

LES INFECTIONS OPPORTUNISTES AU COURS DE L'INFECTION À VIH



Dr Roland Tubiana
Praticien hospitalier

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

INTRODUCTION



L'infection par le VIH est caractérisée par une réplication massive du virus et par une activation du système immunitaire qui entraînent, par différents mécanismes, une destruction régulière des lymphocytes CD4. En l'absence de traitement antirétroviral (ARV), la diminution des cellules T CD4+ circulantes dans le plasma est de 30 à 100 cellules par mm³ par an en moyenne avec de grandes variations inter-individuelles. La plupart des infections et tumeurs opportunistes (IO), dont la survenue caractérise le SIDA, surviennent lorsque le nombre de CD4 /mm³ de plasma est inférieur à 200 /mm³ (ou 15 % des lymphocytes), ce qui prend en médiane 10 ans après l'infection par le VIH hors prise en charge thérapeutique (prophylaxie des IO et ARV). Le niveau d'immunodépression conditionne la survenue de ces IO.

Les mesures préventives consistent à :

- *Remonter le taux de CD4 efficaces par les traitements antirétroviraux : en contrôlant la réplication du VIH, les ARV réduisent considérablement l'agression du système immunitaire qui pourra se régénérer en quelques mois ; c'est ce que l'on appelle la restauration immune.*
- *Utiliser des médicaments spécifiques (antibiotiques) des agents infectieux responsables des IO de façon préventive en cas d'immunodépression confirmée et en attendant les effets des ARV.*

Les infections et tumeurs opportunistes sont le plus souvent causées par des agents infectieux (virus, bactéries, parasites, champignons) présents dans l'organisme depuis la primo-infection du sujet atteint et parfaitement contrôlés depuis par le système immunitaire. Ils sont réactivés à l'occasion de l'immunodépression induite par le VIH en profitant de la faiblesse des défenses de l'hôte pour déclencher une infection clinique aiguë sévère. C'est le cas, par exemple, de la pneumocystose, de la toxoplasmose, du cytomegalovirus (CMV) ou du virus JC pour la leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP). D'autres agents infectieux sont également en cause, les mycobactéries (tuberculose ou atypiques), les candida, les cryptocoques, les crypto et microsporidies intestinales.

Certaines manifestations tumorales sont également classées opportunistes et souvent liées à des virus oncogènes, comme la maladie de Kaposi (virus HHV8) ou les lymphomes B non hodgkiniens (activation dérégulée du virus Epstein Barr).



Epidémiologie actuelle

La mise à disposition des traitements antirétroviraux puissants (multithérapies) a considérablement réduit l'incidence des infections opportunistes et de la mortalité liée au VIH pour les patients qui ont pu en bénéficier, avec 50 à 75% de réduction de la prévalence des IO chez les patients traités par antirétroviraux⁽¹⁾. Par ailleurs, l'efficacité de la prophylaxie primaire, en particulier contre la pneumocystose et la toxoplasmose permet souvent de passer un cap pour les patients les plus à risque en attendant la restauration immune efficace liée aux ARV, qui peut prendre plusieurs mois. Cependant, le problème n'est pas réglé et les événements classant SIDA représentent encore 50% des causes de décès chez les patients infectés par le VIH en France.

En France, depuis 1996, année charnière dans l'histoire de la thérapeutique anti-VIH avec la mise à disposition des antiprotéases et le contrôle efficace de la réplication virale, jusqu'à mi 2004, 16.575 cas de pathologies opportunistes ont été recensés. On note une diminution régulière de l'incidence annuelle avec 3993 cas en 1996 et 1305 en 2003. Sur l'ensemble des cas, 6792 (41%) ont été l'occasion du diagnostic de l'infection VIH. La proportion de ces infections dites inaugurales est en augmentation régulière avec 25% en 1996 et 47% en 2003 (source INVS). Ceci montre à la fois l'efficacité de la prise en charge thérapeutique et la nécessité d'augmenter le dépistage et l'accès au soin pour améliorer la prévention de ces pathologies évitables.

