

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Infections chez l'adulte :
prophylaxies et traitements curatifs
(juillet 2018)

Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »

Sous la direction du Professeur Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	UMR S 1136, INSERM, Université Paris 6
François DABIS	INSERM U 1219, Université et CHU de Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU Pointe à Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Univ Auvergne
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission de travail « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »

*Sous la direction du Professeur Olivier LORTHOLARY,
CHU Necker-Enfants malades et Institut Pasteur, Paris*

Florence ADER, CHU Lyon

Guillaume BRETON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Nathalie DE CASTRO, CHU Saint-Louis, Paris

Blandine DENIS, CHU Saint-Louis, Paris

Nicolas DUPIN, CHU Cochin, Paris

Fanny LANTERNIER, CHU Necker-Enfants malades - Institut Pasteur, Paris

Odile LAUNAY, CHU Cochin, Paris

Marianne L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris

Vincent LE MOING, CHU Montpellier

Jérôme PACANOWSKI, CHU Saint-Antoine, Paris

Matthieu REVEST, CHU Rennes

Personnes auditionnées

Olivier BOUCHAUD, CHU Avicenne, Bobigny

Anne BOURGARIT, CHU Jean Verdier, Bondy

Guislaine CARCELAIN, CHU Robert Debré, Paris

Caroline CHARLIER-WOERTHER, CHU Necker-Enfants malades - Institut Pasteur,
Paris

Jacques GASNAULT, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Isabelle HEARD, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Michel WOLFF, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

Sommaire

Épidémiologie des infections opportunistes	7
<i>Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire</i>	<i>9</i>
<i>Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire</i>	<i>10</i>
<i>Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale.....</i>	<i>10</i>
<i>Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale.....</i>	<i>11</i>
<i>Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose.....</i>	<i>11</i>
<i>Arrêt et reprise des prophylaxies.....</i>	<i>11</i>
Tuberculose	12
<i>Traitement de la tuberculose maladie</i>	<i>12</i>
<i>Diagnostic et traitement de la tuberculose latente</i>	<i>13</i>
Infections à Mycobacterium avium.....	14
<i>Traitement curatif.....</i>	<i>14</i>
<i>Prophylaxie primaire</i>	<i>14</i>
Infections bactériennes (hors mycobactérioses)	14
<i>Infections bactériennes invasives</i>	<i>14</i>
<i>Pneumonies bactériennes</i>	<i>15</i>
Traitement curatif	15
Prévention	15
<i>Infections digestives</i>	<i>15</i>
Prévention primaire	16
Prévention de l'exposition	16
Clostridium difficile	16
Bartonelloses.....	16
Nocardioses	16
Infections à Rhodococcus equi	17
Infections à cytomégalovirus (CMV)	17
<i>Traitements curatifs.....</i>	<i>17</i>
Rétinites à CMV	17
Autres types d'atteintes.....	17
<i>Traitements préventifs</i>	<i>18</i>
Prophylaxie secondaire des rétinites à CMV	18
Prophylaxie secondaire des autres localisations	18
Prévention primaire	18
Infections à Herpes Simplex Virus (HSV).....	18
<i>Traitements curatifs.....</i>	<i>18</i>
<i>Traitements préventifs</i>	<i>18</i>
Prophylaxie secondaire.....	18
Prophylaxie primaire	19

Infections à Virus Varicelle Zona (VZV)	19
<i>Traitements curatifs</i>	<i>19</i>
<i>Traitements préventifs</i>	<i>19</i>
Prophylaxie secondaire.....	19
Prévention primaire	19
Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) : infection à JC virus	20
<i>Traitements curatifs</i>	<i>20</i>
<i>Traitements préventifs</i>	<i>20</i>
Encéphalite VIH	20
Grippe	21
<i>Traitement curatif</i>	<i>21</i>
<i>Prophylaxie (en dehors du vaccin)</i>	<i>22</i>
Infections fongiques	22
<i>Cryptococcose</i>	<i>22</i>
Traitement curatif	22
Prophylaxie secondaire.....	23
Prophylaxie primaire	23
Dépistage de l'antigénémie cryptococcique.....	23
<i>Infections à Candida</i>	<i>23</i>
Traitement curatif	23
Prophylaxie secondaire.....	24
Mycoses endémiques	24
<i>Histoplasmosse</i>	<i>24</i>
Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire).....	24
<i>Coccidioïdomycose</i>	<i>24</i>
Traitement	24
<i>Paracoccidioïdomycose</i>	<i>25</i>
Traitement	25
<i>Blastomycose</i>	<i>25</i>
Traitement	25
<i>Pénicilliose</i>	<i>25</i>
Traitement	25
Parasitoses intestinales	28
Leishmaniose viscérale	29
<i>Traitement d'attaque</i>	<i>29</i>
<i>Traitement d'entretien</i>	<i>29</i>

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Infections sexuellement transmissibles (IST)	29
<i>Syphilis</i>	29
<i>Infections à gonocoque</i>	30
<i>Lymphogranulomatose vénérienne rectale (maladie de Nicolas-Favre)</i>	31
<i>Autres infections à Chlamydia trachomatis</i>	31
<i>Infections à Mycoplasma genitalium</i>	31
<i>Condylomes anogénitaux</i>	31
<i>Conseils généraux</i>	31
Particularités chez la femme enceinte	33
Quand introduire les antirétroviraux au cours des infections opportunistes ?	36
Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire* [98-110]	38
<i>Définition et diagnostic</i>	38
<i>Aspects cliniques</i>	39
<i>Facteurs de risque</i>	40
<i>Pronostic de l'IRIS</i>	40
<i>Traitement curatif</i>	41
<i>Traitement préventif</i>	41
Voyages	41
Vaccinations [115-126]	42
<i>Vaccins inactivés et sous-unitaires</i>	43
Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche	43
Vaccination contre les infections invasives à Haemophilus influenzae de type b	43
Vaccination contre l'hépatite B.....	43
Vaccination contre l'hépatite A.....	44
Vaccination contre les infections à pneumocoque.....	44
Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé	45
Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM).....	45
Vaccination contre les infections à papillomavirus.....	45
Vaccins vivants atténués.....	46
Vaccination contre la tuberculose	46
Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.....	46
Vaccination contre la fièvre jaune	46
Vaccination contre la varicelle et le zona	47
Vaccination contre les infections à rotavirus.....	47
Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant	47
Références	52
Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations	59

Épidémiologie des infections opportunistes

Les infections opportunistes (IO) surviennent lors d'une prise en charge tardive de l'infection VIH, ou, chez des patients déjà suivis, lors d'une rupture d'observance ou en cas d'échecs des prises en charge thérapeutique antirétrovirale / préventive des IO. Au niveau mondial en 2015, 1,2 millions (11 %) des 10,4 millions de cas de tuberculose recensés survenaient chez des personnes vivant avec le VIH avec un nombre de décès par co-infection VIH/tuberculose estimé à 390,000 (dont 75 % en Afrique). La prévalence actuelle de l'antigénémie cryptococcique est de 6 % chez les personnes vivant avec le VIH ayant une numération de lymphocytes CD4+ de moins de 100/mm³ (dont 42 % ont une méningite occulte) et un nombre de cas incident de méningites à cryptocoque estimé à 223,100 en 2014 (dont 73 % en Afrique). La méningite à cryptocoque est responsable de 15 % de la mortalité mondiale liée au SIDA [1,2]

Dans les pays du Nord, la tuberculose et la pneumocystose pulmonaire restent les IO les plus fréquentes. Avec le développement des voyages, l'histoplasmosse et les autres mycoses endémiques doivent être évoquées devant des signes aspécifiques chez des patients ayant un déficit immunitaire marqué (CD4 < 100/mm³).

En 2011, en France, dans la cohorte FHDH ANRS CO4, la syphilis (7,7/1 000 patients-années (Pa)) et les pneumopathies bactériennes (incidence 7,5/1 000 Pa) étaient les pathologies infectieuses les plus fréquentes. Parmi les IO, l'incidence de la pneumocystose pulmonaire était de 1,7/1 000 Pa, celle de la tuberculose de 1,5/1 000 Pa, les infections à CMV de 1,7/1 000 Pa (rétinite à CMV : 0,1/1 000 Pa), la candidose œsophagienne de 1,5/1 000 Pa, les autres (dont la toxoplasmose) ayant une incidence <1/1 000 Pa.

Si la mortalité liée au Sida continue de baisser en France avec 25 % de causes Sida parmi les décès des PVVIH en 2010 (vs 36 % en 2005 et 47 % en 2000), on peut noter que 30 % des patients séropositifs nouvellement diagnostiqués en 2010 en France étaient encore pris en charge à un stade avancé de la maladie avec des CD4 <200/mm³ et/ou un stade Sida [3-5].

Le pronostic des PVVIH admis en réanimation s'est nettement amélioré ces dernières années avec une mortalité peu différente de celle observée chez les patients non infectés par le VIH. Le profil de ces patients a également évolué avec moins d'IO (notamment pneumocystose et toxoplasmose) et plus de pathologies identiques à celles retrouvées dans la population générale. L'insuffisance respiratoire aiguë reste la cause prédominante d'admission en réanimation, suivie par le sepsis, les troubles de la conscience et l'insuffisance rénale. La répartition des causes d'admission est très largement influencée par le statut immuno-virologique des patients (nombre de CD4 et charge virale). Les affections classant SIDA sont essentiellement observées chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, plus particulièrement chez les sujets originaires d'Afrique subsaharienne et les usagers de drogues [6,7].

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Tableau 1. Traitements prophylactiques usuels des infections opportunistes / Indications en France

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)	<ul style="list-style-type: none"> – TMP-SMZ (80/400) : 1 cp/j (AI) ou (160/800) : 1 cp x 3/semaine (BI) – Aérosols de pentamidine 300 mg x 1/mois (BI) – Dapsone (50 à 100 mg/j) (BI) – Atovaquone 1500 mg/j (BI) 	<i>Idem</i> prophylaxie primaire	<p>CD4<200/mm³ CD4<15 %</p>	<p>CD4>200/mm³ et > 15 % à 2 reprises ≥ 3 mois intervalle Si CV <50 copies/mL après au moins 3 mois d'ARV et 101<CD4<200/mm³</p> <p>Reprise si CD4 < 200/mm³</p>
<i>Toxoplasma gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> – TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (AII) ou (80/400) : 1 cp/j (AII) – Dapsone 50 mg/j + Pyriméthamine 50 mg/sem. + ac. folinique 25 mg/sem. (BI) – Atovaquone 1500 mg/j (CII) 	<ul style="list-style-type: none"> – TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (BII) – Pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique) + Sulfadiazine 2 g/j (AI) ou clindamycine 1,2 g/j (BI) (clindamycine non active sur PCP) – Atovaquone 750 à 1500 mg/j + pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique (CII) 	IgG anti- <i>Toxoplasma</i> + et CD4<100/mm ³	<p>CD4>200/mm³ pendant ≥ 6 mois, charge virale indétectable</p> <p>– Reprise si CD4 < 200/mm³</p>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Non recommandée en France	<ul style="list-style-type: none"> – Fluconazole 200 mgx1/j PO (AI) (efficacité>itraconazole) – Si fluco impossible : itraconazole 200 mg x2 /j (CI) (+dosage) ou voriconazole (+dosage) – Si résistance au fluconazole : voriconazole (+dosage) (CI) 	NA	<p>CD4 >100/mm³ avec CV indétectable, > 3 mois sous cART et durée totale de traitement (curatif et entretien) > 12 mois (BII) et titre antigénique < 1/512</p> <p>– Reprise si CD4 < 100/mm³ (BIII)</p>

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose latente : – isoniazide (4-5 mg/kg/j) 9 mois +vit B6 (250 mg/j) (A1) – isoniazide (4-5 mg/kg/j) + vit B6 (250 mg/j) +rifampicine (10 mg/kg/j) 3 mois (BII)	Non recommandée	– IGRA + (BII) – Vérifier l'absence de tuberculose active	Non applicable
<i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	La prophylaxie primaire par azithromycine n'est plus recommandée	Traitement d'entretien : clarithromycine 1 g/j + éthambutol 15 mg/kg/j (A1) (± rifabutine (C1)) – (azithromycine alternative à clarithromycine si interactions ou intolérance) (AII)	Alternative à la prophylaxie = surveillance clinique et cART	– Prophylaxie IIaire : >1 an de traitement, guérison clinique et microbiologique, CD4 >100/mm ³ et > 6 mois cART
Cytomegalovirus (CMV)	Non recommandée	– Rétinites à CMV valganciclovir : 900 mg x1 / j PO (BII) – Localisations extra-rétiniennes : discussion cas/cas	– Rétinites à CMV traitée et CD4 < 100/mm ³ – Localisations extra-rétiniennes : discussion cas/cas	– Après accord de l'ophtalmologiste, sous cART, CD4>100/mm ³ depuis ≥ 3 mois et PCR CMV négative – Reprise si CD4 < 100/mm ³

IGRA = Test de libération de l'IFN gamma (IFN-gamma release assay).

Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cps à 160 mg/800 mg/j) pendant 3 semaines [A I]. L'adjonction rapide d'une corticothérapie (au plus tard 72 h après l'initiation du traitement anti-*Pneumocystis*) est recommandée lorsqu'existe une hypoxémie inférieure à 70 mmHg en air ambiant [A I]. Une méta-analyse a estimé que la corticothérapie permettait une réduction du risque relatif de mortalité à M1 de 44 % [8]. La posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (le schéma usuel d'administration de prednisone orale est: 60 à 80 mg/j en 2 prises de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10 et 20 mg/j de J11 à J21, même si des schémas plus courts sont envisageables). Si la voie IV est nécessaire, on recourt à la méthylprednisolone à une posologie initiale de 75 % de la posologie orale. Chez les patients très immunodéprimés, il convient de rechercher une infection concomitante à CMV, à *C. neoformans* ou à mycobactérie qui pourrait être aggravée par la corticothérapie, ou dont l'expression clinique pourrait être atténuée avec un risque de retard au diagnostic et un risque de « unmasking » IRIS suite à l'initiation ultérieure des ARV, et de monitorer la

PCR CMV. En cas de positivité de la PCR CMV lors de l'instauration de la corticothérapie, il est recommandé de réaliser un fond d'œil et il est proposé de débuter un traitement pré-emptif le temps de la corticothérapie afin d'éviter une atteinte d'organe et un unmasking IRIS à l'initiation ultérieure des ARV.

Dans les formes avec insuffisance respiratoire, la ventilation non invasive devrait être privilégiée, mais sans retarder la ventilation invasive si nécessaire. L'ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) ne doit pas être contre-indiquée d'emblée, mais discutée au cas par cas. Une évolution apparemment non favorable de l'insuffisance respiratoire est une situation non rare. L'« échec » du traitement par cotrimoxazole ne devrait se discuter qu'à partir de 8-10 jours. La non-amélioration de l'insuffisance respiratoire peut être la conséquence d'une infection opportuniste associée (CMV), d'une réaction inflammatoire persistante, d'une évolution fibrosante, d'une souche non sensible au cotrimoxazole par mutation sur la dihydroptéroate synthase. Le relais par la pentamidine parentérale, la réaugmentation de la corticothérapie, le traitement d'une infection associée seront discutés.

En cas de contre-indication ou d'intolérance (réaction allergique sévère vers J10) au cotrimoxazole, les alternatives principales sont l'atovaquone (750 mg x 2/j en suspension buvable au cours de repas riches en graisses) dans les formes modérées [A I] et la pentamidine IV (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique) dans les formes sévères [A I]. Les aérosols quotidiens de pentamidine (300 mg) ne constituent pas une alternative au cotrimoxazole dans les formes modérées car leur efficacité est moindre et les rechutes plus fréquentes.

Certains IP/r (en particulier lopinavir, darunavir et tipranavir) et l'efavirenz diminuent de plus de 50 % les concentrations d'atovaquone avec un risque probable de diminution d'activité de la molécule ; le strict respect d'une prise du médicament au cours d'un repas riche en graisses est d'autant plus important dans cette situation [9]. Les données publiées sont discordantes concernant l'interaction entre l'atovaquone et l'atazanavir [10].

Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire

Elle repose sur le cotrimoxazole (TMP-SMZ (80/400) : 1 cp /j ou (160/800) : 1 cp x 3/semaine). Les traitements alternatifs sont l'atovaquone (1500 mg/j en une prise avec un repas riche en graisses), la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg), la dapsonne (50 à 100 mg/j), ou l'association dapsonne + pyriméthamine, cette dernière association étant une alternative au cotrimoxazole permettant également d'assurer une prophylaxie primaire de la toxoplasmose.

Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (100 mg le 1^{er} jour, puis 1 mg/kg/j soit 50 à 75 mg/j associée à 25 mg/j d'acide folinique) et sulfadiazine (100 mg/kg/j, répartis en 4 prises avec un maximum de 6 g/j, auquel il faut associer une alcalinisation des urines, par exemple par de l'eau de Vichy pour éviter les lithiases) pendant au moins 6 semaines et jusqu'à réponse clinique et radiologique (disparition du rehaussement des lésions par le produit de contraste) [A I]. En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (2,4 g/j en 4 administrations sous forme intraveineuse ou orale) [A I].

Une méta-analyse (incluant notamment cinq essais randomisés prospectifs) n'a pas permis de démontrer de différence significative entre l'association pyriméthamine-sulfadiazine et le cotrimoxazole concernant le taux de réponse clinique, morphologique ou la fréquence des effets secondaires [11]. L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j sans dépasser 12 ampoules/j) est donc une alternative de première intention.

L'utilisation de l'atovaquone (1 500 mg x 2/j au cours d'un repas riche en graisses, et en association avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine (CII) ou de l'azithromycine en association avec la pyriméthamine (CIII) a également été proposée.

Un traitement anticonvulsivant n'est recommandé qu'en cas de comitialité actuelle ou ancienne et doit alors être poursuivi pendant toute la durée du traitement antitoxoplasmique d'attaque. Il est recommandé de privilégier des médicaments dénués d'interactions avec les antirétroviraux, tels la gabapentine ou le lévétiracetam. La possible diminution des concentrations de valproate de sodium, éliminé principalement par glucuroconjugaison, en cas de traitement par IP/r ne contre-indique pas son utilisation, mais justifie un suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. Le valproate est contre-indiquée chez la femme en âge de procréer.

La corticothérapie n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de l'œdème périlésionnel [12]. Sa prescription ne doit pas être systématique en raison du risque de rendre non contributive la biopsie cérébrale en cas d'échec du traitement d'épreuve anti-toxoplasmique avec

suspicion de lymphome cérébral. Il est recommandé de rechercher une infection concomitante à CMV, à *C. neoformans* ou à mycobactéries avant de proposer une corticothérapie [12].

Dans les formes les plus sévères avec coma requérant la ventilation mécanique, un traitement « cérébro-protecteur » doit être entrepris (position de la tête à 30°, PaO₂ > 60 mmHg ou SPO₂ > 94 %, PaCO₂ entre 35 et 40 mmHg, température < 38°C, natrémie et glycémie normales)

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 x 3/semaine d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j), qui assure également la prophylaxie de la pneumocystose, ou + clindamycine (1200 à 1800 mg/j) (dans ce cas, il est nécessaire d'administrer des aérosols mensuels de pentacarinate pour prévenir la pneumocystose). Le cotrimoxazole (160 mg/800 mg (1 cp/j) représente une alternative (BII). L'atovaquone (750 à 1500 mg/j (CII) au cours d'un repas riche en graisses, en association avec la pyriméthamine) est une alternative peu évaluée.

Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

La prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose est résumée dans le tableau 1. Dans ce cadre, il faut noter qu'un traitement d'entretien d'une toxoplasmose cérébrale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine ou qu'un régime comprenant de l'atovaquone constituent une prévention primaire efficace de la pneumocystose ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires.

En l'absence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés (CD4 < 200/mm³).

Le cotrimoxazole par voie orale assure la prévention mixte de la pneumocystose et de la toxoplasmose. La prise quotidienne d'un comprimé faiblement dosé (80/400) confère une efficacité comparable et une toxicité moindre que le comprimé fortement dosé (160/800) pour la prévention primaire de la pneumocystose pulmonaire et est également une option pour la prévention de la toxoplasmose [AII]. L'administration discontinuée tous les deux jours d'un comprimé fortement dosé (160/800) est une alternative à la prise quotidienne.

Arrêt et reprise des prophylaxies

Les conditions d'arrêt des traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose sont mentionnées dans le Tableau 1. Sous ARV, il est admis qu'une restauration immunitaire au-delà d'un seuil de 200 CD4/mm³ permet l'interruption des prophylaxies.

