndromes de restitution immunitaire. Les plus connus sont l'uvéite immune associée au cytomégalovirus et les réactions inflammatoires aux mycobactéries.

tuelle si le traitement de suppression associé à des effets secondaires évident peut être interrompu en cas de réponse satisfaisante à la TAA.

**Protozoaires intestinaux.** On ne dispose toujours pas d'une thérapie spécifique efficace contre *Cryptosporidium parvum*, le plus fréquents des agents pathogènes de diarrhées aqueuses massives chez les patients présentant une déficience immunitaire avancée. Cependant, les coliques cessent chez la plupart des

patients après une amélioration de la situation de défense sous TAA. Albendazol est efficace contre *Enterocytozoon intestinalis*, il n'existe par contre pas de thérapie établie contre le Microsporidium *E. bienensei* plus fréquent [28]. *Isospora belli*, plus rare, peut être traitée avec Cotrimoxazol forte 2x1/jour. Cyclospora cayentanensis est traitée également avec le Cotrimoxazol. Cette infection est constatée surtout chez les personnes de retour des tropiques [29].

## Références

- Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 1996;124:633-42.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study [In Process Citation]. *Lancet* 2000;356:291-6.
- Furrer H, Malinverni R. Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Erwachsenen. *Ther Umsch* 1998;55:302-9.
- Kovacs JA, Masur H. Drug Therapy: Prophylaxis against Opportunistic Infections in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 2000;342:1416-29.
- Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282:2220-6.
- Masur H, Kaplan J. Does Pneumocystis carinii prophylaxis still need to be lifelong? [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1999;340:1356-8.
- USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1999;48(No.RR-10):1-66.
- Furrer H, Jacobson MA, Reiss P, Telenti A. Discontinuation of prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected persons receiving potent combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 1999;1:183-92.
- DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.
- Cheng VC, Yuen K, Chan W, Wong SS, Ma ES, Chan RM. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 2000;30:882-92.
- Jung D, Dorr A. Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacol* 1999;39:800-4.
- Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, et al. Discontinuation of cytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis [see comments]. *JAMA* 1999;282:1633-7.
- Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy [see comments]. *Lancet* 1997;349:1443-5.
- Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JJ, Jacobson MA, Margolis TP. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis [see comments]. *Am J Ophthalmol* 1998;125:292-300.
- Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection [see comments]. *N Engl J Med* 1995;332:1181-5.
- Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999;13:2105-2111.
- Krischer J, Rutschmann O, Hirschel B, Vollenweider-Roten S, Saurat JH, Pechere M. Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors: a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:594-8.
- Centers for disease control and prevention. Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:185-9.
- Furrer H, Malinverni R. Systemic Inflammatory Reaction After Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in AIDS Patients Treated for Extrapulmonary Tuberculosis. *Am J Med* 1999;106:371-2.
- Furrer H, Telenti A, Rossi M, Ledergerber B. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against Mycobacterium avium in patients on successful antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study [In Process Citation]. *AIDS* 2000;14:1409-12.
- Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998;178:1126-32.
- Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Bategay M, et al. Discontinuation of Primary Prophylaxis against Pneumocystis carinii Pneumonia in HIV-1 Infected Adults Treated with Combination Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1301-6.
- Stansell JD. Pneumocystis carinii Pneumonia; in Rosen MJ, Beck JM (eds): Human Immunodeficiency Virus and the Lung. New York, Marcel Dekker, 1998, p. 271-312.
- Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, 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;344:168-74.
- Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M, for the Swiss HIV Cohort Study. Stopping primary prophylaxis in HIV-1 infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. *Lancet* 2000;335:2217-8.
- Subauste CS, Remington JS. AIDS-Associated Toxoplasmosis; in Sande MA, Volberding PA (eds): The Medical Management of AIDS. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999, pp 379-98.
- Furrer H, von Overbeck J, Jaeger P, Hess B. [Sulfadiazine nephrolithiasis and nephropathy] Sulfadiazin-Nephrolithiasis und-Nephropathie. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:2100-5.
- Weber R, Deplazes P. Neue parasitäre Erkrankungen beim Menschen: Infektionen durch Mikrosporidien und Cyclospora species. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:909-23.
- Egloff N, Oehler T, Rossi M, Nguyen XM, Furrer H. Chronic Watery Diarrhoea due to Co-infection with Cryptosporidium spp. and Cyclospora cayentanensis in a Swiss AIDS Patient whilst travelling in Thailand. *J Travel Med* 2001;in press.

Les membres de la Swiss HIV Cohort Study sont: R. Amiet, M. Bategay (Chairman of the Scientific Board), E. Bernasconi, H. Bucher, P. Bürgisser, M. Egger, P. Erb, W. Fierz, M. Flepp (Chairman of the Clinical and Laboratory Committee), P. Francioli (President of the SHCS, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne), H.J. Furrer, M. Gorgievski, H. Günthard, P. Grob, B. Hirschel, C. Kind, T. Klimkait, B. Ledergerber, U. Lauper, M. Opravil, F. Paccaud, G. Pantaleo, L. Perrin, W. Pichler, J.-C. Piffaretti, M. Rickenbach (Head of Data Center), C. Rudin (Chairman of the Mother & Child Substudy), P. Sudre, V. Schiffer, J. Schupbach, A. Telenti, P. Vernazza, R. Weber.