Principales pathologies opportunistes observées chez les patients infectés par le VIH en France

Entre 1996 et 2004, par ordre décroissant de fréquence (source INVS) :

- **La pneumocystose** (pneumonie à *Pneumocystis carinii*) reste la première infection opportuniste avec 22,8% du total et une relative stabilité au cours du temps.
- **La candidose oesophagienne** est également stable avec 16,2%.
- **La tuberculose** se situe à 15,7% pour l'ensemble de la période, mais est en constante augmentation avec 11% en 1996 et 21% en 2004.
- **La toxoplasmose** cérébrale est à 11%, stable sur la période.
- **La maladie de Kaposi** est à 10,8% mais en diminution constante de 12,7% en 1996 à 6,3% en 2004.
- **Les lymphomes** représentent 6,3% et sont stables en proportion.
- **L'infection à cytomégalovirus** (CMV) est à 5% en décroissance lente.
- Ensuite entre 5 et 1% du total, on trouve : la leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP), la cryptococcose extra pulmonaire, l'infection à mycobactérie atypique, la cryptosporidiose intestinale, l'infection à Herpes simplex virus (HSV) et les pneumopathies bactériennes récurrentes.

Qui est concerné par les infections opportunistes ?

A notre époque, les infections opportunistes peuvent survenir dans plusieurs circonstances :

- Les patients infectés par le VIH mais non dépistés, chez qui la découverte de l'infection VIH se fait à l'occasion de la survenue d'une IO, avec un risque de retard au diagnostic qui peut être préjudiciable au traitement du patient et donc au pronostic. On parle alors d'IO inaugurale. En France, en 2003, 12% des dépistages d'infection à VIH ont été réalisés à l'occasion d'une IO sévère inaugurale. Certains patients présentent cliniquement plusieurs pathologies opportunistes de façon concomitante. Pour ces événements inauguraux, en 2004, la pneumocystose reste la plus fréquente avec 37,4%, mais c'est la tuberculose qui vient en second avec 22,6%.
- Les patients dépistés mais non pris en charge, par choix ou par difficulté d'accès au soin adéquat. Ces patients auraient pu ou dû bénéficier d'une évaluation et de la prescription d'une prophylaxie et/ou d'un traitement ARV, ce qui aurait permis d'éviter d'atteindre ce stade clinique.
- Les patients en échec thérapeutique ou en interruption de traitement qui présentent un taux de CD4 le plus souvent inférieur à $100 /\text{mm}^3$. Une étude de la Cohorte Européenne EUROSIDA a montré, pour les patients en échec thérapeutique et avec moins de $50 \text{ CD4} /\text{mm}^3$, que l'incidence de la survenue d'un événement opportuniste dépendait : du taux de CD4, de la charge virale, de la prescription de prophylaxie anti-pneumocystose, mais également du nombre de molécules antirétrovirales administrées, avec un effet protecteur des traitements multiples avec un risque relatif de 5,1 ($p = 0,0001$) entre 5 molécules et aucune⁽²⁾.

D'autres études ont confirmé l'effet protecteur du maintien du traitement ARV multiple malgré son inefficacité biologique. Ceci étant sans doute dû à une capacité répliquative diminuée des souches de VIH résistantes aux ARV par rapport aux souches sauvages qui sont majoritaires en l'absence de traitement⁽³⁾ et donc de l'importance chez ces patients des prophylaxies spécifiques et du maintien d'un traitement ARV...

Comment traiter une infection opportuniste inaugurale ?

Le diagnostic d'une infection opportuniste fait partie des indications indiscutables de mise sous ARV et ceci figure dans toutes les recommandations internationales.

La gestion de l'annonce de l'infection par le VIH et la nécessité de traiter l'IO aboutissent cependant à des difficultés pour le patient et pour le prescripteur, d'autant plus qu'il existe fréquemment des interactions entre les ARV et les médicaments du traitement de l'IO. Il est recommandé de débiter par le traitement de l'IO, de s'assurer de l'absence de toxicité et de l'efficacité de celui-ci tout en préparant le patient et en choisissant les ARV qui seront prescrits dans un deuxième temps.