Néanmoins, une étude observationnelle de cohorte européenne a montré que le risque de pneumocystose était faible et non modifié par la prophylaxie chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 100 et 200/mm³ avec une charge virale VIH indétectable sous antirétroviraux. De plus, un essai prospectif mené en Thaïlande sur un petit nombre de patients dont le taux de CD4 restait inférieur à 200/mm³ malgré une charge virale indétectable n'a pas mis en évidence d'accroissement significatif du risque de PCP parmi les patients sans prophylaxie comparés à ceux sous prophylaxie.

En revanche, il semble prudent d'attendre classiquement que la durée de restauration immunitaire sous ARV efficaces persiste au moins six mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose, bien que le taux résiduel de rechute ne soit pas totalement nul au-delà de ce seuil. En effet, les données récentes d'une étude observationnelle menée en Europe confirment que le risque de rechute est plus élevé en l'absence de prophylaxie chez les patients à charge virale indétectable et dont le taux de CD4 est compris entre 100 et 200/mm³, et que les facteurs de risque de rechute en l'absence de prophylaxie sont :

1/ au-delà de 200 CD4/mm³, l'absence d'indétectabilité de la charge virale

2/ chez les patients avec une charge virale indétectable, le fait d'avoir un taux de CD4 compris entre 100 et 200 CD4/mm³ versus >200/mm³. Ces données plaident pour restreindre l'interruption de la prophylaxie secondaire de la toxoplasmose aux seuls patients ayant restauré un taux de CD4 > 200 et ayant une charge virale indétectable [13].

Enfin, compte tenu de l'impact favorable du cotrimoxazole sur un spectre large de processus infectieux en Afrique, l'interruption de ce médicament ne doit pas, chez les patients qui y demeurent

régulièrement, être envisagée avant au minimum 72 semaines de traitement antirétroviral et ce quel que soit le taux de CD4 [14-16].

Tuberculose

Traitement de la tuberculose maladie

Le traitement antituberculeux ne diffère pas chez les PVVIH de celui recommandé chez les patients non infectés par la VIH et repose sur une quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) pendant 2 mois (ou trithérapie isoniazide, rifampicine, pyrazinamide si la souche est sensible à l'isoniazide), suivie d'une bithérapie (isoniazide, rifampicine) pendant 4 mois dans la plupart des atteintes tuberculeuses, en dehors de l'atteinte osseuse et méningée pour lesquelles la durée de la bithérapie est de 7 à 10 mois (AI). La durée de la bithérapie est prolongée de 3 mois en cas de non utilisation du pyrazinamide ou si les cultures des expectorations réalisées au deuxième mois de traitement sont encore positives (AI). La plupart des recommandations préconisent la même durée de traitement anti-tuberculeux, bien que les PVVIH soient souvent traités plus longtemps en pratique clinique car le traitement est poursuivi jusqu'à 12 mois au total en raison d'atteintes disséminées sévères ou d'aggravation des lésions sous traitement dans le cadre d'un IRIS. Comme pour les patients non infectés par le VIH, dans les atteintes méningées symptomatiques, il est recommandé d'utiliser une corticothérapie à posologie élevée (dose initiale de 0,4 mg/kg/j de dexaméthasone) pendant 4 semaines suivie d'une décroissance progressive jusqu'à interruption sur 4 semaines (AI). Certaines études semblent suggérer le bénéfice à l'utilisation de la corticothérapie pour prévenir l'évolution vers la constriction en cas de péricardite tuberculeuse, sans effet sur la survenue d'une tamponnade ou la mortalité. L'utilisation de la corticothérapie dans ce contexte d'infection par le VIH associée est donc à évaluer au cas par cas.

En 2014, le rapport du CNR des mycobactéries faisait état d'un taux de résistance primaire à l'isoniazide en augmentation à 8,8 %, à la rifampicine de 2,8 % et de multi-résistance de 2,4 % ; les patients infectés par le VIH représentant 6,1 % des patients tuberculeux en France. Le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire pour le diagnostic des formes pulmonaires avec examen direct négatif et pour un diagnostic précoce de résistance à la rifampicine telles que Cepheid GeneXpert MTB/RIF représente une avancée importante.

En cas de tuberculose multirésistante (MDR=résistance à l'isoniazide et à la rifampicine) ou ultra-résistante (XDR=MDR+ résistance aux fluoroquinolones et à au moins 1 traitement injectable de seconde ligne), le traitement doit être débuté si possible après obtention de l'antibiogramme ou à défaut, des résultats de la recherche génotypique de mutations de résistance aux antituberculeux de deuxième ligne (aminosides et fluoroquinolones en particulier). En plus des anti-tuberculeux de deuxième ligne, la mise à disposition de nouvelles molécules comme la bedaquiline, le linezolid, et depuis peu le delamanide permet de reconstituer un multithérapie associant au moins 4 molécules supposées actives. La bedaquiline étant métabolisée via les cytochromes hépatiques (CYP450 3A4), une interaction est attendue. Des études pharmacocinétiques ont montré en effet que le lopinavir/ritonavir augmentait l'exposition à la bedaquiline sans évaluation de la signification clinique de cette interaction, en particulier sur l'allongement de l'espace QT qui peut être observé sous bedaquiline. Ces données ne permettent pas de faire des recommandations de modification de doses mais la prudence est de modifier le traitement antirétroviral quand cela est possible pour éviter l'utilisation des IP/r. Il est important de s'assurer de l'adhésion au traitement qui est plus toxique que le traitement standard et prolongé en général jusqu'à 18-24 mois.

Les spécificités de la gestion du traitement antituberculeux dans le cadre de l'infection VIH sont d'une part les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux (ARV) et la rifampicine et d'autre part, le risque d'aggravation paradoxale des lésions de tuberculose après la mise sous ARV (voir chapitre IRIS). En accord avec les résultats de trois essais internationaux (ANRS Camélia, STRIDE et SAPIT), l'introduction des ARV est préconisée dès le 15^{ème} jour pour les patients avec un déficit immunitaire profond ($CD4 < 50/mm^3$) (AI), à l'exclusion des atteintes méningées dont la mortalité est élevée dans les premières semaines (au cours des méningites tuberculeuses, il est recommandé d'attendre au moins 4 semaines avant d'introduire les ARV). Chez les autres patients ayant une tuberculose active, un délai de 2 à 4 semaines avant l'introduction des ARV semble raisonnable car suffisamment à distance de l'introduction des antituberculeux et du cotrimoxazole pour pouvoir mieux évaluer sa tolérance.

En ce qui concerne le traitement ARV, on privilégie une combinaison comprenant soit l'efavirenz à la dose de 600 mg/jour (AI) soit le raltegravir à la posologie de 400mg X 2 / jour (AII).

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Les données de l'essai ANRS BKVIR soulignent l'efficacité de la stratégie reposant sur l'association tenofovir-emtricitabine et efavirenz. Pour les patients de plus de 60 kg à l'initiation du traitement, la nécessité de réaliser des dosages plasmatiques de l'efavirenz est controversée. Chez un patient ayant une charge virale contrôlée et dont le poids augmente en cours de traitement antituberculeux, la modification de dose ne semble pas nécessaire.

Les inhibiteurs de l'intégrase, à l'exception de l'elvitegravir, apparaissent comme une option thérapeutique intéressante en raison de l'absence de métabolisme via les cytochromes P450. Cette stratégie a été évaluée dans l'essai de phase II ANRS Replate TB évaluant 3 bras de traitement (51 patients par bras) : TDF+3TC en association soit avec EFV 600 mg/j, soit raltegravir 400 mg x 2/j soit raltegravir 800 mg x 2/j. Dans l'analyse en intention de traiter, les taux de succès étaient respectivement de 67 %, 76 % et 63 % à 48 semaines. Dans la sous-étude pharmacocinétique de cet essai, les concentrations résiduelles de raltegravir associé à rifampicine/isoniazide étaient abaissées de 30 % environ mais avec maintien d'une AUC équivalente à la période sans antituberculeux du fait de l'induction de l'UGT1A1 par la rifampicine. Cette baisse était moins importante qui avait été observé chez le volontaire sain (61 %). Ces résultats suggèrent que le raltegravir à la dose standard de 400 mg x 2/j est une alternative (AI) en cas d'impossibilité d'utiliser l'efavirenz. Ces données sont en cours de validation dans un essai de phase III.

L'utilisation du dolutegravir à double dose en association avec la rifampicine vient d'être évaluée avec succès dans un essai de phase III (Dooley K et al. Safety and efficacy of dolutegravir-based ART in TB/HIV co-infected adults at week 48 - TUAB0206, AIDS 2018 Conference, Amsterdam, juillet 2018).

L'association de 3 inhibiteurs nucléosidiques n'est pas une alternative acceptable chez ces patients très immunodéprimés car l'efficacité virologique est inférieure à celle de l'efavirenz (BI).

Enfin, si le traitement ARV doit comprendre des IP/r, la rifampicine est alors remplacée par la rifabutine qui présente une interaction plus faible, à condition d'adapter la dose de rifabutine (150 mg/j) et les dosages de rifabutine peuvent aider à adapter la posologie. L'émergence de résistance aux rifamycines a été décrite lorsque la posologie de rifabutine est trop basse, la posologie minimale ne doit pas se situer en dessous de 150 mgx3/semaine. La surveillance des effets indésirables en particulier des uvéites est impérative.

La rifabutine présente moins d'interactions avec les INNTI et peut être co-administrée avec l'efavirenz et la nevirapine mais l'intérêt de ces combinaisons est limité et n'est pas bien évalué (CIII) [17-26].

Diagnostic et traitement de la tuberculose latente

Le diagnostic de tuberculose latente repose classiquement soit sur l>IDR soit sur les tests de production d'interféron ou IGRAs (T-SPOT. TBR ou Quanti FERON-TB Gold ITR) [27,28]. Les IGRAs ont l'avantage de ne pas nécessiter de deuxième consultation et d'être plus spécifiques de *M. tuberculosis*.

Lors de la prise en charge initiale d'un patient infecté par le VIH, la recherche d'une tuberculose latente doit donc se faire par la réalisation d'un test IGRA quel qu'il soit (AII). Les tests IGRAs sont désormais pris en charge par l'Assurance Maladie.

En cas de positivité, la recherche d'une tuberculose maladie doit être réalisée par l'interrogatoire, l'examen clinique et une imagerie thoracique systématique (radiographie, voire tomodensitométrie), quel que soit le niveau de CD4, en particulier chez les migrants de zone à forte prévalence [29]. En absence d'arguments pour une tuberculose maladie, le traitement de l'infection latente doit être envisagé et ce quel que soit le taux de CD4 (à l'exclusion de ceux ayant un antécédent de tuberculose maladie préalablement correctement traitée (BII)).

En cas de test IGRA négatif chez un sujet avec des CD4 < 150/mm³, il est conseillé de réaliser un deuxième test (T-SPOT. TBR si Quanti FERON-TB Gold ITR négatif et inversement).

En cas de test indéterminé, il est conseillé de faire le test IGRA qui n'a pas été réalisé en première intention (T-SPOT. TBR si Quanti FERON-TB Gold ITR et inversement).

Il n'existe à ce jour, aucune donnée sur l'apport du Quantiferon-Plus© dans ce dépistage.

Le traitement de la tuberculose latente est résumé dans le tableau 1 (pages 8-9). La monothérapie par rifampicine (4 mois) peut également être envisagée en cas d'intolérance à l'isoniazide (BII). En revanche, il n'est pas recommandé d'utiliser la bithérapie par rifampicine + pyrazinamide compte tenu d'un trop grand risque de toxicité hépatique (AI).

Tableau 2. Traitement antituberculeux chez les PVVIH

Tuberculose : durée totale de traitement 6 mois (hors atteinte osseuse et neurologique)		
Phase « d'induction » : 2 mois	Isoniazide 4-5 mg/kg/j Rifampicine 10 mg/kg/j Ethambutol 15-20 mg/kg/j Pyrazinamide 25-30 mg/kg/j	<u>Corticothérapie d'emblée en cas d'atteinte neuroméningée symptomatique (à discuter en cas d'atteinte péricardique)</u>
Phase de « consolidation » : 4 mois	Isoniazide 4-5 mg/kg/j Rifampicine 10 mg/kg/j	Prednisone 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines puis décroissance progressive sur 4 semaines
Tuberculose osseuse et neurologique : durée totale de traitement 9-12 mois.		

Tableau 3. Choix du troisième médicament antirétroviral en fonction de l'utilisation ou non de la rifampicine

Antituberculeux	Traitement antirétroviral
<u>Choix préférentiel :</u> Rifampicine (10 mg/kg/j)	Efavirenz 600 mg/j (AI) Raltegravir : 400 mg x 2/jour (AII) Dolutegravir : 50 mgX2/j (AI)
<u>Alternatives</u> Rifabutine 150 mg/j	Darunavir/r (AII)

Infections à *Mycobacterium avium*

Ces infections sont devenues exceptionnelles depuis quelques années.

Traitement curatif

Il repose actuellement sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j) (AI). La rifabutine n'est plus indispensable : elle protégeait contre l'émergence de résistance et améliorait la survie avant l'ère des antirétroviraux actifs, mais elle expose à des interactions médicamenteuses et à des effets indésirables. En cas de résistance aux macrolides, il est recommandé d'associer un traitement par rifabutine, éthambutol, amikacine (15 mg/kg/j) et moxifloxacine (400 mg/j) (BIII).

Les conditions d'arrêt du traitement sont précisées dans le tableau 1.

Prophylaxie primaire

Celle-ci (azithromycine) n'est plus recommandée chez les patients profondément immunodéprimés pour lesquels l'initiation précoce du traitement antirétroviral est la meilleure prévention. Une surveillance rapprochée doit permettre de débiter précocement une thérapie curative dès positivité de l'hémoculture (réalisée systématiquement à moins de 100 CD4/mm³ lors de la prise en charge initiale).

Infections bactériennes (hors mycobactérioses)

Infections bactériennes invasives

Malgré une baisse d'incidence due aux thérapeutiques antirétrovirales et aux programmes vaccinaux anti-pneumococciques, la survenue d'infections bactériennes invasives reste encore

significativement plus élevée chez les PVVIH que dans la population générale. Dans les pays développés, *Streptococcus pneumoniae* est le premier agent étiologique et la pneumonie est la situation la plus fréquente. Dans les pays en développement, les salmonelloses sont également fréquentes.

Le risque d'infection invasive à pneumocoque est 35 à 40 fois plus élevé chez les PVVIH (contre 100 fois à l'ère pré-antirétrovirale et pré-vaccinale).

Pneumonies bactériennes

Streptococcus pneumoniae est le premier agent étiologique des pneumonies bactériennes. L'incidence des pneumonies bactériennes a proportionnellement moins diminué que celle des IO classiques chez les sujets recevant un traitement antirétroviral efficace. Outre l'âge excédant 65 ans et le stade Sida, les facteurs de risque majeurs sont les addictions tabagique, alcoolique et aux drogues intraveineuses. Le tabagisme actif multiplie par 2 à 3 le risque de développer une pneumonie chez les PVVIH sous traitement antirétroviral. L'arrêt du tabac est corrélé à une diminution du risque de pneumonie bactérienne.

H. influenzae (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les pneumopathies atypiques sont plus rares.

Chez les sujets très immunodéprimés, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sont parfois à l'origine d'infections pulmonaires ou ORL sévères et récidivantes. Le risque de développer une légionellose n'est pas plus élevé chez les PVVIH.

Traitement curatif

Le traitement initial des pneumopathies bactériennes doit cibler le pneumocoque et *H. influenzae*. En cas de pneumopathie peu sévère, on propose en première intention un traitement par amoxicilline-acide clavulanique (3 g/jour). Une hospitalisation est recommandée en cas de pneumopathie sévère ou chez les patients ayant un taux de CD4 < 200/mm³, compte tenu du risque de surmortalité. Dans ce cas, l'antibiothérapie associe une bêta-lactamine (amoxicilline-acide clavulanique ou ceftriaxone) à un macrolide afin de prendre en compte une légionellose. L'utilisation des fluoroquinolones, en particulier antipneumococciques, doit être mûrement réfléchi compte tenu du risque de retarder le diagnostic d'une éventuelle tuberculose. Une réévaluation à 48-72 heures est nécessaire et peut permettre de cibler l'antibiothérapie sur le microorganisme identifié.

Prévention

Outre l'instauration d'un traitement antirétroviral actif, l'arrêt du tabac, qui a démontré son efficacité en termes de réduction du risque de pneumonies chez les PVVIH, est vivement conseillé. La vaccination antipneumococcique (schéma associant une dose de vaccin conjugué 13-valences puis une dose de vaccin polysaccharidique 23-valences au moins 2 mois plus tard) est recommandée chez tous les patients ayant un taux de CD4 > 200/mm³, de même que la vaccination antigrippale annuelle (cf. paragraphe « Vaccinations ») [39-43].

Infections digestives

Les principaux pathogènes digestifs sont salmonelles, *Campylobacter*, *Shigella* et *Yersinia*.

Les patients infectés par le VIH sont 20 à 100 fois plus à risque de développer une infection à salmonelles que la population générale. Les salmonelloses Typhiques (ST) incluent *Salmonella enterica* serotypes *Typhi*, *Paratyphi A*, *Paratyphi B* et *Paratyphi C*. Les Salmonelloses non Typhiques (SNT) sont le plus souvent causées par les serotypes *S. enteritidis* et *S. typhimurium* [44]. En Afrique, plus de 95 % des patients adultes présentant une SNT invasive sont infectés par le VIH et *Salmonella* est la 1^{ère} cause de bactériémie chez les patients infectés par le VIH [44,45].

L'infection est généralement symptomatique avec schématiquement trois présentations :

- la gastroentérite simple ;
- un syndrome diarrhéique chronique dysentérique fébrile associé à une altération de l'état général ;
- une bactériémie sévère parfois sans signes digestifs (en particulier sur un terrain très immunodéprimé)

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

Pour la shigellose, des épidémies par transmission sexuelle parmi les hommes ayant des relations avec les hommes (HSH) ont été rapportées [46].

Leur traitement curatif est représenté principalement par les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine pendant 5 à 7 jours) pour salmonelles, shigelloses et *Yersinia*, et les macrolides pendant 7 jours pour *Campylobacter*. Néanmoins, une résistance croissante aux fluoroquinolones est rapportée pour salmonelles et shigelles [45,47,48]. Ceci rend impératif la réalisation d'un antibiogramme, particulièrement chez les PVVIH originaires de, résidents ou ayant voyagé en Afrique et en Asie. Des résistances également croissantes sont rapportées vis-à-vis de la céftriaxone, du cotrimoxazole et de l'azithromycine.

Prévention primaire

Une antibioprofylaxie n'est généralement pas recommandée pour les voyageurs se rendant dans des pays d'endémie. Certains cliniciens proposent aux patients voyageurs d'emporter des antibiotiques (fluoroquinolones ou azithromycine en particulier) à prendre de façon empirique pendant 5 jours, en cas de diarrhée fébrile durant plus de 48 heures. Le cotrimoxazole pourrait être partiellement efficace pour la prophylaxie des gastro-entérites à salmonelles mais ne doit pas être utilisé dans cette indication en raison de sa toxicité et du risque d'émergence de résistance.

Prévention de l'exposition

Le risque d'infection bactérienne à transmission oro-fécale est augmenté chez les personnes voyageant dans les pays en développement. Les conseils d'hygiène habituels liés à l'eau doivent être rappelés.

Clostridium difficile

Avant l'ère des antirétroviraux, la prévalence estimée des infections à *C. difficile* était de 3 à 4.1 %. Dans une large étude multicentrique de cohorte menée entre 1992 et 2002, l'incidence des diarrhées à *C. difficile* était estimée à 4.12/1000 personnes/an avec une incidence à 9.89/1000 personnes/an dans le sous-groupe Sida [49]. *C. difficile* peut donc être retrouvé comme cause de diarrhée chez les sujets infectés par le VIH ayant reçu une antibiothérapie récente. Le traitement du premier épisode de colite à *C. difficile* non sévère repose sur l'administration du metronidazole 500 mg 3 fois/jour durant 10 jours. Si l'infection est d'emblée sévère ou s'il s'agit d'une récurrence après le premier épisode, le métronidazole n'est pas conseillé et le traitement repose sur l'utilisation de la vancomycine buvable à la dose de 125mg ou 500 mg 4 fois/jour ou de la fidaxomicine 200 mg 2 fois/jour durant 10 jours [50,51].