Pour certaines IO, il n'existe pas de traitement spécifique ayant montré une efficacité et la restauration immunitaire est la seule façon d'espérer une guérison ou une amélioration clinique : c'est le cas de la cryptosporidiose intestinale ou de la leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) ; par conséquent, il est impératif de débiter rapidement le traitement antirétroviral^(4,5).

Prophylaxie des IO

La prophylaxie primaire a pour but d'éviter la survenue de certaines IO. Elle est proposée en fonction du taux de CD4 plasmatique correspondant au risque, selon les agents pathogènes. Par exemple, moins de 200 CD4 /mm³ pour pneumocystose et toxoplasmose, moins de 50 CD4 /mm³ pour CMV et mycobactéries atypiques (*Mycobacterium avium* en particulier) (Tableau 1).

La prophylaxie secondaire a pour but d'éviter une rechute de la maladie opportuniste et se justifie en l'absence de restauration immunitaire, elle doit être poursuivie tant que le déficit immunitaire perdure ^(6,7,8) (Tableau 2).

Tableau 1 : Prophylaxie primaire des principales infections opportunistes chez les personnes infectées par le VIH ⁽⁶⁾

Infection	Traitement		Alternative
	Indication	Premier choix	
Pneumocystose	CD4 < 200 /mm ³ ou 15 %	Triméthoprime/sulfaméthoxazole 160/800 mg/j ou 80/400 mg/j	Dapsone 50-100 mg/j ou Atovaquone 1500 mg/j ou Pentamidine en aérosol 300 mg/mois
Toxoplasmose	Ig G antitoxoplasme + CD4 < 200 /mm ³	Triméthoprime/sulfaméthoxazole 160/800 mg/j	Dapsone 50 mg/j + pyriméthamine 50mg/sem + acide folinique 25 mg/sem
<i>M. Avium</i>	CD4 < 50 /mm ³ CMV CD4 < 50 /mm ³ et Ig antiCMV +	Azithromycine 1200 mg/sem Non recommandée	

Tableau 2 : Prophylaxie secondaire des principales infections opportunistes chez les personnes infectées par le VIH ⁽⁶⁾

Infection	Traitement		Alternative
	Indication	Premier choix	
Pneumocystose	Episode antérieur de pneumocystose traité efficacement pendant 21 jours	Cotrimoxazole 80/400 ou 160/800 mg/j	Atovaquone 1500 mg/j ou Dapsone 100 mg/j ou Aérosol de Pentamidine 300 mg/mois
Toxoplasmose	Episode antérieur de toxoplasmose traité efficacement pendant 6 à 8 semaines	Pyriméthamine 25 mg/j + sulfadiazine 2 g/j + acide folinique 25 mg x 3/sem	Pyriméthamine 25 mg/j + clindamycine 1,2 g/j + acide folinique 25 mg x 3/sem
<i>M. Avium</i>	Infection documentée	Azithromycine 1200 mg/sem	
CMV	Atteinte viscérale liée au CMV (rétinite) cicatricielle	Valganciclovir oral 900 mg/j Foscarnet 120 mg/kg/j en 1 perfusion/j ou ganciclovir 5 à 6 mg/kg/j, 5 à 7 j/sem ou cidofovir 5 mg/kg/2 sem + probénécide Ganciclovir (injections intravitréennes) tous les 15 j + valganciclovir	
Cryptococcose	Infection documentée traitée efficacement	Fluconazole oral 200 à 400 mg/j	Itraconazole solution buvable 200 mg/j Amphotéricine B IV 1 mg/kg 1 à 3 x/sem
Infection herpétique	Rechutes fréquentes	Valaciclovir 1000 mg/j en 2 prises	

Prophylaxie des IO

Plusieurs études ont montré qu'il était possible d'interrompre les prophylaxies en cas de restauration immunitaire durable et confirmée plus de 6 mois^(9,10,11,12). A l'inverse, ne pas oublier de les réintroduire en cas d'échec immunologique ou d'interruption prolongée des traitements qui aboutit à un retour au niveau d'immunodépression pré-thérapeutique (nadir CD4 du patient).