Bartonelloses

La prévalence des infections à *Bartonella* chez les patients porteurs d'une fièvre prolongée à un stade d'immunodépression avancée est probablement sous-estimée. L'organisme le plus fréquemment en cause est *B. henselae*, bacille à Gram négatif à multiplication intracellulaire, transmis par le chat. Des infections à *B. quintana* ont également été décrites. Le tableau le plus caractéristique est celui d'angiomatose bacillaire liée à *B. henselae*, associant une fièvre prolongée et des lésions cutanées papulo-nodulaires rouges violacées. Des tableaux plus polymorphes sont rencontrés et, en particulier, des fièvres prolongées avec ou sans point d'appel (adénopathie, lésions cutanées) pouvant traduire des pathologies telles que la péliose hépatique ou l'endocardite. Ces infections surviennent en général à un stade d'immunodépression très 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 les tissus et la sérologie. Leur recherche est très utile car ces infections sont facilement traitables par des antibiotiques simples tels que les macrolides, l'azithromycine (*B. henselae*) ou la doxycycline (*B. quintana*) pendant une durée prolongée (3 mois pour l'angiomatose bacillaire) [52].

Nocardioses

Les infections à *Nocardia* sont rares et surviennent plus volontiers chez des usagers de drogues par voie intraveineuse et à un stade d'immunodépression avancée ($CD4 < 100/mm^3$) [53]. Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, des localisations cutanées ou des tissus mous ainsi que des atteintes disséminées sont décrites. Malgré une bonne sensibilité in vitro à de nombreux antibiotiques (principalement cotrimoxazole mais aussi imipenem, C3G, amikacine, amoxicilline-acide clavulanique, variant en fonction de l'espèce), le traitement doit être prolongé plusieurs mois ; la mortalité reste élevée avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement. La prophylaxie par le cotrimoxazole pourrait limiter le risque de survenue chez les sujets très immunodéprimés. Cependant, des données issues

d'une étude européenne rassemblant des cas de nocardiose après transplantation d'organe solide a démontré l'inefficacité du cotrimoxazole faible dose dans la prévention de cette infection [54].

Infections à *Rhodococcus equi*

R. equi est un bacille à Gram positif responsable d'une zoonose qui affecte essentiellement les chevaux. Il est considéré comme un pathogène opportuniste chez l'immunodéprimé, notamment infecté par le VIH, chez lequel il peut être responsable de pneumopathies nécrosantes et de localisations abcédées extra-pulmonaires. Le traitement nécessite souvent une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie prolongée (glycopeptides, imipenem, rifampicine et/ou quinolones).

Infections à cytomégalovirus (CMV)

Traitements curatifs

Rétinites à CMV

Dans un essai contrôlé, randomisé, concernant le traitement d'induction des rétinites, le valganciclovir (900 mg x 2/j par voie orale) a prouvé sa non infériorité par rapport au ganciclovir intraveineux. A noter, qu'aucun patient présentant une rétinite proche de la fovéa n'était inclus dans cette étude.

Le ganciclovir et le foscarnet, tous deux par voie veineuse, ont également montré leur efficacité dans cette indication, mais leurs toxicités respectives en limitent l'utilisation. Les traitements locaux, par injection intra-vitréenne de ganciclovir ou de mise en place d'implant vitréen diffusant du ganciclovir, n'ont actuellement plus de place dans le traitement des rétinites, à l'exception peut-être des atteintes centrales à risque fonctionnel imminent. Le cidofovir au profil de tolérance mauvais n'est plus à utiliser.

La mise en route d'un traitement anti-rétroviral est primordiale, après la mise en route d'un traitement spécifique et dans un délai de 15 jours sous réserve d'une bonne évolution de la rétinite sous ce traitement, puisqu'il améliore à lui seul la rétinite.

Le traitement d'induction de première intention d'une rétinite périphérique à CMV repose donc sur le valganciclovir 900 mg x 2/j par voie orale pendant 3 semaines (AI) en accord avec l'AMM de ce médicament. Il doit être pris dans la mesure du possible avec des aliments. Le ganciclovir intraveineux n'est réservé qu'aux patients présentant des troubles rendant l'absorption digestive aléatoire. En cas d'atteinte centrale de la rétine ou de foyer étendu, il n'est pas possible de recommander un traitement par rapport aux autres. Le choix se fera parmi le valganciclovir (hors AMM), le ganciclovir IV (5 mg/kg x 2/j) (AMM) ou le foscarnet (90 mg/kg x 2/j) (AMM) (CIII). Des injections intra-vitréennes de ganciclovir peuvent se discuter (hors AMM) (CIII). Celles-ci doivent systématiquement être associées à un traitement par valganciclovir (900 mg x2/j) ou ganciclovir IV (5 mg/kg x2/j) pour éviter la survenue de manifestations controlatérales.

Autres types d'atteintes

Les atteintes peuvent être digestives, neurologiques centrales ou pulmonaires.

- En cas d'atteinte digestive : le traitement repose sur le ganciclovir (AMM) ou le foscarnet (AMM) (AI). Un traitement par valganciclovir (900 mg x 2/j) peut être discuté en cas d'atteinte modérée (prescription hors AMM), sans trouble digestif pouvant impacter sur l'absorption médicamenteuse. (CIII)
- En cas d'atteinte neurologique centrale : une bithérapie associant ganciclovir et foscarnet est recommandée (AMM), sans que l'intérêt de cette bithérapie ne soit formellement prouvé (CIII). La mise en route d'un traitement anti-rétroviral est primordiale, après la mise en route d'un traitement spécifique et dans un délai de 15 jours sous réserve d'une bonne évolution de l'encéphalite.
- En cas d'atteinte pulmonaire, un traitement par ganciclovir ou foscarnet IV initial avec relai possible par valganciclovir oral quand la situation clinique s'est largement améliorée est recommandé (CIII) pour une durée totale de trois semaines.

Traitements préventifs

Prophylaxie secondaire des rétinites à CMV

Il est recommandé de poursuivre un traitement d'entretien par valganciclovir (AMM pour cette indication), à la posologie de 900 mg/j en une prise (BII). Ce traitement doit être poursuivi tant que les CD4 ne sont pas remontés au-dessus de $100/\text{mm}^3$ pendant 3 mois. Au-delà, et sous réserve que l'évolution favorable de la rétinite est confirmée par un examen ophtalmologique et que le PCR CMV plasmatique est négative, ce traitement peut être interrompu. (BII) La surveillance ophtalmologique doit être régulière, initialement trimestrielle puis d'autant plus espacée que l'immunité se restaure (CIII).

Prophylaxie secondaire des autres localisations

L'indication d'une prophylaxie est à discuter au cas par cas (CIII).

Prévention primaire

Les patients séropositifs pour le VIH doivent bénéficier dès le diagnostic d'une recherche d'anticorps anti-CMV. Si cette recherche est négative, une sérologie anti-CMV doit être réalisée une fois par an, au moins tant que les CD4 sont inférieurs à $200/\text{mm}^3$ (AIII). La positivité de la sérologie implique la réalisation d'une PCR CMV avant l'initiation du traitement antirétroviral si les CD4 sont inférieurs à $100/\text{mm}^3$ et celle d'un fond d'œil.

Il n'y a pas d'indication à débiter une chimioprophylaxie spécifique anti-CMV chez les patients dont les CD4 sont inférieurs à $100/\text{mm}^3$ et la PCR CMV plasmatique est négative. La prévention repose alors sur la mise en route d'un traitement anti-rétroviral. Il convient cependant d'informer les patients sur la valeur d'alerte de troubles visuels devant amener à une consultation immédiate et sur l'importance de réaliser un examen du fond d'œil tous les 1 à 3 mois tant que la numération des CD4 reste inférieure à $100/\text{mm}^3$ (CIII).

Un traitement préemptif chez les patients ayant des $\text{CD4} < 100/\text{mm}^3$ et une PCR CMV faiblement positive (< 1000 copies / mm^3) en l'absence d'anomalie du fond d'œil n'est pas indiqué car un tel traitement n'a pas fait la preuve de son utilité² (BI). Par contre une PCR $> 1000/\text{mm}^3$ doit faire débiter un traitement préemptif par valganciclovir 900 mg x 2/j car cette PCR prédit la survenue d'une atteinte d'organe à CMV (BII). Ce traitement sera poursuivi une semaine après la négativation de la charge virale CMV contrôlée de façon hebdomadaire [55-58].

Infections à Herpes Simplex Virus (HSV)

Traitements curatifs

Le traitement curatif d'un épisode d'herpès génital repose sur le valaciclovir 1 000 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours (AI). Pour les formes sévères (extensives ou progressant malgré le traitement oral), un traitement par aciclovir 5 mg/kg/8 h IV est préféré sans qu'aucune étude ne valide cette attitude (AMM) (BIII). Un relais per os par valaciclovir peut être envisagé après amélioration des symptômes. En cas d'atteinte viscérale, le traitement repose sur l'aciclovir IV 10 mg/kg/8 heures pendant 14 jours, voire 21 jours en cas d'atteinte encéphalitique (AMM).

Le traitement des infections à HSV résistant à l'aciclovir repose sur le foscarnet à la posologie de 90 mg/kg x 2/j pendant 10 jours en cas d'atteinte cutanée, 15 jours en cas d'atteinte viscérale (AMM) (BIII).

Traitements préventifs

Prophylaxie secondaire

Le valaciclovir a prouvé son efficacité dans la prévention des récurrences cliniques d'herpès génital (AMM). Il est aussi efficace que l'aciclovir mais de prise plus aisée. Par contre, ce traitement ne permet pas de diminuer le nombre de réactivations non symptomatiques avec le risque de transmission qui s'y associe. Un traitement au long cours par aciclovir ne diminue également pas le risque de transmission du VIH chez les patients avec herpès génital. Enfin, l'utilisation d'aciclovir par voie orale est associée à un risque de résistance plus élevé chez les PVVIH (5 %) que chez les patients non infectés par le VIH (0,18 %), et ce d'autant plus que les CD4 sont bas.

Par conséquent, une prophylaxie secondaire par valaciclovir n'est indiquée qu'en cas de récurrences fréquentes (> 4 à 6/an), de lésions extensives chez les patients très immunodéprimés (< 100 CD4/mm³) ou de lésions chroniques (AI). Cette prescription se fera à la posologie de 500 mg x 2/j (AMM). Du fait du risque d'apparition de résistance, elle doit être réévaluée tous les 6 mois par un arrêt probatoire [59,60].

Prophylaxie primaire

Aucune prophylaxie primaire n'est recommandée.

Infections à Virus Varicelle Zona (VZV)

Traitements curatifs

Il n'existe pas d'essai contrôlé dans les infections à VZV chez les PVVIH.

En cas de varicelle, le traitement repose, en l'absence d'AMM, sur du valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours chez l'adulte en cas d'infection sans atteinte viscérale et lorsque les CD4 sont supérieurs à 200 mm³ (BIII). En cas d'atteinte viscérale, que ce soit en primo-infection ou en récurrence, le traitement repose sur l'aciclovir IV à la posologie de 10 mg/kg/8 h (AMM) voire 15 mg/kg/8 h en cas d'encéphalite. La durée de traitement varie selon l'organe atteint : 14 jours en cas d'atteinte pulmonaire, 21 jours en cas d'atteinte cérébrale (CIII). Pour les patients fortement immunodéprimés (CD4 < 200 mm³) avec atteinte cutanée sans atteinte viscérale, il semble préférable d'utiliser l'aciclovir IV à la posologie de 10 mg/kg/8 h (AMM) plutôt que le valaciclovir sans que cette attitude n'ait été évaluée (BIII). Le relais peut être fait par valaciclovir per os dès que l'état clinique est amélioré.

Le traitement du zona repose sur le valaciclovir, 1 g x 3/j pendant 7 à 10 jours (hors AMM) chez l'immunodéprimé (BIII). En cas d'atteinte cutanée disséminée ou particulièrement sévère, un traitement par aciclovir IV est préféré (10 mg/kg/8 h) avec relais per os dès amélioration clinique (AMM) (BIII).

Traitements préventifs

Prophylaxie secondaire

Aucun traitement prophylactique secondaire n'est recommandé quel que soit le taux de CD4 (CIII). La mise en route du traitement antirétroviral permet de diminuer l'incidence des récurrences.

Prévention primaire

L'attitude à adopter pour un patient non protégé vis-à-vis du VZV (sérologie contrôlée négative) chez qui un contage varicelleux est avéré n'est pas validée. L'utilisation des traitements par voie orale n'a pas été évaluée dans ce contexte. Les immunoglobulines spécifiques anti-VZV disponibles sous ATU ont une efficacité limitée à la diminution d'incidence des formes graves chez les patients immunodéprimés hors VIH, si elles sont administrées dans les 96 heures suivant le contage. Elles n'ont pas été évaluées dans le contexte spécifique de l'infection VIH.

En cas de contage varicelleux chez un sujet non protégé, on peut proposer :

- une simple surveillance clinique, avec mise en route d'un traitement précoce par valaciclovir en cas d'apparition de symptômes évocateurs chez un sujet peu ou pas immunodéprimé (CD4 > 200/mm³) (CIII) (hors AMM) ;
- chez un sujet immunodéprimé (CD4 < 200/mm³), demande en urgence d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV (Varitect, ATU nominative) auprès de l'ANSM, pour injection intraveineuse dans les 96 heures post-contage (CIII). La posologie recommandée varie de 5 à 25 UI/kg. En cas d'insuffisance rénale on privilégiera les posologies les plus basses (5 à 10 UI/kg). En cas de contage massif (exposition prolongée) et en l'absence d'insuffisance rénale, les posologies les plus hautes seront préférées (15 à 25 UI/kg) [61].

La place du vaccin anti-VZV sera discutée dans la section « Vaccinations ».

Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) : infection à JC virus

Traitements curatifs

Il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique spécifique du JC virus ayant fait la preuve de son efficacité. L'aracytine est inefficace et toxique. Le cidofovir est à proscrire définitivement du fait de son inefficacité et d'une toxicité. Sa forme orale, le brincidofovir (CMX001), n'a pas confirmé les espoirs qu'il avait suscité dans cette indication et n'est plus disponible pour un usage compassionnel. Un essai contrôlé (US clinical trials NCT00746941) a tenté d'évaluer la méfloquine, molécule à bonne pénétration cérébrale ayant une action *in vitro* sur le JC virus, mais cet essai n'est pas allé à son terme du fait d'une inutilité manifeste de cette molécule dans cette indication. Enfin, l'intérêt théorique des inhibiteurs des récepteurs 5HT2a de la sérotonine comme la mirtazapine ou la risperidone, n'a pas été évalué par un essai contrôlé et n'est pas confirmé dans une large étude rétrospective ; aucune autre étude n'est pour l'instant envisagée.

Seule la mise en route précoce d'un traitement antirétroviral a montré son efficacité dans cette indication. L'objectif de cette stratégie est de restaurer dans les meilleurs délais une réponse immunitaire capable de contrôler la réplication intracérébrale du virus JC mais ses modalités restent débattues. Les associations recommandées actuellement en première ligne incluant des molécules récentes doivent être utilisées de préférence à celles basées sur des antirétroviraux à score élevé de pénétration intracérébrale qui ne sont aucunement justifiées sur le plan théorique dans cette indication. Ainsi que l'a suggéré une étude non comparative de pentathérapie incluant de l'enfuvirtide montrant une survie à un an de 75 % significativement supérieure à ce qui était habituellement observé antérieurement avec une trithérapie classique, les stratégies d'intensification du traitement antirétroviral peuvent être envisagées mais exposeraient pour certains à un risque accru d'IRIS. De telles formes inflammatoires surviennent dans environ 15 % des cas, inaugurant parfois la LEMP dans les semaines suivant l'introduction ou la reprise d'un traitement antirétroviral. Elles sont rarement fatales et l'utilisation des corticoïdes est donc à réserver aux formes à risque d'engagement cérébral (CIII). D'autres stratégies d'immuno-intervention comme l'utilisation de l'IL-7 (ATU nominative) sont en cours d'évaluation.

Le traitement de la LEMP repose donc sur la mise en route le plus rapidement possible d'un traitement antirétroviral efficace (BII), renforcé par un inhibiteur de l'intégrase ou l'enfuvirtide [62-65].

Traitements préventifs

Le seul traitement préventif, que ce soit en prévention primaire ou en prophylaxie secondaire, est le traitement antirétroviral efficace.

Encéphalite VIH

Le diagnostic d'encéphalite à VIH est un diagnostic neuropathologique caractérisé par un pattern lésionnel caractéristique (nodules microgliaux avec cellules géantes multinucléées contenant de nombreux virions VIH) qui le plus souvent se présente cliniquement comme un syndrome démentiel de type sous-cortical d'évolution subaiguë associé à une réaction méningée de type lymphocytaire .

En 2018 dans les pays développés, ces formes se rencontrent essentiellement chez des patients ne recevant pas de traitement ARV efficace (soit parce que naïf ignorant leur statut VIH, soit en échec thérapeutique consécutivement le plus souvent à une spirale de défaut d'observance et d'émergence progressive de troubles neurocognitifs. Habituellement, la charge virale VIH est élevée à des niveaux comparables dans le plasma et le LCR.

D'un point de vue thérapeutique, rien n'est codifié hormis bien sûr de tenir compte des profils de résistance (actuels et dans la mesure du possible antérieurs) dans les 2 compartiments. Dans de tels cas, on a souvent tendance à proposer des schémas historiquement réputés neuroactifs (type zidovudine, névirapine et indinavir/ritonavir), mais le niveau de preuve est médiocre et les profils de résistance dans les deux compartiments (plasma et LCR) ne permettent pas toujours ce type de prescriptions. Des schémas plus simples et plus actuels pourraient s'avérer d'efficacité équivalente, ce d'autant que la barrière hémato-encéphalique est dans cette situation altérée et probablement assez permissive au passage de la plupart des ARV. L'évolution clinique reste liée à la charge lésionnelle pré-thérapeutique et notamment à l'atrophie cortico-sous-corticale qui témoigne de la perte neuronale. En général, le ralentissement idéomoteur est le symptôme cognitif qui répond le mieux au traitement,

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

alors que le syndrome dyséxécutif et les troubles de la mémoire ne s'améliorent que partiellement. Un accompagnement pour gérer l'observance thérapeutique et organiser la vie quotidienne est souvent indispensable au décours d'un tel épisode pour éviter une rechute.

La meilleure approche reste préventive : dépistage avec sérologie VIH devant l'apparition de troubles neurocognitifs quel que soit l'âge, soutien à l'observance.

Tableau 4. Traitements des infections à CMV, HSV et VZV chez les PVVIH

Virus	Traitement curatif	Traitement préventif
CMV	Rétinite : Valganciclovir 900 mg x 2/j per os pendant 3 semaines Atteintes digestives : – Ganciclovir IV, 5 mg/kg x 2/j – Relais par valganciclovir 900 mg x 2/j pour 3 semaines au total, voire traitement oral d'emblée si peu de troubles digestifs Atteintes neurologiques : ganciclovir + foscavir IV 3 semaines	Cf. tableau 1
HSV	Herpès cutanéomuqueux simple : valaciclovir 1 g x 2/j, 7 à 10 j Herpès cutanéomuqueux grave ou extensif : aciclovir 5 mg/kg/8 h IV puis relais per os dès amélioration Atteinte viscérale : aciclovir 10 mg/kg/8 h x IV 14 à 21 j (21 jours pour encéphalite)	Pas de prophylaxie primaire Prophylaxie secondaire : valaciclovir 500 mg x 2/j seulement si épisodes multirécidivants et réévaluation tous les 6 mois
VZV	Varicelle : – Peu sévère et patient peu immunodéprimé : valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours – Forme sévère et/ou patient très immunodéprimé : aciclovir 10 mg/kg/8 heures IV initialement puis relais per os Forme viscérale : 10 à 15 (encéphalite) mg/kg/8 h IV x 14 à 21 jours Zona : <i>idem</i> varicelle	Pas de prophylaxie primaire Pas de prophylaxie secondaire

Grippe

Traitement curatif

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) recommande une utilisation ciblée des inhibiteurs de neuraminidase, quels que soient les antécédents vaccinaux, dans les situations suivantes [66] :

- En traitement curatif chez les patients infectés par le VIH de 1 an et plus, symptomatiques durant la période de circulation des virus de la grippe saisonnière définie par les réseaux de surveillance. En effet, les personnes infectées par le VIH, quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique, sont ciblées par la vaccination et considérées comme à risque de complications. De plus, cette recommandation vaut sans attendre les résultats des examens virologiques de façon à écourter le délai de mise sous traitement. Cette recommandation est valable en cas de grossesse chez les patientes infectées par le VIH. L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié le plus rapidement possible sans attendre le résultat du test de confirmation virologique. Les deux inhibiteurs de la neuraminidase disponibles sont l'oseltamivir (1 gélule à 75 mg 2 fois/jour chez l'adulte) ou le zanamivir (2 inhalations de 5 mg deux fois/jour chez l'adulte) pour une durée de 5 jours.
- En traitement préemptif à doses curatives chez des personnes infectées par le VIH encore asymptomatiques mais jugées à risque élevé de complications grippales par le médecin, après ou en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe. Les contacts étroits, liés à une transmission de type gouttelettes, sont définis comme les personnes partageant le même

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

lieu de vie que le cas index (par exemple famille, conjoint, même chambre d'hôpital). Le contact direct en face à face correspond à moins d'un mètre du cas index au moment d'une toux, d'un éternuement, d'une discussion. Dans cette situation d'extension des indications de prescription de l'oseltamivir, la sensibilité des souches virales aux antiviraux mérite d'être régulièrement surveillée par des prélèvements virologiques.

Les cas traités en ambulatoire justifient une surveillance pour s'assurer de l'absence d'aggravation dans les 48 heures suivant la consultation.

Un tableau clinique atypique ou sévère justifie un recours hospitalier rapide pour la réalisation d'examen complémentaires (dont un prélèvement naso-pharyngé, pour affirmer ou infirmer le diagnostic de grippe), l'évaluation de la gravité, la mise en route d'un traitement antiviral spécifique et la recherche d'une complication ou d'une affection non grippale. Un traitement curatif plus long (10 jours) peut être justifié au cours des formes sévères et chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$).

Une suspicion de pneumonie doit impérativement amener à la réalisation rapide d'une radiographie pulmonaire. Chez les patients avec un diagnostic possible de grippe, l'antibiothérapie est indiquée en cas de complication bactérienne suspectée ou prouvée, notamment des voies respiratoires hautes ou basses. Dans cette situation, le choix de l'antibiothérapie prendra en compte l'épidémiologie particulière des pneumonies bactériennes secondaires à la grippe saisonnière (*S. pneumoniae* et importance croissante de *S. aureus*) et reposera essentiellement, en première intention, sur la prescription d'amoxicilline/acide clavulanique. L'alternative d'une fluoroquinolone antipneumococcique doit être mûrement réfléchi compte tenu du risque de négativer sans la traiter une tuberculose et doit être par conséquent réservée à l'intolérance vraie aux beta-lactamines. Une prise en charge hospitalière est impérative devant un tableau grave d'emblée ou d'évolution défavorable sous antibiothérapie de première intention (réévaluation systématique sous 48 heures après l'initiation du traitement).

Prophylaxie (en dehors du vaccin)

En dehors des classiques recommandations comportementales et d'hygiène, il est recommandé par le HCSP pour les PVVIH non vaccinés vis-à-vis des virus grippaux, un traitement prophylactique en postexposition par les inhibiteurs de neuraminidase chez les personnes jugées à risque de complications âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe. La posologie prophylactique d'oseltamivir est 1 gélule à 75 mg/jour chez l'adulte; celle de zanamivir est de 2 inhalations de 5 mg une fois/jour chez l'adulte durant 10 jours.

Le vaccin antigrippal est recommandé chez tous les PVVIH (cf. paragraphe « Vaccinations » du présent chapitre).

Infections fongiques

Cryptococcose

Traitement curatif

Le traitement se déroule en trois phases ; une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase d'entretien.

Traitement d'induction

La prise en charge d'une cryptococcose chez un patient infecté par le VIH nécessite la réalisation d'un bilan d'extension, comprenant une hémoculture, une ponction lombaire, une culture d'urine et un scanner thoracique. En cas de méningite, la mesure de la pression d'ouverture du LCR ainsi que la réalisation d'une imagerie cérébrale idéalement par résonance magnétique nucléaire sont recommandées.

Le traitement de référence des méningites et des formes disséminées (cryptococcémie ou atteinte d'au moins deux sites non contigus ou titre antigénique dans le sérum $> 1/512$) repose sur l'amphotéricine B liposomale IV à la posologie de 3 mg/kg/j pendant au minimum une semaine jusqu'à négativation des cultures initiales, associée à la flucytosine (5FC) per os à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 administrations) avec surveillance hématologique et hépatique (AI). La forme intra veineuse de flucytosine peut être utilisée en cas d'impossibilité d'administration orale. La mortalité est diminuée

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

chez les patients traités par bithérapie AmB déoxycholate-5FC en comparaison à ceux traités par monothérapie [67-70].

Sur la base des données de l'essai ACTA (MRC/ANRS) obtenues chez des patients avec atteinte méningée en Afrique, un traitement raccourci à 7 jours par amphotéricine B + flucytosine relayé par le fluconazole à 1200 mg/j ou une bithérapie orale pendant deux semaines (fluconazole 1200 mg/j et flucytosine) est désormais recommandé par l'OMS en traitement d'induction [71]. L'amphotéricine B liposomale est mieux tolérée que l'amphotéricine B déoxycholate, mais pas plus efficace dans la méningite à cryptocoque associée à l'infection par le VIH. Il convient de toujours rechercher une hypertension intracrânienne objectivée par une mesure de la pression d'ouverture du LCR supérieure à 25 cmH₂O. Présente dans 60 % des cas où la mesure est effectuée, elle est responsable de 90 % des décès pendant les deux premières semaines et 60 % entre la 3^e et la 10^e semaine. Le traitement repose alors sur les ponctions lombaires (PL) évacuatrices 2 à 3 fois /semaine, voire quotidiennes (20 à 30 mL) pour obtenir une pression inférieure à 20 cmH₂O. Une seule PL soustractive peut suffire à améliorer le pronostic et d'envisager une dérivation en cas d'échec [72]. Même en cas de pression d'ouverture normale au diagnostic, elle devra être contrôlée au moins à 7 et 14 jours pour rechercher une hyperpression apparaissant de manière retardée. Les corticostéroïdes ou le mannitol ne sont pas recommandés. La corticothérapie n'a pas apporté de bénéfice mais des effets secondaires dans un essai randomisé récent [73].

En l'absence de pré exposition au fluconazole, les CMI du cryptocoque à la flucytosine et au fluconazole n'ont pas d'impact sur l'évolution clinique.

Enfin, un large essai (AmBition) testant le bénéfice de l'adjonction d'une dose de 10 mg/kg d'amphotéricine B liposomale à une bithérapie orale par fluconazole et flucytosine en comparaison à une bithérapie d'une semaine par amphotéricine B + flucytosine a débuté fin 2017.

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère (après avoir exclu une atteinte méningée), le fluconazole est utilisé en première intention (400 mg/j). Dans les pneumopathies graves ou en cas de charge fongique élevée (Ag sérique $\geq 1/512$), le traitement doit être analogue à celui de l'atteinte méningée.

Il est recommandé de monitorer les concentrations de flucytosine par la mesure du pic en cas d'insuffisance rénale ou de cytopénie pré-existante.

L'introduction du traitement ARV doit être différé d'un délai d'au moins 4 semaines dans les cryptococcoses neuro-méningées, l'introduction précoce du traitement ARV étant associée à une surmortalité par syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS).

Traitement de consolidation

Le traitement parentéral initial est relayé par le fluconazole per os (800 mg/j 2 semaines puis 400 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines (AI).

Prophylaxie secondaire

Elle repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 mg/j en 1 prise (AI).

Prophylaxie primaire

Il n'est pas recommandé de réaliser de prophylaxie primaire.

Dépistage de l'antigénémie cryptococcique

Lors du diagnostic d'infection par le VIH, la mesure de l'antigène cryptococcique dans le sérum doit être réalisée systématiquement si la numération des CD4 est inférieure à 100/mm³ avant de débuter un traitement antirétroviral. En cas de détection de l'antigénémie, le bilan mentionné ci-dessus sera réalisé et en l'absence de cryptococcose prouvée, un traitement par fluconazole (800 mg/j 14j, date à laquelle le traitement antirétroviral est introduit, puis 400 mg/j) sera initié jusqu'à restauration immunitaire (cf. tableau 1) [1].

Infections à Candida

Traitement curatif

Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne. Le traitement de première ligne de la candidose oropharyngée repose sur le fluconazole à la posologie de 100 mg/j pendant 7 à 14 jours (AI). La formulation en comprimé muco-

adhésif du miconazole à appliquer sur la gencive une fois par jour ainsi que la solution orale d'itraconazole pendant 7 à 14 jours se sont également montrées efficaces et représentent une alternative possible (BI).

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os à la dose de 200 mg/j pendant 14 à 21 jours, éventuellement augmentée à 400 mg/j en cas d'échec clinique (AI). Il n'est pas nécessaire de pratiquer une endoscopie digestive si les patients ont une symptomatologie œsophagienne et des lésions de candidose oropharyngée. L'itraconazole, 200 mg/j en solution, est un traitement de deuxième intention (BI).

Dans les candidoses œsophagiennes ou oropharyngées réfractaires il est nécessaire de réaliser un prélèvement pour identifier l'espèce responsable et tester *in vitro* sa sensibilité au fluconazole. Peuvent être utilisés l'itraconazole en solution orale à jeun (200-600 mg/j) ou le posaconazole suspension et non la forme comprimés (100 mg X 2/j) à administrer avec un aliment gras (AII). Le voriconazole (CII) ou une echinocandine (AII) peuvent également être prescrits dans cette situation [74].

Prophylaxie secondaire

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

Mycoses endémiques

Histoplasmosse

Les régions de forte endémie sont les USA (Ohio, Mississipi), les Caraïbes (Haïti, Antilles) et l'Amérique latine (dont la Guyane, où l'histoplasmosse est une des IO les plus fréquentes). Il existe plusieurs foyers en Afrique équatoriale et en Asie. Chez les PVVIH, l'infection à *Histoplasma capsulatum* est disséminée dans 95 % des cas et classante Sida.

Traitement d'attaque

Dans les formes sévères, l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j et 5 mg/kg en cas d'infection du système nerveux central) doit être utilisée en première intention pendant 1 à 2 semaines, 6 semaines pour les formes neurologiques (AI). Un relais oral par itraconazole solution à jeun (à raison de 200 mg x 3/j pendant 3 j, puis 200 mg x 2/j pendant au moins 1 an) doit ensuite être institué.

Dans les formes non sévères, la prescription d'itraconazole (même schéma) s'accompagne d'une réponse favorable dans 85 % des cas. La surveillance des concentrations sériques d'itraconazole est indispensable, notamment quand on suspecte une interférence médicamenteuse, en particulier avec l'efavirenz [75].

Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire)

Le traitement d'entretien par l'itraconazole (200 mg/j) peut être interrompu quand celui-ci est prescrit depuis au moins un an, que les patients sont traités par antirétroviraux depuis au moins 6 mois et que les CD4 sont > 150/mm³ depuis au moins 6 mois.

Coccidioïdomycose

Coccidioides immitis ou *posadasii* est présent dans le sol des régions semi-arides ou désertiques du continent américain (Texas, Californie, Arizona, Amérique centrale et nord de l'Amérique du Sud). Près de 80 % des PVVIH atteints de coccidioïdomycose ont une atteinte pulmonaire, les autres présentent une forme extra-pulmonaire qui est une infection classante du Sida.

Traitement

Dans les formes pulmonaires non compliquées ou les formes disséminées non méningées, le traitement repose sur un azolé (fluconazole ou itraconazole à 400 mg/j, posaconazole (à 800 mg/j)), puis un traitement d'entretien. Le voriconazole peut être une option thérapeutique dans les formes réfractaires. Dans les atteintes pulmonaires diffuses ou les atteintes disséminées, on privilégie l'amphotéricine B liposomale jusqu'à amélioration, avec relais par un azolé.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

En cas d'atteinte méningée, le traitement comporte du fluconazole (800 à 1 200 mg/j) à vie auquel certains associent de l'amphotéricine B intrathécale (à doses progressives) : les ponctions lombaires peuvent être de quotidiennes à hebdomadaires. Le traitement chirurgical est indispensable dans les localisations ostéo-articulaires [76].

Paracoccidioïdomycose

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

Traitement

Le traitement n'est pas consensuel. Il est proposé de traiter les formes sévères par amphotéricine B et de prendre le relais par l'itraconazole à ≥ 200 mg/j.

Blastomyose

Blastomyces dermatitidis est un champignon dont la distribution géographique est à peu près superposable à celle d'*H. capsulatum*. La blastomyose reste rare chez les PVVIH.

Traitement

Chez les PVVIH, l'amphotéricine B liposomale sera utilisée de première intention dans les formes sévères. Un relais est ensuite pris par itraconazole. Dans les formes non sévères, l'itraconazole est utilisé en première intention. Le fluconazole est préconisé en cas d'atteinte méningée.

Pénicilliose

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

Traitement

Le traitement recommandé chez les PVVIH est l'amphotéricine B liposomale pendant 15 jours puis itraconazole (200 mg 2 fois par jour) pendant 10 semaines [77]. Un traitement d'entretien par itraconazole (200 mg/j) doit ensuite être institué. L'itraconazole s'est avéré efficace en prophylaxie primaire de l'infection à *T. marneffeii* dans les zones d'endémie, mais n'est actuellement plus proposé.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Tableau 5. Résumé des principales interactions antirétroviraux/antifongiques [d'après www.hiv-druginteractions.org]

Généralités : Les azolés sont des inhibiteurs puissants du CYP3A. Le fluconazole et le posaconazole sont éliminés principalement sous forme inchangée (pas ou peu d'effet des INNTI inducteurs enzymatiques et des IP/r ou ARV/c), l'itraconazole est métabolisé par le CYP3A (augmentation des concentrations avec IP/r ou ARV/c et diminution des concentrations lors de l'association avec les INNTI inducteurs) et le voriconazole par plusieurs CYP dont le CYP2C19, rendant le sens des interactions difficile à prévoir et pouvant nécessiter un suivi thérapeutique avec dosages. Aucune interaction n'est attendue avec le raltégravir ou le dolutégravir. La caspofungine n'a pas d'effet sur les CYP, peu d'interactions sont attendues.

Antifongiques	Antiviraux	Interactions
AZOLES		
Fluconazole	EFV NVP	Interaction peu probable Augmentation des conc de nevirapine (x2), concentrations de fluconazole inchangées
	Etravirine Rilpivirine IP/r et elvitegravir/c Maraviroc	Augmentation des concentrations d'etravirine Augmentation des concentrations de rilpivirine. aucune adapttation de posologie n'est proposée, mais un suivi renforcé de l'efficacité de l'association et des effets indésirables est recommandé. Interaction peu probable Augmentation des concentrations de maraviroc ; la posologie de 150 mg/j est recommandée
Itraconazole	Efavirenz Névirapine Etravirine rilpivirine IP/r et elvitegravir/c Maraviroc	Diminution des concentrations d'itraconazole Diminution des concentrations itraconazole Association non étudiée, augmentation possible des concentrations d'ETV et diminution des concentrations itraconazole Augmentation des concentrations de rilpivirine. aucune adapttation de posologie n'est proposée, mais un suivi renforcé de l'efficacité et des effets indésirables est recommandé. Augmentation des concentrations d'itraconazole (ne pas dépasser 200 mg/j) Augmentation des concentrations de maraviroc ; la posologie de 150 mg/j est recommandée
	Voriconazole	Efavirenz Névirapine Etravirine Rilpivirine
IP/r Elvitegravir/c Maraviroc		Association non recommandée due à une interaction complexe avec augmentation ou diminution des concentrations de voriconazole, surveillance renforcée pour l'efficacité et la tolérance, suivi thérapeutique avec dosages si association nécessaire Augmentation possible des concentrations de voriconazole Augmentation des concentrations de maraviroc ; la posologie de 150 mg/j est recommandée

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Antifongiques	Antiviraux	Interactions
Posaconazole	Efavirenz Névirapine Rilpivirine IP IP/r Elvitegravir/c Maraviroc	Diminution des concentrations de posaconazole Augmentation possible des concentrations de nevirapine Augmentation des concentrations de rilpivirine. aucune adapttation de posologie n'est proposée, mais un suivi renforcé de l'efficacité et des effets indésirables est recommandé Augmentation des concentrations d'atazanavir non boosté ; Effet sur les IP/r peu important. Pas d'effet des IP/r sur les concentrations de posaconazole Augmentation possible des conc de EVG et cobicistat (c) Augmentation des concentrations de maraviroc ; la posologie de 150 mg/j est recommandée
CASPOFUNGINE	Efavirenz, nevirapine, etravirine	Diminution des concentrations de caspofungine ; il est recommandé d'augmenter la posologie à 70 mg/j après une dose de charge de 70 mg
	Rilpivirine, IP/r, Elvitegravir/c, raltegravir, dolutegravir, maraviroc	Pas d'interaction attendue

Parasitoses intestinales

En dehors de l'isosporese (ainsi que la strongyloïdose, la giardiose et l'amoebose qui ne sont pas considérées comme des infections opportunistes et qui se traitent comme chez l'immunocompétent) pour laquelle un traitement reconnu efficace est disponible, les autres parasitoses opportunistes ne disposent pas de traitement d'efficacité prouvée. Le niveau de preuve de l'efficacité des traitements est souvent faible avec peu d'études, souvent anciennes, des effectifs modestes et des profils de patients hétérogènes. Seule la mise sous traitement antirétroviral apportera une sédation progressive et durable des symptômes (diarrhée principalement) par remontée de l'immunité. En dehors de l'isosporese, on ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire/secondaire en dehors des systèmes de filtration d'eau de haute performance, d'usage difficile au quotidien.

Tableau 6. Principales parasitoses intestinales chez les PVVIH

Parasitose	Traitement reconnu efficace (niveau de preuve)	Traitement possiblement/modérément efficace (niveau de preuve)	Commentaire
Cryptosporidiose	0	– nitazoxanide * ≥ 1 g x 2/jour (A1) – azithromycine, rifaximine** (C2)	– * : ATU nominative – ** : études isolées, faibles effectifs, déficit immunitaire modéré
microsporidiose – à Encephalitozoon intestinalis – à Enterocytozoon bieneusi	0	– albendazole 400 mg x 2/j pendant 3 semaines (grade C2) – fumagilline *, ** 20 mg x 3/j pendant 14 jours (B1)	Délivrance dans le cadre d'un plan de gestion des risques ** : risque de thrombopénie et neutropénie ; baisse des concentrations de tacrolimus
Isosporese	Cotrimoxazole* 160/800 mg x 4/j pendant 10 jours (A1)	– ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien) (A1) – pyriméthamine à la posologie de 75 mg par jour (associée à 10 mg/jour d'acide folinique) pendant 14 jours (C2)	*traitement d'entretien par cotrimoxazole (160/800 mg x 3/semaine mais posologie croissante souvent nécessaire) tant que persiste le déficit immunitaire
Cyclosporese	Cotrimoxazole 160/800 mg x 4/j pendant 10 jours (A1)	– ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien) (A1)	

Leishmaniose viscérale

Traitement d'attaque

Il est recommandé d'utiliser en 1^{ère} intention l'amphotéricine liposomale (B-II). Bien qu'imparfaitement définies, on peut préconiser les modalités d'utilisation suivantes:

- pour l'amphotéricine B liposomale: 10 administrations de 4 mg/kg (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38 – dose cumulée de 40 mg/kg) ;
- des doses cumulées plus faibles d'amphotéricine B (20-25 mg/kg) ont été utilisées avec succès en Inde mais les espèces (*L. donovani*) sont différentes de celles isolées en France (*L. infantum*) et les résultats ne sont donc pas forcément transposables;
- pour l'amphotéricine B déoxycholate: 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours ou 1 mg/kg/ tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines avec un apport hydrosodé suffisant et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie ;
- l'antimoine n'est plus recommandé en première ligne car toxique et difficile à manier ; il peut être utile dans les formes réfractaires à l'amphotéricine B ; l'espèce *L. donovani* est fréquemment résistante à l'antimoine en Inde ;
- la miltéfosine a été peu évaluée au cours de l'infection par le VIH. Son efficacité a été surtout mise en évidence en Inde où l'on observe actuellement une sélection de souches de moindre sensibilité. Elle s'est avérée moins efficace que l'antimoine en Ethiopie où *L. donovani* est l'espèce majoritaire, mais permet d'obtenir une réponse dans certaines formes réfractaires en Europe ;
- les données sur l'utilisation de la pentamidine au cours de l'infection par le VIH sont rares.

Traitement d'entretien

Au décours du traitement d'attaque, la poursuite d'un traitement d'entretien est recommandée en cas de persistance de l'immunodépression (A-II); il repose sur la prescription toutes les 3 semaines d'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg). Cette prophylaxie lorsqu'elle est prolongée expose à un risque toxique important, essentiellement rénal, et le rapport bénéfice-risque doit être régulièrement réévalué. La pentamidine (2-4 mg/kg/j IM ou IV) est également recommandée par l'OMS mais n'a pas fait l'objet d'évaluations et la dose cumulée maximale tolérée n'est pas connue. Elle pourrait être utile en cas de rechutes fréquentes malgré une prophylaxie par amphotéricine B (C-III). Les données sur l'efficacité de la miltéfosine dans cette indication sont très limitées.