Pneumocystose et toxoplasmose (Tableau 1)

La prophylaxie primaire de ces deux infections est justifiée quand le nombre de CD4 circulants est inférieur à 200 /mm³ (ou 15% de CD4/lymphocytes totaux). Le choix de référence est le cotrimoxazole associant 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole en une prise quotidienne. En cas d'allergie aux sulfamides ou de toxicité hépatique, on associera des aérosols mensuels de pentamidine, 300 mg (suffisant pour la pneumocystose) et la pyriméthamine à 50 mg par semaine. Il faut toujours associer à la pyriméthamine une supplémentation en acide folinique de 25 mg par semaine. Si la sérologie toxoplasmose est négative, on se limitera à la prophylaxie de la pneumocystose.

Mycobacterium avium complex (MAC) (Tableau 1)

Cette infection survient à un stade d'immunodépression avancé ($< 50 \text{ CD4} / \text{mm}^3$).

Prophylaxie primaire : pour ce germe ubiquitaire, il n'existe pas de recommandation de prévention de la contamination digestive ou aérienne. La prophylaxie primaire repose sur une chimioprophylaxie par azithromicine à la dose de 1200 mg en une prise hebdomadaire. Là encore, des études ont montré qu'il était possible d'interrompre la prophylaxie si les CD4 étaient $> 100 / \text{mm}^3$, stables plus de 6 mois sous ARV. De nombreuses équipes préfèrent une surveillance clinique et bactériologique (couplée au CMV et aux parasites intestinaux opportunistes) de ces patients très immunodéprimés à la chimioprophylaxie. Cette surveillance permet en outre un traitement curatif précoce en cas de diagnostic.

NB : le traitement curatif 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 trois à six mois selon les résultats cliniques, microbiologiques et la restauration immunitaire.

Le traitement d'entretien est basé sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j).

Infection à cytomégalovirus (CMV) (Tableau 1)

Comme pour la MAC, la localisation viscérale du CMV survient à des taux d'immunodépression sévère ($< 50 \text{ CD4} / \text{mm}^3$) et le dépistage de cette infection doit être systématique chez tous les patients infectés par le VIH présentant ce taux d'immunodépression et porteurs des anticorps anti-CMV.

La pratique de fond d'œil et d'une PCR CMV plasmatique systématiques, ainsi que la recherche de localisation neurologique ou digestive en cas de point d'appel clinique ou de PCR positive à un taux significatif, permettent de déterminer la nécessité d'un traitement. Il n'y a pas de recommandation de prophylaxie primaire et le valganciclovir oral, le plus maniable des anti-cytomégalovirus n'a pas actuellement d'indication en prophylaxie primaire.

Les tumeurs

On sépare les tumeurs classiquement associées au VIH et définies comme opportunistes, maladie de Kaposi, lymphomes non Hodgkiniens, cancer anaux-génitaux, et les tumeurs malignes non associées au SIDA, mais qui sont actuellement une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH ⁽¹³⁾. Des études épidémiologiques ont montré une incidence accrue pour certains cancers : maladie de Hodgkin, mélanomes, cancers bronchiques et ORL. Ceci pourrait être dû uniquement à l'augmentation de la durée de vie des patients traités pour le VIH ⁽¹⁴⁾. Cependant, une sensibilité accrue aux facteurs de risque et une évolution plus rapide vers les maladies cancéreuses pourraient être liées à l'immunodépression qualitative et quantitative induite par le VIH. Par exemple, pour les cancers bronchiques, l'âge de survenue est plus précoce chez les patients infectés par le VIH (38-48 ans) que dans la population générale (55-70 ans). Par ailleurs, il a été montré que le nombre de fumeurs était très important dans la population de patients infectés par le VIH et les mesures d'information et de prise en charge individuelle de l'intoxication tabagique doivent faire partie du suivi de ces patients. Les interactions entre traitements antitumoraux cytotoxiques et antirétroviraux doivent être discutées, ainsi que la toxicité des traitements anticancéreux chez les patients infectés par le VIH.