Bien qu'il n'y ait pas à ce jour suffisamment de données, il semble possible d'interrompre la prophylaxie si les CD4 sont > 200/mm³ de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité (A-III). Des rechutes ont néanmoins été observées dans cette situation. La valeur prédictive négative de la recherche de leishmanie par PCR sur le sang paraît un élément décisionnel important.

Des formes chroniques réfractaires de leishmaniose viscérale associées à la persistance d'un déficit immunitaire profond malgré un bon contrôle de la charge virale VIH sont parfois observées. Leur prise en charge optimale n'est pas connue [79-81].

Infections sexuellement transmissibles (IST)

Syphilis

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

L'absence de décroissance du titre du VDRL d'au moins un facteur 4 (c'est-à-dire au moins 2 dilutions ; ex 1/64 à 1/16) 6 mois après le traitement, ou l'apparition de signes cliniques spécifiques, doivent faire évoquer un échec du premier traitement ou le plus souvent une nouvelle contamination. Il

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

est alors recommandé de renouveler le traitement, bien qu'il existe une incertitude sur la signification pronostique d'une réponse sérologique insatisfaisante. Des tests sérologiques négatifs en présence de signes cliniques évocateurs d'une syphilis récente (chancre) doivent être recontrôlés, compte tenu du décalage d'environ 10 jours entre l'apparition du chancre et la positivité des tests. Dans ce cas, on peut s'aider de l'examen au microscope à fond noir, ou d'une recherche de tréponèmes par PCR (hors nomenclature). En pratique, le traitement peut se justifier sur la clinique (approche syndromique) et les résultats d'examen ne doivent pas retarder le traitement.

La pratique d'une ponction lombaire au cours d'une syphilis précoce n'est recommandée que devant une suspicion d'échec thérapeutique ou la présence de signes ophtalmologiques (uvéite, rétinite) ou neurologiques centraux (paralysie d'une paire crânienne, signes de localisation ou syndrome confusionnel) (AI). L'infection par le VIH ne justifie pas la réalisation systématique d'une PL devant toute syphilis secondaire. Pour certains, la pratique d'une PL est justifiée chez le PVVIH même asymptomatique en cas de taux de lymphocytes CD4 < 350/mm³ et/ou un VDRL (RPR) > à 1/32 (BII). Il n'y a pas de consensus au cours de la syphilis tardive: ponction lombaire systématique ou surveillance rapprochée avec recommandation de réaliser un examen ophtalmologique (lampe à fente et fond d'œil) (AIII) et neurologique soigneux à la recherche de signes même frustes incitant alors à la réalisation de la ponction. L'interprétation des résultats de la ponction lombaire requiert l'évaluation simultanée des sérologies plasmatiques. Les arguments pour une neurosyphilis reposent sur la combinaison de signes cliniques et de paramètres biologiques dont :

- une hyperprotéïnorachie (difficile d'interprétation chez les PVVIH),
- une hypercytose (> 20 éléments/mm³)
- et/ou un VDRL positif (faible sensibilité, 30 %) (Cf. Tableau 7).

Tableau 7. Interprétation des sérologies dans le liquide céphalorachidien

TPHA	VDRL ou FTA abs	Interprétation
+	Au moins l'un est +	Neurosyphilis ^a
+	-	Cas douteux ^b
-	-	Pas de neurosyphilis

^a Faire une ponction lombaire de contrôle à six semaines.

^b Possible sérologies faussement négatives dans le LCR ; se baser sur la clinique, la cytorachie et la protéïnorachie.

Le traitement de la syphilis précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH et les différentes situations sont résumées dans le Tableau 8. Afin de diminuer la douleur de l'injection, il est possible d'ajouter 2 ml de xylocaïne à l'ampoule de benzathine pénicilline G. Du point de vue de la tolérance, il n'y a pas d'intérêt à faire 2 injections de 1,2 x 10⁶ U dans chaque fesse plutôt qu'une seule injection de 2,4 x 10⁶ U dans une fesse (AI). Les macrolides, dont l'azithromycine, ne sont pas recommandés compte tenu de la possible résistance du tréponème (AI). La surveillance après traitement est d'autant plus importante que les recontaminations ne sont pas rares et le plus souvent asymptomatiques.

En cas d'absence de décroissance significative du titre du VDRL, le traitement recommandé est de 3 injections de benzathine pénicilline G de 2,4 x 10⁶ U en IM à 7 jours d'intervalle.

Le traitement de la syphilis tardive est également résumé dans le tableau 8 et l'attitude dépend de la présence ou non d'une atteinte neurologique [85-86].

Infections à gonocoque

Le diagnostic repose sur la PCR en général couplée à PCR *C. trachomatis*. Onze pour cent des patients consultant pour une urétrite gonococcique sont infectés par le VIH. On insiste sur la recherche, dans le contexte de rapports buccogénitaux non protégés, d'un foyer oropharyngé de gonocoque présent dans plus de 20 % des cas et le plus souvent asymptomatique (AII). On recherchera également un foyer anorectal. On insiste sur l'importance de réaliser une culture avec

antibiogramme du fait de la diffusion des résistances avec notamment l'apparition de résistances aux C3G.

Le traitement est résumé dans le tableau 8. La ciprofloxacine n'est plus indiquée du fait du taux croissant de souches de gonocoques résistants (jusqu'à 50 %) (AII). On associe systématiquement un traitement dirigé contre les *Chlamydiae* au traitement de la gonococcie (AI). En pratique, la ceftriaxone et l'azithromycine sont proposées en dose unique.

Lymphogranulomatose vénérienne rectale (maladie de Nicolas-Favre)

Depuis plusieurs années, on observe une augmentation régulière des cas d'anorectites à *Chlamydia trachomatis* de sérovar L1, L2 ou L3 chez des HSH dont plus de 90 % sont infectés par le VIH. Les signes digestifs sont souvent au premier plan et trompeurs (ténésmes, diarrhées glaireuses, écoulement mucopurulent). On observe plus rarement une adénopathie inguinocrurale inflammatoire. L'examen anoscopique retrouve une muqueuse inflammatoire et des ulcérations multiples. Le diagnostic repose sur la PCR pratiquée sur un écoulement purulent ou sur une ulcération et l'identification par typage d'un génotype L1, L2 ou L3. Le traitement repose sur la doxycycline 200 mg/j pendant au moins 21 jours (cf. tableau 8).

Autres infections à *Chlamydia trachomatis*

Bien qu'elles ne soient pas plus fréquentes ou de présentation particulière chez les PVVIH, il apparaît utile de rappeler ici les recommandations de prise en charge des urétrites et cervicites à *Chlamydia trachomatis*, à savoir azithromycine (1 gr) en monodose ou doxycycline (200 mg/j) en deux prises pendant 7 jours.

Infections à *Mycoplasma genitalium*

M. genitalium est désormais une étiologie fréquent d'urétrite, cervicite ou de rectite dont le traitement est l'azithromycine [500 mg J1, puis 250 mg/j J2-J5 (soit 1,5 g/j sur 5 j)] (BII). Le traitement du portage rectal asymptomatique reste discuté.

Condylomes anogénitaux

Les manifestations dues aux *Human papillomavirus* (HPV) sont abordées dans le chapitre « Cancers ».

Conseils généraux

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

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

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Tableau 8. Traitement des principales IST chez les PVVIH

Indication	Traitement	Reco
SYPHILIS		
Syphilis précoce	Benzathine pénicilline G (BPG), une seule injection IM de 2,4 MU.	AI
Syphilis précoce avec allergie à la pénicilline	Doxycycline, 100 mg x 2/j, pendant 14 jours ou induction de la tolérance à la pénicilline en milieu hospitalier si allergie confirmée (prick test +).	AII
Syphilis avec signes neurologiques ou ophtalmologiques	Hospitalisation et PL (neurosyphilis) : perfusion IV de pénicilline G, 20 MU / jour, pendant 10 à 14 jours.	AI
	Ou Ceftriaxone 2 gr iv pendant 10 à 14 jours, mais moins bien validé.	AII
Syphilis tardive sans indication pour la PL ou avec PL normale	3 injections IM, à 1 semaine d'intervalle, de BPG.	AI
Neurosyphilis ou syphilis tardive, avec allergie à la pénicilline	Les cyclines ne sont pas recommandées et une induction de tolérance à la pénicilline doit être réalisée en milieu hospitalier si prick test +.	AIII
Grossesse	Seule la pénicilline est autorisée. En cas d'allergie, une désensibilisation sera réalisée. Syphilis précoce : certains auteurs (pas de consensus) recommandent 2 injections IM de 2,4 MU de BPG, à 1 semaine d'intervalle.	AIII
GONOCOCCIE	– Ceftriaxone 500 mg IM DU	AI
	Associée à un traitement anti- <i>Chlamydia trachomatis</i> Azithromycine 1 gr PO DU	
	Ou doxycycline 100 mg x 2/j pendant 7 j	
	– Cefixime 400 mg PO DU*	AII
	– Gentamicine 240 mg IM DU*	AII
LYMPHOGRANULOMATOSE VENERIENNE (NICOLAS-FAVRE)	Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 21 jours	AII
M. GENITALIUM	Azithromycine 1,5 gr PO sur 5 jours	

PL : ponction lombaire ; BPG : benzathine-pénicilline G ; LCR : liquide céphalorachidien ; MU : million d'unité ; DU : dose unique. * le cefixime et la gentamicine ne sont pas recommandés en cas de localisations oropharyngées en raison de leur mauvaise diffusion

Particularités chez la femme enceinte

Tableau 9. Traitement et prévention des principales infections opportunistes chez la femme enceinte infectée par le VIH

Pathologie	Contexte	Propositions thérapeutiques classées
Infections bactériennes et mycobactériennes		
Pneumopathies bactériennes	Traitement	Pas de spécificité dans le traitement de première ligne. Fluoroquinolones possibles à partir du deuxième trimestre, en l'absence d'alternative
Infections digestives bactériennes	Traitement	Pas de spécificité dans le traitement de première ligne. Azithromycine possible. ¹ Cotrimoxazole possible après le premier trimestre avec supplémentation en acide folique 4 mg/j Fluoroquinolones après le premier trimestre, en l'absence d'alternative
<i>Clostridium difficile</i>	Traitement	Vancomycine PO en première ligne, ² métronidazole en deuxième ligne après le premier trimestre (posologies non modifiées). (concernant la fidaxomicine : pas de tératogénicité animale, pas d'études contrôlées chez l'homme, à n'utiliser qu'en l'absence d'alternative).
Tuberculose	Traitement	Pas de spécificité dans la quadrithérapie de première ligne Adjonction systématique de B6 (25 mg/j) et de vitamine K au nouveau-né exposé à la rifampicine
<i>Mycobacterium avium</i> complex	Traitement	Pas de spécificité
	Prophylaxie	Pas de spécificité
Syphilis	Traitement	Syphilis récente < 1 an : 1 injection IM de G de benzathine penicilline G Syphilis > 1 an : pas de spécificité Neurosyphilis : pénicilline G IV (20M U/j) (alternative ceftriaxone), indication à une induction de tolérance chez la femme enceinte allergique Rq : surveillance fœtale (échographie) et évaluation néonatale du risque de transmission
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Traitement	Pas de spécificité
Urétrite et cervicite à <i>Chlamydia trachomatis</i>	Traitement	Pas de spécificité du traitement de première ligne par azithromycine ³ Contre indication des tétracyclines
Bartonelloses	Traitement	Pas de spécificité du traitement de première ligne par azithromycine (<i>B. henselae</i>) ³ Contre indication des tétracyclines

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Infections fongiques		
Pneumocystose	Traitement	Le cotrimoxazole reste la molécule de première attention, y compris au premier trimestre du fait de la morbidité maternelle. Chez des femmes enceintes exposées au premier trimestre, le triméthoprime a été associé à un sur-risque de non fermeture du tube neural et d'autres malformations, notamment cardiaques et urinaires. L'usage de posologies élevées d'acide folique, comme chez les femmes aux antécédents d'enfant avec non fermeture du tube neural, pourrait être bénéfique dans cette situation et est proposé : 4 mg/j en cas de prise de TMP-SMZ. Indication du TMP-SMZ en cas de pneumocystose maternelle confirmée ou si CD4 < 200/mm ³ , et arrêt précoce du TMP-SMZ dès que les CD4 sont > 200/mm ³ Rq : l'usage des corticoïdes est possible pendant la grossesse (surveillance accrue des glycémies au troisième trimestre)
	Prophylaxie	Pas de spécificité Adjonction systématique d'acide folique 4mg/j en cas de prise de TMP-SMZ
Cryptococcose	Traitement	Induction (2 semaines minimum): amphotéricine B liposomale. L'ajout de 5FC sera systématique en cas de forme sévère du fait du bénéfice clair en terme de survie à mettre en balance avec la tératogénicité animale démontrée chez le rongeur aux doses humaines et au nombre très limité d'observations humaines. L'amphotéricine B deoxycholate est également utilisable à la place de l'amphotéricine B liposomale (absence de tératogénicité rapportée, tolérance maternelle inférieure à celle de la forme liposomale). Consolidation (8 semaines minimum): poursuivre l'amphotéricine B en fonction de la tolérance maternelle. ⁴ Contre-indication du fluconazole au premier trimestre de la grossesse. En l'absence d'alternative maternelle, à partir du deuxième trimestre, fluconazole avec surveillance fœtale. Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B
	Prophylaxie	⁴ Fluconazole à partir du deuxième trimestre.
Candidose orale	Traitement	Privilégier un traitement local : miconazole. ⁴ En cas d'échec et passé le premier trimestre : fluconazole.
Candidose oesophagienne	Traitement	Premier trimestre : amphotéricine B liposomale ou deoxycholate. Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B A partir du deuxième trimestre : ⁴ fluconazole.
Histoplasmosse	Traitement	Attaque : amphotéricine B liposomale. Entretien : poursuivre l'amphotéricine B en fonction de la tolérance maternelle. ⁵ En l'absence d'alternative maternelle, après le premier trimestre, itraconazole, avec surveillance fœtale Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Coccidioïdomycose	Traitement	⁵ Forme méningée : itraconazole à partir du deuxième trimestre Forme non méningée : amphotéricine B liposomale au premier trimestre, à poursuivre en fonction de la tolérance maternelle. ⁵ En l'absence d'alternative maternelle, à partir du deuxième trimestre : itraconazole Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine
Toxoplasmose cérébrale	Traitement	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j) Surveillance fœtale et évaluation du risque de transmission fœtale
	Prophylaxie	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j)
Cryptosporidiose	Traitement	Au premier trimestre privilégier l'azithromycine. Aux deuxième et troisième trimestres : ⁶ Nitazoxanide si symptômes maternels sévères, sinon azithromycine ou rifaximine
Microsporidiose	Traitement	Introduction précoce du traitement antirétroviral
Isosporose	Traitement	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j)
Cyclosporose		⁴ Fluoroquinolones seulement à partir du deuxième trimestre et en l'absence d'alternative
Leishmaniose viscérale	Traitement	L'amphotéricine B liposomale est la seule option en traitement d'attaque et d'entretien Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B
Infections virales		
Rétinite ou autre localisation viscérale sévère à CMV	Traitement	⁷ Valganciclovir ou ganciclovir avec surveillance fœtale (<i>hydrops fetalis</i>), éventuellement associé à des injections intravitréennes de ganciclovir selon l'indication ophtalmologique
Herpes simplex virus	Traitement	Pas de spécificité Evaluation du risque de transmission périnatale en fonction du terme
	Prophylaxie	Pas de spécificité
Varicelle et zona	Traitement	Pas de spécificité Surveillance fœtale et évaluation du risque de transmission fœtale si varicelle dans les 20 premières semaines d'aménorrhée, évaluation du risque de varicelle néonatale sévère si varicelle dans les 3 dernières semaines avant le terme
Grippe	Traitement	Pas de spécificité

¹Triméthoprime : excès de non fermeture du tube neural et de malformations cardiaques et orales si exposition T1. L'acide folique réduit partiellement le sur-risque de non fermeture du tube neural en cas d'exposition dans les 10 premières semaines de grossesse. Sulfamides : risque théorique d'ictère néonatal accru par déplacement de la bilirubine si administration en per-partum, mais aucun cas rapporté.

² Métronidazole : mutagène chez la bactérie, carcinogène chez le rongeur. A éviter au premier trimestre. Usage possible après le premier trimestre (recommandé dans le traitement des vaginoses et des infections à *Trichomonas vaginalis*)

³ Tétracyclines : coloration jaune des dents de lait, toxicité hépatique maternelle. Usage possible au premier trimestre. Contre indiqué aux deuxième et troisième trimestres.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

⁴ Fluconazole : démontré tératogène chez l'homme dans des prescriptions à forte dose (>150mg/j) pour une durée prolongée (plusieurs semaines ou plus) : tableau polymalformatif. Contre-indiqué au premier trimestre, et administrable à partir du deuxième trimestre uniquement en l'absence d'alternative maternelle.

⁵ Itraconazole : Embryofoetotoxique chez le rat ; pas de tératogénicité humaines connue. Contre-indiqué au premier trimestre, et administrable à partir du deuxième trimestre uniquement en l'absence d'alternative maternelle.

⁶ Nitazoxanide : Pas de toxicité animale. Pas de données humaines. Ne pas utiliser au premier trimestre. Utiliser après le premier trimestre si le bénéfice maternel dépasse le risque fœtal.

⁷ Valganciclovir et ganciclovir : le ganciclovir présente une embryotoxicité chez le rat et le lapin, une tératogénicité chez le lapin, il est carcinogène et associé à des troubles de la spermatogénèse chez la souris. Six observations cliniques isolées d'administration chez des femmes enceintes aux premiers deuxième et troisième trimestre n'ont pas montré de toxicité fœtale particulière. Les données concernant le foscavir sont encore plus limitées : il est tératogène chez le lapin, son utilisation n'a été rapportée qu'une seule fois chez la femme enceinte. Le cidofovir est également embryo-foetotoxique et tératogène chez le rat et le lapin. Aucune donnée n'est disponible chez la femme enceinte.

Sites et ouvrage pouvant être consultés :

www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5804.pdf ; Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation, 9th Edition: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; <http://www.lecrat.org/>

Quand introduire les antirétroviraux au cours des infections opportunistes ?

Dans les suites d'une infection opportuniste (IO), la mise sous antirétroviraux (ARV) expose, outre le risque toxique lié aux interactions entre les traitements de l'IO et les ARV, au risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS). Ce risque est d'autant plus élevé que l'introduction des ARV est précoce. Toutefois, l'initiation retardée des ARV expose à un risque élevé de survenue d'autres IO, tout particulièrement lorsque les CD4 sont < 50/mm³. Plusieurs essais cliniques ont permis de résoudre en grande partie ce dilemme (cf. tableau 10).

Les ARV doivent être débutés dans les deux semaines qui suivent la mise en œuvre du traitement de l'IO dans la plupart des cas (AI). Cette introduction précoce a été associée à une diminution de la progression clinique dans plusieurs essais thérapeutiques, y compris dans la tuberculose en cas de CD4 < 50/mm³ (cf supra). Il convient cependant de tenir compte de la co-prescription de sulfamides dont les accidents immuno-allergiques surviennent avec un pic de fréquence vers le 10^e jour. Lorsqu'il n'y a pas de traitement spécifique efficace de l'IO (LEMP, cryptosporidiose), le traitement ARV doit être introduit dès que possible dans le but de favoriser la restauration immunitaire seule capable de contrôler l'infection (AIII) [87].

Dans la tuberculose, l'introduction des ARV peut toutefois être différée jusqu'à un mois lorsque les CD4 sont > 50/mm³ et ce dans le but de diminuer le risque d'IRIS particulièrement élevé au cours de cette IO (AI). En cas de méningite tuberculeuse, les IRIS sont fréquents et graves, et leur incidence pourrait être théoriquement diminuée par une introduction retardée des ARV, notamment lorsqu'il existe des facteurs de risque d'IRIS comme une cytorachie élevée ou une culture positive du LCR. Un essai randomisé réalisé au Vietnam chez 253 patients atteints de méningite tuberculeuse a montré que l'initiation des ARV deux mois après celle des antituberculeux n'augmentait pas le risque de décès en comparaison avec une initiation immédiate mais diminuait le risque d'effets indésirables graves des traitements. L'introduction des ARV ne doit toutefois pas être trop tardive. Ainsi, dans une étude observationnelle menée en Afrique du Sud, l'introduction des ARV en médiane 42 jours après la ponction lombaire diagnostique, diminuait de 70 % le risque de décès par rapport à une introduction plus de 6 mois après l'initiation des antituberculeux. La question reste donc sans réponse précise actuellement pour les méningites tuberculeuses.