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Ils représentent la première cause de mortalité chez les patients infectés par le VIH en France. Il est justifié de considérer un patient infecté par le VIH présentant un taux de lymphocytes CD4 > 200 /mm³ comme un patient immuno-compétent et de le traiter comme tel. L'association de référence est composée d'adriamycine, de vincristine, de cyclophosphamide et de prednisone. Les ARV, choisis en évitant les toxicités cumulatives et les interactions, sont très utiles pour garantir la consolidation des résultats. Les lymphomes de Burkitt, avec atteinte médullaire ou méningée, seront traités avec des chimiothérapies encore plus agressives. Il a été montré qu'il était possible de traiter les rechutes par auto-greffe chez des patients VIH avec de bons résultats en terme de rémission durable sous ARV ⁽¹⁵⁾.

La maladie de Kaposi

Elle est la conséquence d'une infection par un Herpes virus, le HHV8 qui est oncogène en cas d'immunodépression. Cependant, il existe des maladies de Kaposi cutanéomuqueuses chez des patients présentant un taux de CD4 > 200 /mm³. Les formes viscérales pulmonaires, digestives et les formes œdémateuses étendues du visage, des organes génitaux et des membres inférieurs sont, elles, souvent associées à une immunodépression sévère. Le pronostic est considérablement amélioré sous ARV efficaces. Sous traitement induisant une restauration immunitaire, on assiste à une guérison dans près de 80% des cas en l'absence de chimiothérapie anticancéreuse⁽¹⁶⁾.

La prise en charge thérapeutique dépendra de la gravité de la maladie de Kaposi. Dans les formes les moins sévères, on débutera par le traitement antirétroviral en surveillant son efficacité sur les lésions au bout de trois à six mois. En cas de non réponse, ou d'emblée dans les formes graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital avec atteinte pulmonaire ou multiviscérale ou œdème étendu, une polychimiothérapie est indiquée. Elle associe les anthracyclines, la bléomycine et la vincristine ou la vinblastine. Les taxanes peuvent être utilisés en cas de non réponse ou de forme pulmonaire grave⁽¹⁷⁾. Le traitement antirétroviral est bien sûr indiqué, avec des difficultés liées aux toxicités cumulées et aux interactions médicamenteuses⁽⁸⁾.

Cancers anaux et génitaux liés aux infections par les papilloma virus

Ils sont fréquents chez les patients infectés par le VIH, avec des résultats d'études contradictoires sur les effets de la restauration immunitaire sous ARV^(18,19). Pour le cancer du col utérin, un dépistage systématique régulier doit être proposé à toutes les femmes infectées par le VIH. Il en est de même pour le cancer du canal anal, dont l'incidence est en augmentation chez les hommes infectés par le VIH ayant des rapports sexuels anaux (20). Le dépistage des dysplasies anales n'est pas encore suffisamment pratiqué en France chez les sujets à risque. Des vaccins contre certains sérotypes des papilloma virus humains (HPV) ont montré des résultats prometteurs et seront bientôt disponibles ; ils pourraient constituer un premier succès dans les vaccinations anticancéreuses.

Réactions paradoxales : syndrome inflammatoire de reconstitution immune sous antiretroviraux

Il existe un risque de réaction inflammatoire avec exacerbation des symptômes cliniques de l'infection opportuniste, malgré un traitement approprié, lors de la restauration immune initiale suivant la mise sous antirétroviraux^(21,22). Une étude récente a montré plus de 30% de réactions de ce type après un traitement pour MAC, tuberculose ou cryptococcose aux Etats-Unis. Le délai d'apparition est de quelques semaines à 6 mois après la mise sous ARV. Les facteurs favorisants sont : un délai bref entre le diagnostic et la mise sous ARV, la pente rapide de décroissance du VIH sous traitement et, à un degré moindre, l'augmentation des CD4⁽²³⁾. Les symptômes décrits sont, suivant les infections en cours⁽²⁴⁻²⁷⁾ :

- Tuberculose : adénopathies, fièvre, pleurésie,
- MAC : adénopathies, nodules cutanés, fièvre, nécrose,
- CMV : réactivation d'une rétinite, uvéite, œdème maculaire cystoïde,
- Virus varicelle-zona (VZV) : zona,
- Herpes simplex virus (HSV) : myélite, encéphalite,
- Cryptococcose neuro-méningée : nodules, adénopathies, syndrome méningé.

Tous ces symptômes peuvent évoquer une rechute ou une inefficacité du traitement de l'IO, alors que les prélèvements et cultures sont négatifs.

L'évolution est souvent spontanément favorable si on n'interrompt pas les ARV. Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens sont souvent efficaces. Parfois les traitements d'IO sont renforcés devant le doute diagnostique. Afin d'éviter ce syndrome délicat à gérer et délétère pour le patient, il faut donc s'assurer de l'absence de pathologie opportuniste latente chez des patients très immunodéprimés lors de la mise en place d'un traitement ARV. En cas de diagnostic établi de l'IO inaugurale, il faudra, si possible, après traitement de la pathologie opportuniste, différer le traitement antirétroviral de quelques semaines.

Interactions médicamenteuses

Certaines interactions médicamenteuses, mais également des toxicités cumulées entre les traitements des pathologies opportunistes et antirétroviraux, rendent parfois délicats les choix stratégiques et imposent des modifications de molécules ou de séquences thérapeutiques.

Les interactions par induction ou inhibition des cytochromes hépatiques, en particulier les P450, sont les plus fréquents des problèmes rencontrés (tableau 3). Leur gestion complexe est rendue encore plus délicate par les variations intra- et inter-individuelles des concentrations plasmatiques des drogues utilisées ⁽²⁸⁾.

Les inducteurs enzymatiques ⁽²⁹⁾ : rifampicine (le plus puissant), rifabutine, névirapine, éfavirenz, tipranavir, nelfinavir, amprénavir, carbamazépine, fosphénytoine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, et ritonavir ; les inducteurs enzymatiques à l'origine d'interactions cliniquement pertinentes sont notamment représentés par certains antiépileptiques, certains antituberculeux et antirétroviraux et le millepertuis (tableau 3).

Ils provoquent une accélération de l'élimination des médicaments substrats et une possible perte de leur activité. Les médicaments dont l'efficacité peut être altérée sont nombreux : immunosuppresseurs, estroprogestatifs et progestatifs, inhibiteurs de protéase, anticoagulants oraux, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, antagonistes du calcium, isoniazide, théophylline, etc.

Les inhibiteurs enzymatiques ⁽²⁹⁾ : ritonavir (le plus puissant), indinavir, amprénavir, lopinavir/r, atazanavir, fosamprénavir, nelfinavir, saquinavir, les azolés et les macrolides (tableau 3).

La molécule inhibitrice qui a la plus forte affinité va augmenter les concentrations plasmatiques des autres molécules en compétition en diminuant leur clairance, avec augmentation de l'efficacité mais également de la toxicité des molécules associées.

Ceci est utilisé dans le boosting des IP par des petites doses de ritonavir, qui permet d'augmenter de façon très significative la biodisponibilité de l'IP associé, et par conséquent l'efficacité du traitement antirétroviral. Ainsi, chaque IP acquiert les propriétés d'inhibition puissante du CYP3A4 que possède le ritonavir. En pratique, tous les IP peuvent être considérés comme des inhibiteurs enzymatiques de puissance comparable. Par conséquent, les interactions communes à cette classe découlent, pour la plupart, de cette propriété.

Tableau 3 : principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs⁽³⁰⁾

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	- clozapine - théophylline	- énoxacine - fluvoxamine	
2C8	- répaglinide - rosiglitazone	- gemfibrozil	- alcool (en prise chronique) - tabac
2D6	- flécaïnide, propafénone - métoprolol	- fluoxétine, paroxétine - quinidine	- millepertuis - anticonvulsivants :
3A4	- ergotamine - dihydroergotamine - amiodarone, disopyramide - midazolam, triazolam, zolpidem - cisapride - ifosfamide - ciclosporine, tacrolimus, sirolimus - alfentanil, fentanyl, méthadone - pimozide - sildénafil, tadalafil, vardénafil, - simvastatine, atorvastatine	- jus de pamplemousse - amiodarone - diltiazem, vérapamil - kétoconazole, itraconazole, - fluconazole, itraconazole - ritonavir, nelfinavir, amprénavir - indinavir, atazanavir ... - érythromycine, clarithromycine, - josmycine	carbamazépine phénobarbital phénytoïne - anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine

Le cas le plus fréquent de difficultés de gestion thérapeutique : la tuberculose associée au VIH

La tuberculose est de plus en plus fréquente. Elle présente comme particularités, parmi les infections opportunistes, de survenir quel que soit le degré d'immunodépression et d'être directement contagieuse pour l'entourage, indépendamment du statut VIH.