En l'absence d'autres données, il paraît donc raisonnable d'attendre au moins 4 semaines sous réserve d'une amélioration clinique et biologique de la méningite tuberculeuse avant d'introduire les ARV sous réserve d'une surveillance étroite afin de ne pas méconnaître une autre IO surajoutée (CIII) [87-92].

En cas de cryptococcose neuro-méningée, les IRIS sont également fréquents et graves et sont plus fréquents en cas d'initiation précoce des ARV. Dans un essai randomisé conduit au Zimbabwe ou la cryptococcose neuroméningée était traitée par fluconazole 800 mg/jour, un traitement fongistatique très insuffisant, la mortalité était significativement plus élevée (82 %) chez les patients qui initiaient le traitement ARV 3 jours après celui de la cryptococcose versus 37 % dans le bras où les ARV étaient introduits après dix semaines. Des résultats similaires ont été obtenus dans un essai plus large conduit en Afrique du Sud et en Ouganda et comprenant un traitement fongicide de la cryptococcose par amphotéricine B et fluconazole. Dans cette étude, la mortalité était de 45 % chez les patients

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

randomisés pour initier les ARV 7 à 11 jours après le début du traitement de la cryptococcose versus 30 % dans le bras où les ARV étaient introduits à 5 semaines. Cet essai a été interrompu prématurément à la demande du comité indépendant de surveillance. L'introduction précoce des ARV entraînait une surmortalité principalement chez les sujets ayant une vigilance altérée ou une cytorachie < 5/mm³ à l'inclusion, mais elle n'apportait pas de bénéfice clinique chez ceux ayant une vigilance normale ou une cytorachie élevée. Il semble donc préférable d'attendre au moins cinq semaines de traitement antifongique bien conduit et une disparition des signes de souffrance cérébrale ou bien la fin du traitement d'attaque de la cryptococcose lorsque celui-ci, pour des raisons logistiques, ne comporte pas d'amphotéricine B (AI) [93-95].

Enfin, pour les PVVIH admis en réanimation (quelle que soit la cause), il y a un bénéfice démontré d'introduire le traitement antirétroviral lors du séjour en réanimation [96-97]. D'un point de vue pratique, il apparaît légitime de faire les recommandations suivantes : chez un patient en détresse vitale, la priorité est au traitement symptomatique et étiologique de la pathologie responsable de l'admission en réanimation. Dans ce contexte et si la situation immuno virologique du patient le justifie, l'administration des ARV par sonde naso-gastrique peut être réalisée. Dans ce contexte, les inconvénients à poursuivre les ARV chez les patients déjà sous traitement sont plus nombreux que les avantages. Dans les situations moins sévères, en particulier si le malade est apte à recevoir un traitement par voie orale, les ARV devront être poursuivis. En ce qui concerne l'initiation d'un traitement, il conviendra de considérer le bénéfice potentiel du traitement spécifique, en particulier si l'hospitalisation en réanimation se prolonge. Une difficulté supplémentaire tient au fait que les paramètres de pharmacocinétique et pharmacodynamie des antirétroviraux en milieu de réanimation sont inconnus. Enfin, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et diverses molécules utilisées en réanimation (tels que le midazolam, les anticonvulsivants, l'amiodarone...)

Tableau 10. Quand introduire les antirétroviraux au cours du traitement d'une infection opportuniste ?

IO	Délai préférable d'introduction des ARV par rapport à l'initiation du traitement de l'IO	Force de la recommandation
Tuberculose (sauf méningite) CD4 < 50/mm ³	≤ 2 semaines	AI
CD4 > 50/mm ³	2 à 4 semaines	AI
Méningite tuberculeuse	Amélioration clinique et biologique de la méningite ; ≥ 4 semaines	BIII
Cryptococcose neuroméningée *		
traitement comprenant de l'amphotéricine B	≥ 4 semaines	AII
traitement ne comportant pas d'amphotéricine B	Fin du traitement d'attaque	BIII
Autres IO	≤ 2 semaines	AI

Abréviations : IO : infection opportuniste ; ARV : antirétroviraux.

*Il est recommandé de se guider sur l'amélioration de la pression du LCR et la négatification des cultures fongiques du LCR (BII).

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire* [98-110]

*IRIS selon la terminologie anglo-saxonne

Définition et diagnostic

Au cours de l'infection par le VIH, les antirétroviraux permettent une restauration, au moins partielle, des réponses immunes à l'origine d'une diminution de la fréquence des infections opportunistes. Cette restauration immunitaire peut cependant être excessive et entraîner des manifestations pathologiques qui sont regroupées sous le terme d'IRIS.

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

1- forme paradoxale : dans le cas d'une IO révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'IO permet l'amélioration des symptômes, mais les antirétroviraux introduits secondairement peuvent être à l'origine de manifestations inflammatoires liées à la réponse immunitaire vis-à-vis d'antigènes microbiens.

2- forme « infectieuse » ou « unmasking » : après l'initiation des antirétroviraux chez un patient asymptomatique, la restauration d'une réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection latente jusqu'alors. Le diagnostic de l'IO est alors porté alors que le nombre de CD4 peut être élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée.

3- forme « auto-immune » : l'apparition ou l'exacerbation de pathologies inflammatoires ou auto-immunes (sarcoïdose, thyroïdite) peut être observée après le début des antirétroviraux.

Les manifestations de l'IRIS sont diverses et dépendent du pathogène impliqué. Actuellement, il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes (encadré) et qui reste difficile. Dans le cadre de la tuberculose et de la cryptococcose, des critères cliniques ont été développés en situation de ressources limitées et sont facilement applicables. La principale difficulté de la prise en charge de l'IRIS est d'établir un diagnostic de certitude sans tomber dans l'excès d'explorations invasives ou au contraire d'affirmer trop rapidement cette hypothèse et de débiter une corticothérapie potentiellement dangereuse en cas d'erreur diagnostique. Dans le cas de patients traités pour une tuberculose, la survenue d'une aggravation clinique après l'introduction du traitement antirétroviral n'est en rapport avec un IRIS que dans 18-42 % des cas. D'autres étiologies sont donc à éliminer (infection opportuniste, infection nosocomiale, toxicité médicamenteuse, tuberculose résistante).

Encadré 1 : Critères diagnostiques d'IRIS

1. Apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace (diminution de l'ARN-VIH > 1 log copies/mL). augmentation habituelle des CD4, mais non constante.
2. Manifestations cliniques inflammatoires et atypiques.
3. Manifestations non expliquées par :
 - a. infection nouvellement acquise ;
 - b. échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, non observance, interaction médicamenteuse, malabsorption) ;
 - c. effet indésirable des traitements ;
 - d. autre cause (tumeurs...).

Encadré 2 : Définition internationale IRIS au cours de la tuberculose (réaction paradoxale) chez les PVVIH

- Diagnostic de tuberculose et réponse initiale au traitement anti-tuberculeux (sauf si traitement anti-rétroviral introduit < 2 sem)
- Critères cliniques (manifestations nouvelles ou s'aggravant dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement anti-rétroviral) : au moins 1 critère majeur ou 2 critères mineurs
 - critères majeurs: apparition ou aggravation
 - atteinte tissulaire focalisée (adénopathie, arthrite)
 - signes radiologiques évocateurs de tuberculose
 - atteinte du système nerveux central (méningite, tuberculome, déficit focal)
 - épanchement d'une séreuse
 - critères mineurs: apparition ou aggravation
 - signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)
 - signes respiratoires (toux, dyspnée, stridor)
 - douleurs abdominales avec ascite, adénopathies abdominales, hépato-splénomégalie.
- Exclusion des explications alternatives si possible.
 - échec traitement anti-tuberculeux avec résistance documentée
 - mauvaise observance du traitement anti-tuberculeux
 - autre infection opportuniste ou cancer
 - toxicité médicamenteuse
- IRIS probable si explications alternatives non exclues, IRIS confirmé si évolution favorable sans changement de traitement anti-tuberculeux ou anti-rétroviral.

Aspects cliniques

L'IRIS est un syndrome fréquent retrouvé chez 16 % des patients d'une cohorte de 13 103 patients débutant un traitement antirétroviral, certaines étiologies restant controversées (tableau 11).

Mycobacterium tuberculosis est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'IRIS paradoxal. L'IRIS est observé chez un tiers des patients, en médiane 2 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients traités pour une tuberculose. Les principales manifestations sont l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies, la réapparition d'une fièvre, l'apparition ou l'aggravation d'anomalies radiographiques pulmonaires. Des complications graves (tuberculome intracrânien expansif, adénopathies compressives,...) sont rapportées dans 10 % des cas. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à l'examen direct mais les cultures restent négatives.

Cryptococcus neoformans : La fréquence de l'IRIS paradoxal varie de 8 % à 31 % selon les études. Les manifestations surviennent en médiane 3 mois après l'introduction des antirétroviraux chez des patients traités pour une cryptococcose. Les principales manifestations cliniques sont l'apparition d'une méningite aseptique, de fièvre et d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles.

Tableau 11. Fréquence des IRIS selon les étiologies

Fréquence d'IRIS	Agents infectieux	incidence d'IRIS rapporté	Méta-analyse 13103 patients
Fréquent	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8-45 %	16,70 %
	<i>Mycobacterium avium complex</i>	35 %	
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	8-31 %	19,50 %
	Cytomégalovirus	18-62 %	37,70 %
Peu fréquent	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5-19 %	
	JC virus	16 %	16,70 %
	VZV		12,20 %
	Kaposi		6,40 %
Rare	papilloma virus Hépatite virales B et C, Leishmaniose, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> sarcoïdose, thyroïdite,	cas cliniques	
Discuté	HIV, BK virus, HTLV, EBV, HSV, <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	cas cliniques	

Facteurs de risque

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

- 1 - immunodépression initiale (CD4 < 50-100/mm³);
- 2 - dissémination de l'infection opportuniste ;
- 3 - début précoce (<2-4 semaines) des antirétroviraux après le début du traitement d'une IO.
- 4 - cellularité importante et culture positive avant le début des antirétroviraux dans le cas des méningites tuberculeuses et au contraire absence de réaction méningée (cellules <25/mm³ et protéinorachie <0,5 g/L) dans les méningites à cryptocoque.

Certains paramètres évocateurs d'IRIS pourraient aider au diagnostic :

- 1 - conversion de l'IDR à la tuberculine au cours des IRIS associés à la tuberculose
- 2 - augmentation du % de CD4 et du rapport CD4/CD8 après mise sous antirétroviraux;
- 3 - baisse rapide de la charge virale VIH (> 2,5 log copies/mL).

Pronostic de l'IRIS

Chez les patients débutant un traitement antirétroviral, la part de la mortalité globale attribuable aux IRIS a été estimée à 0,7 % dans une étude en Afrique du Sud. Elle est liée à des infections latentes du système nerveux central (SNC) démasquées par le traitement antirétroviral. Dans une méta-

analyse de 13103 patients, l'IRIS au cours des cryptococcoses est associé à la plus forte mortalité (20,8 %), alors qu'au cours de la tuberculose, la mortalité liée à l'IRIS reste modérée (2 %). La mortalité attribuable à l'IRIS est l'apanage des atteintes du système nerveux : le risque d'IRIS est non seulement plus élevé au cours des tuberculose méningées (47 %) mais la mortalité dépasse alors 30 % en cas d'IRIS. Cependant, malgré cette mortalité initiale, l'évolution à long terme des patients ayant présenté un IRIS est similaire à celle des patients n'ayant pas eu d'IO.

Traitement curatif

Une fois le diagnostic d'IRIS et de son étiologie confirmés, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'étude clinique limitent les recommandations thérapeutiques :

- 1 - poursuite des antirétroviraux, sauf si l'IRIS menace le pronostic vital (AIII);
- 2 - poursuite ou initiation du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine de l'IRIS (AII);
- 3 - en fonction de chaque situation clinique, on peut discuter de :

A - l'abstention thérapeutique ou du traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique). L'évolution spontanée est souvent prolongée, les manifestations cliniques des IRIS au cours des tuberculoses durent plus de 3 mois dans 40 % des cas, en particulier en cas d'atteinte ganglionnaire.

B - La corticothérapie à forte dose (0,5-1 mg/kg/j de prednisone) pour une durée courte (2-6 semaines) est recommandée (bien que non évaluée) dans les IRIS graves liées aux mycobactéries et aux mycoses systémiques (atteinte SNC, détresse respiratoire...) (A II). On pèsera le risque d'infections, en particulier à CMV chez les patients les plus immunodéprimés et on réalisera un traitement préventif d'une anguillulose pour les patients ayant vécu en zone d'endémie.

L'usage des corticoïdes dans les IRIS liés aux infections virales est délétère et contre-indique leur utilisation sauf situations exceptionnelles (ex : LEMP avec effet de masse) (AII)

Dans les IRIS non graves liés à la tuberculose, une posologie de 1,5 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines puis 0,75 mg/kg/j pendant 2 semaines puis arrêt, a montré un impact significatif sur la durée d'hospitalisation et la durée des manifestations dans un essai prospectif randomisé contre placebo en Afrique du Sud. L'intérêt des corticoïdes semble néanmoins limité, l'IRIS ayant rechuté dans 20 % des cas à l'arrêt de la corticothérapie et l'évolution à 3 mois des patients n'étant pas différente qu'ils aient reçu ou non une corticothérapie. Le principal intérêt dans la corticothérapie semble l'évolution plus rapidement favorable. Le rapport bénéfice risque est d'autant plus important à discuter que le pronostic spontané de l'IRIS au cours de la tuberculose est souvent favorable.

C - Les ponctions lombaires soustractives sont recommandées pour les IRIS associés aux méningites à cryptocoques compliqués d'hypertension intracrânienne. Des gestes chirurgicaux peuvent être proposés si la situation clinique le nécessite.

D - dans les formes les plus graves d'IRIS menaçant le pronostic vital et/ou résistant aux corticoïdes, les anti TNF ~~ont été utilisés~~ ont été utilisés avec succès.

Traitement préventif

La prévention de l'IRIS repose avant tout sur la recherche systématique et le traitement précoce d'une IO pauci-symptomatique avant l'introduction des antirétroviraux (cf supra). L'utilisation d'une corticothérapie préventive associée au traitement antirétroviral chez les patients traités pour une tuberculose a montré un effet non significatif et a été utilisée en prévention de rechutes d'IRIS après arrêt et réintroduction d'antirétroviraux. Cette stratégie est en cours d'évaluation dans un essai randomisé contre placebo (preART trial) chez des personnes à haut risque d'IRIS au cours d'une tuberculose (traitement ARV < 30 jours et CD4<100/mm³). L'utilisation des propriétés immunomodulatrices des anti CCR5 n'a pas montré d'efficacité pour la prévention de l'IRIS (essentiellement tuberculeux) dans l'essai randomisé CADIRIS. En l'absence d'IRIS neurologique dans cette étude, l'effet éventuel des anti-CCR5 dans cette situation particulière ne peut pas être extrapolé.

Voyages

Encore plus que pour tout voyageur, une consultation médicale avant le départ permet de juger de sa faisabilité (en règle pas de restriction si > 350 CD4/mm³, limitation dans le temps si <200 CD4/mm³), des précautions spécifiques liées à l'infection par le VIH, et des préventions (chimio prophylaxie, vaccinations, conseils...) propres à tout voyage notamment en zone à risque sanitaire.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Pour les séjours courts il n'y a pratiquement plus de pays où persiste une discrimination à l'entrée des PVVIH ce qui n'est pas encore partout le cas pour des séjours prolongés ou pour une expatriation (information Sida info service, 0800 840 800). Dans la mesure du possible, il est souhaitable de donner au patient les coordonnées d'une équipe médicale spécialisée sur place en cas de problème de santé. Un contrat d'assistance (soins sur place et rapatriement) est recommandé en vérifiant que l'infection par le VIH ne soit pas une clause d'exclusion. Pour les voyages en Europe, les formulaires E111/112 ont été remplacés par la carte européenne d'assurance-maladie d'une validité de 1 an à demander à sa CPAM. Le patient doit partir avec tout son traitement, réparti dans l'avion entre bagages à soute et de cabine, pour la durée du séjour en prévoyant 1 à 2 semaines de plus en cas de retour décalé. Une ordonnance comportant les DCI est souhaitable. Pour les séjours dépassant 1 mois, il faut mentionner sur les ordonnances « séjour à l'étranger : à délivrer en 1 fois pour X mois », la durée maximum ne pouvant dépasser 6 mois (circulaire CNAM CIR-19/2009), certaines caisses demandant une validation par leurs services au préalable. Globalement les risques semblent peu différents par rapport aux autres voyageurs en dehors des problèmes cutanés (prévention solaire) et peut-être respiratoires et digestifs.

Les moyens de prévention sont les mêmes que pour les autres voyageurs avec un renforcement de la prévention du paludisme qui semble plus fréquent et surtout plus grave chez les PVVIH (d'autant plus que des CD4 sont bas). Le risque de transmission du VIH et d'autres IST doit rester à l'esprit du voyageur, justifiant l'usage de préservatifs et l'indétectabilité de la charge virale. Les indications des vaccins sont superposables à celles des autres voyageurs, le vaccin contre la fièvre jaune étant possible au-delà de 200 CD4/mm³.

Les interactions entre les antirétroviraux et les antipaludiques existent mais semblent avoir un impact clinique limité, ne justifiant pas d'adaptation des doses (BII) [111-114].

Vaccinations [115-126]

Les PVVIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque, grippe notamment). Ces personnes sont également à risque plus élevé d'exposition à d'autres virus (hépatite A et hépatite B en particulier). Pour la majorité des autres maladies à protection vaccinale, les données actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru par rapport à la population générale.

Comme dans d'autres situations d'immunodépression, il existe une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée par le traitement et/ou lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ et *a fortiori* inférieur à 200/mm³. La protection obtenue, de plus courte durée, peut nécessiter des rappels plus fréquents que chez la personne immunocompétente.

Chez les enfants pris en charge pour une infection par le VIH, les vaccinations recommandées sont celles de la population générale à l'exception du BCG qui est contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire. Les enfants nés depuis le 1^{er} janvier 2018 doivent avoir reçu les 11 vaccins obligatoires : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, hépatite B, *Haemophilus influenzae* de type b ; pneumocoque, méningocoque C, rougeole, oreillons rubéole. En cas de déficit immunitaire sévère les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sont contre-indiqués.

Le Haut Conseil de santé publique a élaboré des recommandations (disponibles sur le site du HCSP) mises à jour en 2014 concernant la vaccination des personnes immunodéprimées, dont l'essentiel a été repris dans ce paragraphe. Certaines de ces recommandations ont été mises à jour dans le présent rapport en fonction des données publiées depuis 2014.

Principes généraux :

Les vaccins recommandés pour les patients infectés par le VIH sont les vaccins du Calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre : la grippe saisonnière, les infections invasives à pneumocoque, l'hépatite B et les infections à papillomavirus pour les garçons entre 11 et 19 ans.

Il est préférable de vacciner lorsque la charge virale VIH est indétectable et si possible quand le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère : chez l'enfant âgé de moins de 12 mois : taux de CD4 inférieur à 25 % ; chez l'enfant entre 12 et 35 mois : taux de CD4 inférieur à 20 % ; chez l'enfant entre 36 et 59 mois : taux de CD4 inférieur à 15 % ; chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte, taux de CD4 inférieur à 200/mm³.

Le BCG est contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire.

Pour les vaccins hépatite A et hépatite B, il est recommandé de vérifier la réponse vaccinale.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le schéma combiné : vaccin polysodique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi de l'administration du vaccin polysodique non conjugué 23-valent (à partir de l'âge de 2 ans).

Comme chez les personnes de plus de 65 ans, le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.

Vaccins inactivés et sous-unitaires

Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche

Ces vaccins sont bien tolérés mais les réponses aux anatoxines tétanique et diphtérique sont inférieures à celles de la population générale. Pour la primovaccination chez le nourrisson, le schéma consiste en un schéma renforcé par 3 injections d'un vaccin combiné à l'âge de 2 mois, 3 mois, 4 mois et rappel à l'âge de 11 mois. Les rappels doivent être effectués tous les 10 ans (en population générale les rappels sont recommandés à 25, 45, 65 ans puis tous les 10 ans).

Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Comme dans la population générale, cette vaccination est recommandée pour tous les enfants infectés par le VIH (obligatoire pour ceux nés depuis le 1^{er} janvier 2018) en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélique, coquelucheux acellulaire et hépatite B. Le schéma vaccinal chez le nourrisson comporte trois doses de vaccin combiné à l'âge de 2 mois, 3 mois, 4 mois et rappel à l'âge de 11 mois. Un rattrapage vaccinal avec une dose de vaccin monovalent *Haemophilus influenzae* de type b peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans.

Ce vaccin n'est pas indiqué chez l'adulte infecté par le VIH en dehors de situations particulières.

Vaccination contre l'hépatite B

Comme dans la population générale, cette vaccination est recommandée (obligatoire pour les enfants nés depuis le 1^{er} janvier 2018) pour tous les enfants infectés par le VIH.

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée également chez toutes les personnes adultes infectées par le VIH sans marqueur sérologique du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs). La réponse au schéma vaccinal standard (trois doses intramusculaires (IM)) étant inférieure à celle de la population non infectée par le VIH, **un schéma vaccinal renforcé (quatre doubles doses (soit 40 microgrammes) IM administrées à J0, M1, M2 et M6) est recommandé chez l'adulte.** Ce schéma renforcé est justifié à la fois par un meilleur taux de réponse et une plus grande durabilité de la réponse.

À tout âge chez les PVVIH, il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale. En cas de non-réponse à la vaccination (Ac anti-HBs < 10 mUI/ml), des injections supplémentaires (10 microgrammes chez l'enfant, 20 microgrammes chez l'adulte) doivent être administrées avec un intervalle de 1 à 2 mois entre chaque injection et avec un dosage des anticorps anti-HBs quatre à huit semaines après chaque injection, et ce, jusqu'à obtention d'un titre protecteur (au maximum trois injections supplémentaires). En cas de non réponse à un schéma standard par 3 simple doses, l'utilisation d'un schéma par trois doubles doses est recommandée. Chez les patients non-répondeurs à au moins 6 injections vaccinales, il est proposé d'intégrer le ténofovir dans le traitement ARV du patient si ce médicament n'en fait pas déjà partie. (BIII) Un contrôle annuel des marqueurs de l'hépatite B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) doit être réalisé afin de dépister une éventuelle infection.

Chez les patients répondeurs à la vaccination, un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel en cas de baisse du titre d'anticorps anti-HBs en dessous du titre protecteur de 10 mUI/ml.

Chez les personnes présentant des anticorps anti-HBc isolés, une dose de vaccin peut être proposée pour rechercher une réponse anamnestic (dosage des anticorps anti-HBs) ; en cas de non-réponse, et en l'absence d'ADN VHB détectable, la vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à ces patients de préférence avec un schéma par trois injections doubles doses.

Vaccination contre l'hépatite A

Comme en population générale, la vaccination contre l'hépatite A est fortement recommandée chez les patients non immunisés vis-à-vis du VHA (IgG anti-VHA négatifs) et à risque d'exposition (HSH, usagers de drogues intraveineuses et en cas de voyages en zone d'endémie) et chez tous les patients co-infectés par le VHC ou le VHB ou présentant une hépatopathie chronique.

Le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré mais son immunogénicité est réduite chez les patients ayant un taux de CD4 < 500/mm³. Chez l'adulte, dans une étude réalisée en France, une séroconversion était obtenue chez seulement 39 % des patients après une dose de vaccin. Chez l'enfant, une étude thaïlandaise réalisée chez des enfants traités (selon l'âge, CD4 > 15 % ou > 200/mm³), le taux de séroconversion était de 68,6 % après une dose de vaccin. Ces données montrent la nécessité d'administrer au moins deux doses de vaccin et de contrôler la séroconversion après la deuxième injection afin d'administrer une troisième dose en cas de titre d'anticorps inférieur au seuil de protection. En raison d'une diminution du titre des anticorps plus rapide qu'en population générale un contrôle peut être proposé 5 ans après la vaccination et un rappel si les anticorps anti-VHA (IgG) sont inférieurs à 20 mUI/ml.

Vaccination contre les infections à pneumocoque

Chez les PVVIH, l'incidence des infections pulmonaires ou invasives à pneumocoque est supérieure à celle de la population générale. Les principaux facteurs de risque sont l'usage de drogues intraveineuses, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou des CD4 < 500/mm³ et une charge virale VIH non contrôlée. Avec les traitements antirétroviraux, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué mais reste supérieure à celle observée en l'absence d'infection VIH. La mortalité de ces infections reste élevée.

Un schéma de vaccination par deux doses de vaccin conjugué (7 valences) a montré son efficacité en prophylaxie secondaire des infections pneumococciques dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo menée au Malawi dans une population d'adultes infectés par le VIH, permettant une réduction de 74 % des infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes vaccinaux et le sérotype 6A dans le groupe vacciné. Actuellement, les données publiées ne permettent pas d'évaluer le bénéfice potentiel apporté par l'élargissement sérotypique du vaccin polyosidique 23-valent par rapport au risque d'hyporéponse lié à l'absence de conjugaison de ce vaccin. Étant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, il est proposé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de 2 mois entre les deux. Les recommandations sont susceptibles d'être modifiées dans l'avenir en fonction des données disponibles.

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée chez tous les PVVIH selon les schémas vaccinaux suivants :

- **pour les nourrissons et les enfants avant l'âge de 2 ans (vaccination obligatoire pour les enfants nés depuis le 1^{er} janvier 2018) :** vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin polyosidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans ;
- **pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement :** vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent ;
- **pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes :** une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après le vaccin conjugué 13-valent.

Chez les patients ayant déjà été vaccinés par le vaccin polyosidique 23-valent (sans vaccin conjugué 13-valent), il est recommandé un délai minimum d'un an avant de proposer une dose de vaccin conjugué 13-valent et de cinq ans pour les vaccin polyosidique 23-valent.

Un rappel par le vaccin polyosidique 23-valent est recommandée cinq ans après la dernière dose de vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de ces recommandations.

Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé

La grippe saisonnière n'est pas plus fréquente chez les PVVIH. Cependant, elle peut entraîner des manifestations cliniques plus prolongées et, chez certains patients, augmenter le risque de complications et de mortalité.

L'introduction des multithérapies a été associée à une réduction des hospitalisations qui restent cependant à un niveau comparable à celui d'autres groupes à haut risque.

L'immunogénicité de la vaccination antigrippale est plus faible que dans la population générale, en particulier chez les patients ayant des CD4 < 200/mm³ ou une charge virale élevée.

Les études qui ont évalué l'efficacité clinique du vaccin grippal dans cette population sont peu nombreuses mais sont en faveur d'une efficacité clinique du vaccin, avec une réduction du risque relatif de l'ordre de 60 à 70 %. Un essai randomisé conduit en Afrique en 2008, montre une réduction du risque de 75,5 % dans une population d'adultes infectés par le VIH ayant plus de 100 CD4 et sans comorbidité associée.

L'infection grippale, comme la vaccination antigrippale, peut être parfois responsable d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4.

La vaccination grippale annuelle est recommandée chez tous les PVVIH.

La vaccination sera réalisée exclusivement par le vaccin inactivé :

- chez les enfants de 6 mois à 2 ans ;
- chez ceux de plus de 2 ans ayant respectivement un taux de CD4 inférieur à 20 % (enfants entre 24 et 35 mois), inférieur à 15 % (enfants entre 36 et 59 mois) ou inférieur à 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans) ;
- chez l'adulte.

Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM)

Les infections invasives à méningocoque ne sont pas plus fréquentes chez les PVVIH.

Les données sur l'immunogénicité du vaccin méningococcique C monovalent chez les PVVIH sont limitées. La vaccination peut ne pas entraîner une réponse anticorps protectrice suffisante chez tous les sujets.

Un essai d'immunogénicité mené chez des grands enfants et des jeunes adultes vivant avec le VIH, avec le vaccin quadrivalent conjugué ACYW montre des taux de réponse de 68 %, 52 %, 73 %, et 63 % respectivement pour les sérogroupes A, C, W, et Y. Ces taux sont plus faibles que ceux observés chez des personnes non infectées.

Pour les PVVIH, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale à savoir une injection d'un vaccin méningococcique C conjugué chez tous les nourrissons âgés de 5 mois, avec un rappel à 12 à 24 mois (obligatoires chez les nourrissons nés depuis le 1^{er} janvier 2018) avec un rattrapage de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par un schéma à une dose.

Le vaccin quadrivalent conjugué ACYW et le vaccin méningococcique B sera utilisé à partir de l'âge de 1 an en cas d'asplénie fonctionnelle ou anatomique ou de déficit en complément ou en properdine. On peut noter que ces vaccins sont recommandés en population générale dans d'autres pays (au Royaume Uni par exemple le vaccin contre le méningocoque B est recommandé au cours de la 1^{ère} année de vie et le vaccin quadrivalent A,C,Y,W à l'âge de 14 ans).

Vaccination contre les infections à papillomavirus

Jusqu'en 2018, deux vaccins préventifs contre les infections par les HPV étaient disponibles et recommandés en France, un bivalent (actif contre les HPV 16 et 18) et un quadrivalent (actif contre les infections à HPV 16, 18, 6 et 11). En 2018, le vaccin quadrivalent va être remplacé par un vaccin nonavalent (actif contre les infections à HPV 16, 18, 6 et 11 mais également 31, 33, 45, 52, 58). Le vaccin nonavalent permet de protéger contre l'infection persistante et les lésions associées aux HPV 16,18, 31, 33, 45, 52 et 58, retrouvés dans 89 % des cancers du col utérin et 90 % des cancers de l'anus. Le vaccin nonavalent protège également contre les génotypes à faible risque 6 et 11, retrouvés dans les condylomes.

En France, la vaccination est recommandée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et une mesure de rattrapage est proposée aux jeunes filles de 15 à 19 ans. La vaccination est également recommandée chez les garçons immunodéprimés (y compris ceux vivant avec le VIH) âgés de 11 à

14 ans avec rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans et chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans. Le vaccin nonavalent est recommandé pour l'initiation de la vaccination HPV chez la fille et chez le garçon. Chez les PVVIH trois injections à M0, M2 et M6 sont recommandées.

Vaccins vivants atténués

Seuils de CD4 contre-indiquant les vaccinations par vaccins vivants atténués (hors BCG qui est contre-indiqué quels que soient les CD4) :

- < 25 % pour l'enfant âgé de moins de 12 mois
- < 20 % pour l'enfant entre 12 et 35 mois
- < 15 % pour l'enfant entre 36 et 59 mois
- < 200/mm³ pour l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte

Vaccination contre la tuberculose

Dans le contexte épidémiologique français, le BCG est contre-indiqué chez l'adulte et chez l'enfant infecté par le VIH en raison du risque de « bécégite » locorégionale ou généralisée.

La contre-indication du BCG (qui reste obligatoire pour les professionnels de santé) peut être certifiée, notamment pour les professionnels de santé.

En cas d'exposition au bacille tuberculeux, les PVVIH, en particulier les enfants, doivent bénéficier d'une surveillance renforcée et dans certains cas de la mise en route d'une chimioprophylaxie antituberculeuse.

Le risque d'exposition professionnelle à la tuberculose doit être évité pour le personnel soignant infecté par le VIH.

Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

Du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2017, plus de 24 500 cas de rougeole ont été déclarés en France avec en 2017 un total de 519 cas, en lien surtout avec des foyers épidémiques. Au cours de ces dix années, plus de 1 500 de ces cas ont présenté une pneumopathie grave, 38 une complication neurologique et 20 sont décédés dont un patient infecté par le VIH. Au premier semestre 2018, 2 567 cas supplémentaires ont été déclarés, dont 3 décès.

La vaccination est contre-indiquée en cas d'immunodépression définie par un nombre de CD4 inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré. Les immunoglobulines polyvalentes pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de rougeole.

Si les CD4 sont supérieurs aux seuils ci-dessus, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale à savoir deux doses de vaccins pour les personnes nés après 1980 et sans antécédent documenté de rougeole.

L'immunogénicité du vaccin contre la rougeole est diminuée chez les PVVIH.

Pour les femmes infectées par le VIH ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³, en âge d'avoir des enfants, et dont la sérologie rubéole est négative, une injection du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole est fortement recommandée avec un contrôle de la sérologie rubéole après vaccination.

En cas de non-réponse après vaccination, une seconde injection est recommandée. Il n'y a pas lieu de faire plus de deux injections. Chez les femmes également séronégatives pour la rougeole, deux doses seront réalisées.

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

En cas d'exposition à la rougeole, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition chez les personnes sans antécédent de rougeole et n'ayant pas reçu deux doses de vaccin rougeole, **à la condition que leurs CD4 soient supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré**. En cas de contre-indication vaccinale, l'administration d'immunoglobulines polyvalentes pourra être proposée.

Vaccination contre la fièvre jaune

Cette vaccination est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane.

Le risque de survenue de maladie post-vaccinale, même faible, contre-indique la vaccination chez les patients ayant des CD4 inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré. Le titrage des anticorps anti-marielle peut au besoin être réalisé, au cas par cas, en cas de contre-indication au vaccin.

L'immunogénicité du vaccin est diminuée chez les PVVIH, ce qui peut justifier un contrôle de la sérologie post-vaccinale.

Des rappels tous les 10 ans restent recommandés chez les PVVIH à la différence de la population générale qui est considérée comme immunisée à vie après 1 dose vaccinale de vaccin vivant anti-Fièvre Jaune. Une étude récente réalisée à partir de la cohorte suisse montre cependant que si la vaccination a été pratiquée chez des patients ayant une charge virale VIH indétectable, un seul rappel pourrait être suffisant.

Vaccination contre la varicelle et le zona

La vaccination contre la varicelle est bien tolérée et immunogène chez l'enfant infecté par le VIH ayant des CD4 supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré.

Une étude a montré son efficacité clinique dans la prévention de la varicelle et du zona chez des enfants infectés par le VIH. Il n'y a pas de données publiées sur la vaccination contre la varicelle des adultes infectés par le VIH.

Chez l'enfant infecté par le VIH, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander la vaccination systématique contre la varicelle.

Chez les adolescents et les adultes n'ayant pas d'antécédents de varicelle, une sérologie virus zona varicelle (VZV) doit être réalisée pour rechercher une immunité.

Chez les sujets dont la sérologie VZV (IgG) est négative :

– si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³ et en l'absence de grossesse, deux injections de vaccin varicelle sont recommandées avec un intervalle d'au moins un mois entre les deux doses, avec la possibilité d'utiliser l'aciclovir en cas de varicelle post-vaccinale ;

– si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³, la vaccination ne doit pas être réalisée et les immunoglobulines spécifiques pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de varicelle.

En cas d'exposition à la varicelle, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition chez les personnes sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, et si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet au moins un mois après la vaccination.

Le vaccin actuellement disponible contre le zona en France est un vaccin vivant atténué et ne peut être recommandé en l'état actuel des connaissances chez les PVVIH. Un vaccin sous unitaire adjuvanté a montré qu'il était immunogène et bien toléré chez les PVVIH. Ce vaccin n'est pour l'instant disponible qu'en Amérique du Nord.

Vaccination contre les infections à rotavirus

La vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus n'est pas recommandée en France.

Chez le nourrisson infecté par le VIH, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander la vaccination systématique contre les infections à rotavirus.

Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant

Chez l'enfant et l'adolescent infectés par le VIH avec des CD4 supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré, le vaccin grippal vivant atténué est bien toléré et immunogène.

Ce vaccin grippal nasal peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants infectés par le VIH âgés de 24 mois à 17 ans révolus pour qui la vaccination grippale annuelle est recommandée.

Ce vaccin vivant nasal est contre-indiqué si les CD4 sont inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré et **dans ce cas le vaccin grippal inactivé est recommandé.**

Tableau 12. Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients vivant avec le VIH

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination en cas d'infection par le VIH
VACCINS VIVANTS ATTENUÉS	
BCG	Contre-indiqué
Rougeole-oreillons-rubéole	<p>Contre-indiqué si : CD4 < 25 % (nourrissons âgés de moins de 12 mois) CD4 < 20 % (nourrissons et enfants entre 12 et 35 mois) CD4 < 15 % (enfants entre 36 et 59 mois) ou CD4 < 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes)</p> <p>Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans entre 12 et 24 mois : 1 dose du vaccin ROR à 12 mois et une 2^e dose entre 16 et 18 mois (obligatoire pour les enfants nés depuis le 1^{er} janvier 2018).</p> <p>Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans Sérologie rougeole systématique et vaccination des patients non immuns par 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle.</p> <p>Chez la femme en âge d'avoir des enfants Sérologie rubéole systématique et vaccination des patientes non immunes par 1 ou 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle en fonction de la sérologie rougeole (<i>cf. supra</i>), en l'absence de grossesse. Reporter le projet de grossesse au minimum un mois après la 2^e dose de vaccin.</p>
Varicelle	<p>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR Chez les adolescents et les adultes sans antécédent de varicelle Sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns : 2 doses espacées de 4-8 semaines.</p> <p>Chez la femme en âge de procréer Reporter le projet de grossesse au minimum un mois après la 2^e dose de vaccin.</p>
Rotavirus	Non recommandé
Grippe saisonnière par le vaccin vivant nasal	<p>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR Recommandé chez tous les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus. Chez l'enfant – en cas de primovaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle ; – entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.</p>
Fièvre jaune	<p>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR Obligatoire (en l'absence de contre-indication) pour les résidents du département de la Guyane Schéma : 1 injection, rappels tous les 10 ans maintenus dans cette population</p>
VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTCaP)	<p>Chez le nourrisson (obligatoire) : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Rappels à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis tous les 10 ans.</p>
<i>Haemophilus influenzae</i> de type b	<p>Chez le nourrisson (obligatoire) : schéma renforcé par 3 injections avec un vaccin combiné à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p>

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

<p>Hépatite B</p>	<p>Recommandé pour tous les patients (enfants obligatoire et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs < 10 mUI/ml. Schéma pour l'enfant 2 injections à dose normale espacées d'un mois, rappel 6-12 mois plus tard. Schéma pour l'adulte 3 injections doubles doses espacées d'un mois et 4^e double dose 6 mois plus tard.</p>
<p>Hépatite A</p>	<p>Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) : – en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ; – en cas d'hépatopathie chronique ; – chez les patients à risque d'exposition : homosexuels et toxicomanes intraveineux et voyageurs en zone d'endémie. Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2^e injection) et à 5 ans</p>
<p>Méningocoque conjugué – C – ACYW et B</p>	<p>Vaccination obligatoire à l'âge de 5 mois et de 12 mois et rattrapage systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose, À partir de l'âge de 1 an ou 2 ans (selon les AMM) si : – asplénie ; – déficit en complément et en properdine.</p>
<p>Pneumocoque</p>	<p>Pour tous les patients (nourrissons, enfants et adultes) Schéma vaccinal : Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans obligatoire: vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans. Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage) : vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent. Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte : 1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent*. Rappel vaccin polysidique 23-valent au moins 5 ans après la 1^{ere} dose de vaccin polysidique 23-valent</p>
<p>Papillomavirus humains</p>	<p>Vaccinations des filles et des garçons par le vaccin nonavalent. Schéma a trois doses</p>
<p>Grippe saisonnière</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes) Chez l'enfant – en cas de primovaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle ; – entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.</p>

Points forts

- Les pathologies infectieuses les plus fréquentes chez les PVVIH sont les pneumopathies bactériennes et la syphilis.
- La recrudescence des IST chez les PVVIH incite à réaliser régulièrement leur dépistage et à renforcer les messages de prévention.
- Une infection opportuniste peut être révélatrice d'une infection par le VIH, en particulier chez des sujets originaires de pays d'endémie.
- Les infections opportunistes respiratoires les plus fréquentes sont la tuberculose et la pneumocystose.
- La mise en route d'un traitement antirétroviral impose de tenir compte des interactions médicamenteuses chez un patient traité par des antimycobactériens ou par un antifongique triazolé
- Il faut suspecter un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) devant des manifestations cliniques atypiques, survenant dans les semaines suivant l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés.
- Les vaccins recommandés pour les PVVIH sont les vaccins du Calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre : la grippe, les infections invasives à pneumocoque, l'hépatite B et les infections à papillomavirus pour les garçons entre 11 et 19 ans.
- Il est préférable de vacciner lorsque la charge virale VIH est indétectable et si possible quand le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³.
- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère : chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte : CD4 < 200/mm³.