Le diagnostic de tuberculose impose le dépistage du VIH, car ces deux infections sont souvent associées. On cumule alors les difficultés. En effet, ARV et antituberculeux posent les problèmes d'interactions médicamenteuses, de toxicités cumulées et de risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (réaction paradoxale) ^(8,31).

Choix des molécules et des séquences thérapeutiques

Le plus raisonnable est de débiter par le traitement de la tuberculose et par une quadrithérapie pour deux mois : isoniazide (3 à 5 mg/kg), rifampicine (10 mg/kg) ou rifabutine s'il est prévu de prescrire des antiprotéases (IP) ou des non nucléosidiques (INNTI), éthambutol (15 mg/kg) et pyrazinamide (20 mg/kg), et de différer le traitement antirétroviral ^(8,32,33).

On prendra le temps de s'assurer de la tolérance et de l'efficacité du traitement antituberculeux. Ensuite et suivant l'état immunitaire du patient (taux de CD4), on introduira le traitement ARV plus ou moins précocement ⁽²⁴⁾.

Si le taux de CD4 est $> 200 /\text{mm}^3$, on peut attendre le passage en bithérapie (rifabutine ou rifampicine et isoniazide) au bout de 8 semaines et associer rifabutine et IP boosté + 2 INTI en adaptant la dose de rifabutine à 150 mg un jour sur deux. Si on choisit l'association de 2 INTI+ 1 INNTI, il faut prescrire 300 mg par jour de rifabutine avec névirapine et augmenter à 450 mg/j avec éfavirenz. En cas de non disponibilité de rifabutine, on peut associer rifampicine et IP boosté ou éfavirenz à condition de réaliser une surveillance de la toxicité et des dosages pharmacologiques. On peut également prescrire initialement une association de 3 INTI qui présentent l'avantage d'une absence d'interaction médicamenteuse avec les antituberculeux, sous surveillance de l'efficacité anti-VIH. Le fait de différer le traitement anti-VIH réduit le risque de réaction paradoxale mais ne dispense pas d'une surveillance rapprochée des toxicités hépatiques en particulier ^(8,32,33).

En cas d'immunodépression sévère ($CD4 < 100 /mm^3$), on débutera le traitement antirétroviral après 2 à 8 semaines suivant les mêmes modalités⁽³³⁾.

Les deux traitements imposent le même impératif d'observance afin de prévenir l'échec et la sélection de souches de BK et de VIH résistantes. L'initiation des traitements doit s'accompagner d'explications et d'une « éducation » du patient qui doit faire face aux deux diagnostics lourds de conséquence et à la charge quotidienne des médicaments. Il est impératif de s'assurer de la possibilité de prise correcte des 2 traitements en dehors des structures hospitalières. La durée du traitement antituberculeux dépendra de la localisation : 6 à 9 mois pour une forme pulmonaire ou monoganglionnaire, 12 mois pour les formes disséminées, pluri-ganglionnaires ou neuro-méningées⁽³²⁾.

C O N C L U S I O N

Grâce aux progrès thérapeutiques permettant un contrôle de la réplication du VIH et une amélioration de l'état immunitaire des patients, les infections et tumeurs opportunistes sont moins fréquentes, mais elles n'ont pas disparu.

Les événements classant SIDA représentent encore 50 % des causes de décès chez les patients infectés par le VIH en France. Les infections opportunistes restent trop fréquemment une circonstance de dépistage de l'infection à VIH ou le signe d'un échec thérapeutique et nécessitent une prise en charge spécifique.