Le groupe d'experts recommande :

- la réalisation d'un test de libération de l'IFN-gamma (IGRA) lors du diagnostic de l'infection VIH chez toutes les personnes (AII) ;
- chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$), de rechercher et traiter une IO latente ou pauci-symptomatique (PCR CMV si sérologie positive, antigène cryptococcique) avant l'introduction des antirétroviraux afin de prévenir la survenue d'un IRIS (AIII) ;
- de prescrire une prophylaxie de la pneumocystose (et de la toxoplasmose en cas de sérologie positive) chez les patients ayant moins de 200 $CD4/mm^3$ (ou $<15\%$) (AI) ;
- de réaliser une PCR CMV tous les 1 à 3 mois et un fond d'œil tous les 3 mois chez les patients très immunodéprimés et ayant une sérologie CMV positive ($CD4 < 100/mm^3$) (AII) ;
- de débiter un traitement antirétroviral immédiatement en cas de LEMP ou de cryptosporidiose (A III), en privilégiant pour la LEMP si possible une pentathérapie (BIII) ;
- de débiter au cours de la tuberculose extra-méningée un traitement antirétroviral 2 semaines après le début des antituberculeux si les $CD4$ sont $< 50/mm^3$ (AI) et entre 2 et 4 semaines si les $CD4$ sont $> 50/mm^3$ (BI) ;
- de ne pas débiter un traitement antirétroviral avant 4 semaines (et seulement si amélioration de l'état neurologique) après la mise en route du traitement spécifique en cas de localisation neuroméningée tuberculeuse ou cryptococcique (AI) après avoir vérifié la négativation de la culture fongique du LCR au cours de la cryptococcose ;
- de débiter un traitement antirétroviral dans les deux semaines après le début du traitement de l'infection dans les autres situations (AI) ;
- de dépister les IST au décours de toute prise de risque sexuel, tous les trois mois chez les HSH à haut risque d'acquisition du VIH et au minimum annuellement la syphilis en cas de multi partenariat sexuel (AIII) ;
- la mise à jour systématique des vaccinations du calendrier vaccinal de l'enfant et de l'adulte en effectuant un rappel diphtérie tétanos tous les 10 ans chez l'adulte au-delà de 25 ans ;
- tous les PVVIH doivent bénéficier des vaccins recommandés du calendrier vaccinal et des vaccins grippe, pneumocoque et hépatite B, les deux derniers avec un schéma renforcé. La vaccination hépatite A est recommandée dans des populations à risque ;
- de vérifier annuellement l'adéquation du statut vaccinal des PVVIH.

Références

1. TEMFACK E, BIGNA JJ, LUMA HN, et al. Impact of routine cryptococcal antigen screening and targeted pre-emptive fluconazole therapy in antiretroviral naive HIV-infected adults with less than 100 CD4 cells/ μ l: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, in press.
2. RAJASINGHAM R, SMITH RM, PARK BJ et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873-881.
3. MOCROFT A, STERNE JAC, EGGER M et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy : not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1138-51.
4. INSERM U943 F-AC. Retour d'informations clinico-épidémiologiques. www.ccde.fr
5. CAZEIN F, LE STRAT Y, PILLONEL J, LOT F, SEMAILEL C. HIV testing and new HIV diagnoses, France 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2011 : 446-54.
6. COQUET I, PAVIE J, PALMER P et al. Survival trends in critically ill hiv-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 2010 ; 14 : r107.
7. BARBIER F., ROUX A., CANET E. et al. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med*. 2014;40:1906
8. EWALD H, RAATZ H, BOSCACCI R, FURRER H, BUCHER HC, BRIEL M. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ;4:CD006150
9. VAN LUIN M, VAN DER ENDE ME, RICHTER C et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2010 ; 24 : 1223-6.
10. CALDERON MM, PENZAK SR, PAU AK t al. Efavirenz but not atazanavir/ritonavir significantly reduces atovaquone concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis*, 2016 ;62:1036-1042
11. HERNANDEZ AV, THOTA P, PELLEGRINO D et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Medicine* 2017 ;18:115-124.
12. SONNEVILLE R, SCHMIDT M, MESSIKA J et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology* 2012 ; 79 : 1762-6.
13. MIRO JM. Stopping secondary TE prophylaxis in suppressed patients with CD4 100-200 is not safe. Abstract 751 - CROI, février 2017, Seattle.
14. MOCROFT A, REISS P, KIRK O et al. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ l ? *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 611-9.
15. CHAIWARITH R, PRAPARATTANAPAN J, NUNTACHIT N, KOTARATHITITHUM W, SUPPARATPINYO K. Discontinuation of Primary and Secondary Prophylaxis for Opportunistic Infections in HIV-Infected Patients Who Had CD4+ Cell Count <200 cells/mm³ But Undetectable Plasma HIV-1 RNA : An Open-Label Randomized Controlled Trial. *AIDS Patient Care STDS* 2013 ; 27 : 71-6.
16. WALKER AS, FORD D, GILKS CF et al. Daily cotrimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy ; an observational analysis of the Dart cohort. *Lancet* 2010 ; 375 : 1278-86.
17. WHO | Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. WHO. <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/index.html>
18. CRITCHLEY JA, YOUNG F, ORTON L, GARNER P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 223-37.
19. MEYSSONNIER V, VEZIRIS N, BASTIAN S, TEXIER-MAUGEIN J, JARLIER V, ROBERT J. Increase in primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in younger birth cohorts in France. *J Infect* 2012 ; 64 : 589-95.
20. WHO | Xpert MTB/RIF – rapid TB test – WHO publishes policy and guidance for implementers. WHO. http://www.who.int/tb/features_archive/xpert_rapid_tb_test/en/

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

21. LUETKEMEYER AF, ROSENKRANZ SL, LU D et al. Relationship Between Weight, Efavirenz Exposure, and Virologic Suppression in HIV-Infected Patients on Rifampin-Based Tuberculosis Treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis* 2013 May 20.
22. BONNET M, BHATT N, BAUDIN E et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis : a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 303-12.
23. MANOSUTHI W, SUNGKANUPARPH S, TANTANATHIP P et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin : the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1752-9.
24. GRINSZTEJN B, DE CASTRO N, ARNOLD V et al. Efficacy and Safety of Raltegravir vs Efavirenz for the Treatment of HIV/TB Patients : 48-Week Results of the ANRS 12 180 Replate TB Trial. 20th CROI, Atlanta 2013, Abstract 853.
25. SAUVAGEON H, GRINSZTEJN B, ARNOLD V et al. Pharmacokinetics of Two Doses of Raltegravir in Combination with Rifampin in HIV-TB Co-infected Patients, an ANRS 12 180 Replate TB Sub-study. 20th CROI, Atlanta 2013, Abstract 539.
26. LOELIGER A, SUTHAR AB, RIPIN D et al. Protease inhibitor-containing antiretroviral treatment and tuberculosis : can rifabutin fill the breach ? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 ; 16 : 6-15.
27. CHEALLAIGH CN, FITZGERALD I, GRÂCE J et al. Interferon gamma release assays for the diagnosis of latent TB infection in HIV-infected individuals in a low TB burden country. *PLoS ONE* 2013 ; 8 : e53330.
28. RAMOS JM, ROBLEDANO C, MASIÁ M et al. Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients : a comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT. TB and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis* 2012 ; 12 : 169.
29. BOURGARIT A, BARON G, BRETON G et al. Latent tuberculosis infection screening and 2-year outcome in antiretroviral-naïve HIV-infected patients in a low-prevalence country. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 ;12:1138-45.
30. SEKAR V, LAVREYS L, VAN DE CASTEELE et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and rifabutin coadministered in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 ;54:4440-5.
31. SOTGIU G, NAHID P, LODDENKEMPER R, ABUBAKAR I, MIRAVITLLES M, MIGLIORI GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J* 2016 ;48:963-71.
32. GRINSZTEJN B, DE CASTRO N, ARNOLD V et al. ANRS 12 180 Replate TB study group. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014 ;14:459-67.
33. TABURET AM, SAUVAGEON H, GRINSZTEJN B et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis* 2015 ;61:1328-35.
34. YAPA HM1, BOFFITO M, POZNIAK A. Critical Review: What Dose of Rifabutin Is Recommended With Antiretroviral Therapy? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:138-52.
35. DOOLEY KE1, SAYRE P, BORLAND J et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(1):21-7
36. PANDIE M1, WIESNER L, MCILLERON H et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(4):1037-40.
37. LORTHOLARY O, ROUSSILLON C, BOUCHERIE C et al. Tenofovir DF/emtricitabine and efavirenz combination therapy for HIV infection in patients treated for tuberculosis: the ANRS 129 BKVIR trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(3):783-93.
38. CRABOL Y, CATHERINOT E, VEZIRIS N, JULLIEN V, LORTHOLARY O. Rifabutin: where do we stand in 2016? *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):1759-71.
39. YIN Z, RICE BD, WAIGHT P et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000– 2009. *AIDS* 2012 ; 26 : 87-94.
40. SOOGARD OS, REEKIE J, RISTOLA M et al. Severe bacterial non-aids infections in HIV-positive persons : incidence rates and risk factor. *J Infect* 2013 ; 66 : 439-46.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

41. CRUMPJA, RAMADHANI HO, MORRISSEY AB et al. Invasive bacterial and fungal infections among hospitalized HIV-infected and HIV-uninfected adults and adolescents in northern Tanzania. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 341-8.
42. MUNIER AL, DE LASTOURS V, VARON E et al. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France from 2000 to 2011 : antimicrobial susceptibility and implication of serotypes for vaccination. *Infection* 2013 ; 41 : 663-8.
43. CROTHERS K, HUANG L, GOULET JL et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 388-95.
44. FEASEY NA, DOUGAN G, KINGSLEY RA, HEYDERMAN R, GORDON MA. Invasive nontyphoidal *Salmonella* disease : an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet* 2012 ; 379 : 2489– 99.
45. CRUMP JA, SJOLUND-KARLSSON M, GORDON MA, PARRY CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28: 901-937.
46. ARAGON TJ, VUGIA DJ, SHALLOW S et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:327.
47. LANE CR, SUTTON B, VALCANIS M et al. Travel Destinations and Sexual Behavior as Indicators of Antibiotic Resistant *Shigella* Strains -Victoria, Australia. *Clin Infect Dis* 2016; 15;62(6):722-9.
48. CHIOU CS, IZUMIYA H, KAWAMURA M et al. The worldwide spread of ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* among HIV-infected men who have sex with men, Taiwan *Clin Microbiol Infect* 2016; 2016; 22: 383.e11–383.e16.
49. COLLINI PJ, BAUER M, KUIJPER E, DOCKRELL DH. *Clostridium difficile* infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. *J Infection* 2012;64:131-147.
50. DEBASTI SB, BAUER MP KUIJPERS EJ on behalf of the Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 2): 1-26.
51. CROOK DW, WALKER AS, KEAN Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection : meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55(S2) : S93-103.
52. KOEHLER JE, SANCHEZ MA, TYE S et al. Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003;37:559-66.
53. PINTADO V, GOMEZ-MAMPASO E, COBO J et al. *Nocardia* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:716-20.
54. COUSSEMENT J, LEBEAUX D, VAN DELDEN C et al. *Nocardia* infection in solid organ transplant recipients: a multicenter european case-control study. *Clin Infect Dis* 2016; 63(3):338-45
55. EL AMARI EB, COMBESURE C, YERLY S et al. Clinical relevance of cytomegalovirus viraemia. *HIV Med* 2011 ; 12 : 394-402.
56. WOHL DA, KENDALL MA, ANDERSEN J et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia : results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials* 2009 ; 10 : 143-52.
57. MIZUSHIMA D, NISHIJIMA T, GATANAGA H et al. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PloS one* 2013;8:e65348.
58. MIZUSHIMA D, NISHIJIMA T, YASHIRO S et al. Diagnostic utility of quantitative plasma cytomegalovirus DNA PCR for cytomegalovirus end-organ diseases in patients with HIV-1 infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2015;68:140-6.
59. JOHNSTON C, SARACINO M, KUNTZ S et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation : three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet* 2012 ; 379 : 641-7.
60. CELUM C, WALD A, LINGAPPA JR et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 427-39.
61. LEVIN MJ, ANDERSON JP, SEAGE GR, 3RD, WILLIAMS PL. Short-term and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on the incidence of herpes zoster in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 ; 50 : 182-91.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

62. FERENCZY MW, MARSHALL LJ, NELSON CD et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012 ; 25 : 471-506.
63. FRIEDMAN R. Malaria drug fails to fulfill promise in PML. *Neurology today* 2011 ; 11 : 8.
64. CANESTRI A, PROTOPAPAS K, MAZET AA et al. No Benefit of Mirtazapine Add-on to ART in HIV+ Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. 20th CROI, Atlanta, 2013. Abstract 399.
65. GASNAULT J, COSTAGLIOLA D, HENDEL-CHAVEZ H et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011 ; 6 : e20967.
66. AVIS DU HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE (HCSP) relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en postexposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière. 9 novembre 2012. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20121109_antivirauxextrahospgrippe.pdf
67. DROMER F, BERNEDE-BAUDUIN C, GUILLEMOT D, LORTHOLARY O. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One* 2008 ; 3 : e2870.
68. DAY JN, CHAU TT, WOLBERS M et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1291-302.
69. NUSSBAUM JC, JACKSON A, NAMARIKA D et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis : a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 338-44.
70. PERFECT JR, DISMUKES WE, DROMER F et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease : 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 291-322.
71. MOLLOY SF, KANYAMA C, HEYDERMAN RS et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *NEJM* 2018 ; 378 : 1004-1017.
72. ROLFES M.A., HULLSIEK K.H., RHEIN J et al. The Effect of Therapeutic Lumbar Punctures on Acute Mortality From Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 1;59(11):1607-1611.
73. BEARDSLY J, WOLBERS M, KIBENGO FM et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2016 ;374:542-544.
74. LORTHOLARY O, PETRIKKOS G, AKOVA M et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* ; 18 Suppl 7 : 68-77.
75. WHEAT LJ, FREIFELD AG, KLEIMAN MB et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis : 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45(7) : 807-25.
76. KIM MM, VIKRAM HR, KUSNE S, SEVILLE MT, BLAIR JE. Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 1060-6.
77. LE T, KINH NV, CUK NTK, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis. *N Engl J Med* 2017 ;376:2329-2340
78. NIVOIX Y, LEVEQUE D, HERBRECHT R, KOFFEL JC, BERETZ L, UBEAUD-SEQUIER G. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet* 2008 ; 47 : 779-92.
79. BALASEGARAM M, RITMEIJER K, LIMA MA et al. Liposomal amphotericin B as a treatment for human leishmaniasis. *Expert Opin Emerging Drugs* 2012 ; 17 : 493-510.
80. SINHA PK, VAN GRIENESVEN J, PANDEY K et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus co-infected patients : 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : e91-8.
81. RIETMEIJER K, DEJENIE A, ASSEFA Y et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43:357-64.
82. MONGE-MAILLO B, NORMAL FF, CRUZ I, ALVAR J, LOPEZ-VELEZ R. Visceral leishmaniasis and HIV co-infection in the Mediterranean region. *Plos Negl Trop Dis* 2014;8:e3021.

83. ARONSON N, HERWALDT BL, LIBMAN M et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. *Clin Infect Dis* 2016; published 14 november 2016
84. LA RUCHE G, GOULET V, BOUYSSOU A et al. Current epidemiology of bacterial STIs in France. *La Presse Med* 2013 ; 42(4 Pt 1) : 432-9.
85. GHANEM KG, WORKOWSKI KA. Management of Adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 (suppl3) : S110-128.
86. ZOLOPA AR, ANDERSEN J, KOMAROW L et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infection: a multicenter randomized trial. *Plos One* 2009;e5575.
87. BLANC FX, SOK T, LAUREILLARD D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471-81.
88. HAVLIR D, KENDALL MA, IVE P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1482-91.
89. ABDOOL KARIM SS, NAIDOO K, GROBLER A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
90. ABDOOL KARIM SS, NAIDOO K, GROBLER A et al. Timing of introduction of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
91. TORÖK M, NGUYEN TBY, TRAN THC, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-83.
92. MARAIS S, MEINTGES G, PEPPER DJ et al. Frequency, severity and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2013;56:450-60.
93. BISSON GP, MOLEFI M, BELLAMY S et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and CSF fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013 ; in press.
94. MAKADZANGE AT, NDHLOVU CE, TAKARINDA K et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010;50:1532-8.
95. BOULWARE D, MEYA D, MUZOORA C et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014; 370:2487-98.
96. MORQUIN D., LE MOING V., MURA T., et al. Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):25.].
97. CRODA J, CRODA MG, NEVES A, DE SOUSA DOS SANTOS S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(5):1605-11.
98. MEINTJES G, LAWN S, SCANIO F et al. For the international network for the study of HIV-associated IRIS. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definition for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8:516-23.
99. HADDOW LJ, COLEBUNDERS R, MEINTJES G et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* 2010;10:791-802.
100. VAN DER PLAS H, MEINTJES G, SCHUTZ C et al. Complications of antiretroviral therapy initiation in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis. *Plos One* 2013;8:e54145.
101. LORTHOLARY O, FONTANET A, NEMAIN N et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005;19:1043-9.
102. LAWN SD, MYER L, BEKKER LG et al. Tuberculosis associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335-41.
103. GRANT PM, KOMAROW L, ANDERSEN J et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *Plos One* 2010;5:e1141
104. CASTELNUOVO B, MANABE YC, KIRRAGA A et al. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis* 2009;49:965-72.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

105. BRETON G, BOURGARIT A, PAVY S et al. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1365-70.
106. PEPPER DJ, MARAIS S, MAARTENS G et al. Neurological manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009;48:e96-107.
107. MEINTJES G, WILKINSON R, MORRONI C et al. Randomised placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:2381-90.
108. BANA TM, LESOSKY M, PEPPER DJ et al. Prolonged tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: characteristics and risk factors. *BMC Infect Dis* 2016 ;16 :518.
109. SIERRA-MADERO JG, ELLENBERG S, RASSOOL MS et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of chemokine receptor 5 (CCR5) antagonist to decrease the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infection : the CADIRIS study. *Lancet HIV* 2014 ;1 :e60-e67.
110. LAI RPJ, MEINTJES G, WILKINSON RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol* 2016 ;38 :185-198.
111. BHADELIA N, KLOTMAN M, CAPLIVSKI D. The HIV-positive traveler. *Am J Med* 2007 ; 120 : 574-80.
112. PAREDES C, HIDRON A, TELLEZ I, LESESNE J, DEL RIO C. HIV infection and travel: pretravel recommendations and health-related risks. *Top HIV Med* 2009 ; 17 : 2-11.
113. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2018. *Bull Epidemiol Hebdo* 2018 ; hors-série (25 mai 2018): 1-67.
114. FEHINTOLA FA, AKINYINKA OO, ADEWOLE IF, MAPONGA CC, MA Q, MORSE GD. Drug interactions in the treatment and chemoprophylaxis of malaria in HIV infected individuals in sub Saharan Africa. *CURR DRUG METAB* 2011 ; 12 : 51-6.
115. <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> (consulté le 27 juillet 2018)
116. SCOTT P, MOSS WJ, GILANI Z., LOW N. Measles Vaccination in HIV-Infected Children : Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Immunogenicity. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : S164-78.
117. ANDRADE RM, ANDRADE AF, LAZARO MA et al. Failure of highly active antiretroviral therapy in reconstituting immune response to Clostridium tetani vaccine in aged AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 54 : 10-7.
118. LAUNAY O, VAN DER VLIET D, ROSENBERG AR et al. Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses Vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults with HIV-1. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 1432-40.
119. PEDERSEN RH, LOHSE N, ØSTERGAARD L et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults : a systematic review. *HIV Medicine* 2011 ; 12 : 323-33.
120. FRENCH N, GORDON SB, MWALUKOMO T et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2010 ; 362 : 812-22.
121. KUNISAKI KM, JANOFF EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 493-504.
122. MADHI SA, MASKEW M, KOEN A et al. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus : double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 128-37.
123. SCHILLER JT, CASTELLSAGUE X, GARLAND SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012 ; 30 Suppl 5 : F123-38.
124. DENNY LA, FRANCESCHI S, DE SANJOSE S et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012 ; 30 Suppl 5 : F168-74.
125. LAUNAY O, GRABAR S, GORDIEN E et al. Immunological Efficacy of a Three-Dose Schedule of Hepatitis A Vaccine in HIV-infected Adults: HEPAVAC Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 ; 49 : 272-75.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

126. VEIT O, DOMINGUO C, NIEDRIG M et al; Swiss HIV Cohort Study Long-term Immune Response to Yellow Fever Vaccination in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Individuals Depends on HIV RNA Suppression Status: Implications for Vaccination Schedule. Clin Infect Dis. 2018 ;66:1099-1108.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **juillet 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>