Dans nos pays, il ne faut pas méconnaître leur diagnostic et il faut savoir proposer un traitement spécifique toujours associé à la prise en charge du VIH. La prévention et le traitement peuvent nécessiter le recours à des thérapeutiques spécifiques posant des problèmes d'interactions médicamenteuses et de stratégies de soins souvent complexes à gérer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Mocroft A., et al; Lancet 2003;362:22-29.
2. Association of virus load, CD4 cell count, and treatment with clinical progression in human immunodeficiency virus-infected patients with very low CD4 counts. Miller V., et al. J. Infect. Dis. 2002;186-197.
3. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. Deeks S.G., et al. N. Engl. J. Med. 2001;344:472-480.
4. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Clifford D.B., et al. Neurology 1999;52:623-625.
5. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Carr A., et al. Lancet 1998;351:256-260.
6. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy : eight European study groups. Lederberger B., et al. N. Engl. J. Med. 2001;344:168-174.
7. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encéphalitis. Zeller V., et al. Clin. Infect. Dis. 2002;34:662-667.
8. Rapport d'experts 2004, sous la Direction du Pr JF Delfraissy, « Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH ». Médecine-Sciences Flammarion. P227-254.
9. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV infected patient at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia : prospective multicentre study. Furrer H., et al. AIDS. 2001;15:501-507.
10. Stopping primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV cohort study. Furrer H., et al. Lancet 2000;355:2217-2218.
11. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy induced increases in CD4+ cell count. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Group 362 study team. Currier J.S., et al. Ann. Intern. Med. 2000;133:493-503.
12. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirusretinitis in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Restimop Study Team. Jouan M., et al. AIDS. 2001;15:23-31.
13. Causes de décès des personnes infectées par le VIH en 2000 : persistance du SIDA, rôle émergent des cancers et des hépatites. Lewden C., et al. Bull. Epid. Hebdom. 2004;17:67-68.
14. Tumeurs malignes non associées au VIH : pronostic et traitement. Spano J.P. Bull. Cancer. 2003;90(5):413-418.
15. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. Gabarre J., et al. Lancet 2000;355:1071-1072.
16. Long term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. Dupont C., et al. AIDS. 2000;14:987-993.
17. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS related Kaposi's sarcoma. Tulpule A, Espina B.M, et al. J. Clin. Oncol. 1999;17:1876-1983.
18. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. Palefsky J.M., et al. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2001;28:422-428.
19. High incidence of anal highgrade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. Palefsky J.M., et al. AIDS. 1998;12:495-503.

20. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite use of highly active antiretroviral therapy. Piketty C., et al. *Sex. Transmi. Dis.* 2004;31:96-99.
21. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. French MA., et al. *AIDS.* 2004;18:1615-1627.
22. Immune reconstitution in HIV-infected patients. Hirsch H.H., et al. *Clin. Infect. Dis.* 2004;38:1159-1166.
23. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne S.A., et al. *AIDS.* 2005;19:399-406.
24. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. Navas E., et al. *Arch. Int. Med.* 2002;162:97-99.
25. Inflammatory reactions in HIV1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. De Simone J.A., et al. *Ann. Intern. Med.* 2000;133:447-454.
26. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during highly active antiretroviral therapy-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. Stone S.F., et al. *J. Infect. Dis.* 2002;185:1813-1817.
27. Immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne S.A., et al. *Medicine.* 2002;81:213-227
28. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequence and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition. Dresser G.K, et al. *Clin. Pharmacokinet.* 2000;38:41-57.
29. Thésaurus des interactions médicamenteuses. AFSSAPS. Mise à jour n°2 avril 2005.
30. Référentiel national des interactions médicamenteuses. Interactions médicamenteuses et cytochromes. AFSSAPS. Sécurité sanitaire & Vigilances. Mise à jour : 22 avril 2005.
31. Issues in the treatment of Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Wagner K.R., Bishai W.R. *AIDS.* 2001;15 Suppl 5:S203-12.
32. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of HAART. Dean G.L., et al. *AIDS.* 2002;16:75-83.
33. VIH édition 2004. Girard P.M., et al. Ed. Doin. 2004. p233-237.

