

FICHE

Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection par le VIH

Validée par le Collège le 27 juin 2024

L'essentiel

- Malgré une diminution importante de l'incidence des infections opportunistes associées à l'infection par le VIH (infections dites « classant SIDA ») depuis l'avènement des traitements antirétroviraux combinés, les complications infectieuses restent encore une problématique importante chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH).
- La survenue d'une infection opportuniste est encore souvent le mode de révélation d'une infection par le VIH, près d'un tiers des diagnostics en France sont encore faits à un stade tardif de la maladie.
- Les infections opportunistes surviennent également à l'occasion de perte de suivi et d'interruption du traitement antirétroviral.
- Les complications infectieuses de l'infection VIH les plus fréquentes en France sont la Pneumocystose, les pneumopathies bactériennes (notamment à Pneumocoque), la Tuberculose, les infections à *Candida*, les infections à *Herpesviridae* (CMV, HSV, VZV), et la Toxoplasmose.
- D'autres infections opportunistes sont plus rares et surviennent souvent à un stade avancé d'immunodépression : Cryptococcose, infections mycobactériennes non-tuberculeuses, leuco-encéphalopathie multi-focale progressive, cryptosporidiose, microsporidiose....
- Certaines infections opportunistes ont une épidémiologie particulière, notamment l'Histoplasmosse, fréquente dans les départements français d'Amérique.
- Le risque de survenue des infections opportunistes dépend du taux sanguin de lymphocytes T CD4, avec un risque important lorsque le taux est <200 CD4/ μ L.
- Une prophylaxie, primaire ou secondaire, est proposée pour certaines infections, en fonction du taux sanguin de lymphocytes T CD4 :
 - Prophylaxie primaire par triméthoprime/sulfaméthoxazole pour la Pneumocystose et la Toxoplasmose en cas de lymphocytes T CD4 <200 / μ L (ou $<15\%$)
 - Prophylaxie secondaire par triméthoprime/sulfaméthoxazole après survenue d'une Pneumocystose ou d'une Toxoplasmose ; par valganciclovir après survenue d'une infection à CMV ; par fluconazole après survenue d'une Cryptococcose
 - Ces prophylaxies peuvent être interrompues quand la reconstitution immunitaire sous traitement antirétroviral est suffisante

- En cas d'infection opportuniste inaugurale, le traitement antirétroviral est généralement instauré précocement, dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection opportuniste, à l'exception de la tuberculose neuroméningée et de la cryptococcose neuro-méningée où un délai de 4 à 6 semaines est généralement recommandé pour limiter le risque de survenue d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.

Pneumocystose

- La Pneumocystose est une infection opportuniste fréquente, qui survient classiquement quand le taux sanguin de lymphocytes T CD4 est $<200/\mu\text{L}$
- Elle est parfois révélatrice d'une infection VIH méconnue
- Le tableau clinique de Pneumocystose est celui d'une pneumopathie d'aggravation progressive, avec toux sèche et dyspnée, pouvant devenir hypoxémiante, avec un aspect radiologique alvéolo-interstitiel bilatéral
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Pneumocystis jiroveci* sur des prélèvements respiratoires (expectoration induite ou lavage broncho-alvéolaire), le plus souvent par PCR
- Le traitement curatif et la prophylaxie secondaire sont indiqués dans le tableau ci-dessous

Traitement curatif et prophylaxie secondaire de la Pneumocystose :

	Traitement d'attaque	Prophylaxie secondaire
Durée	21 jours	Jusqu'à CD4 $>100/\mu\text{L}$ et CV indétectable >6 mois
Si PaO₂ <70 mmHg en air ambiant	Corticothérapie : prednisone 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	
Première intention	triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises	triméthoprime/sulfaméthoxazole 1 cp à 80/400 mg/j ou 1 cp à 160/800mg 3x/sem
Deuxième intention	Forme légère à modérée : - atovaquone 750 mg x 2/j Forme sévère : privilégier tant que possible la poursuite du triméthoprime/sulfaméthoxazole - pentamidine IV 3-4 mg/kg/j - atovaquone 750mg x 2/j + caspofungine 70 mg puis 50 mg/j [hors AMM]	atovaquone 1500 mg x 1/j [hors AMM]
Alternatives	- clindamycine 600-900 mg x3/j + primaquine 30 mg/j - triméthoprime 5 mg/kg/j + dapsonne 100 mg/j	dapsonne 100-200 mg 1x/sem + pyriméthamine 75 mg 1x/sem Uniquement si séronégatif pour la toxoplasmose : - dapsonne 100 mg/j - aérosol mensuel de pentamidine : 300 mg (avec nébuliseur adapté)

Toxoplasmose

- La Toxoplasmose est une infection opportuniste qui survient classiquement quand le taux sanguin de lymphocytes T CD4 est $<100/\mu\text{L}$
- Elle est le plus souvent cérébrale, mais peut parfois être disséminée
- Le diagnostic présomptif de toxoplasmose cérébrale repose sur un faisceau d'arguments (infection par le VIH, signe neurologique focal, imagerie cérébrale évocatrice, sérologie *Toxoplasma* positive)
- Une ponction lombaire sera réalisée en l'absence de contre-indication pour PCR *Toxoplasma* (spécifique mais peu sensible)
- Lorsque la PCR n'est pas contributive, l'argument le plus important sera la réponse à un traitement d'épreuve mis en place avec l'évaluation de la réponse clinique et radiologique
- Une corticothérapie adjuvante ne sera administrée qu'en cas d'effet de masse menaçant
- Le traitement curatif et la prophylaxie secondaire sont indiqués dans le tableau ci-dessous

Traitement curatif et prophylaxie secondaire de la Toxoplasmose :

	Traitement d'attaque	Prophylaxie secondaire
Durée	6 semaines	Jusqu'à CD4 $>200/\mu\text{L}$ et CV indétectable >6 mois
Première intention	triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises	triméthoprime/sulfaméthoxazole 1 cp à 160/800 mg/j
Deuxième intention	pyriméthamine* 100 mg à J1 puis 50 mg/j + sulfadiazine** 100 mg/kg/j (sans dépasser 6g/j)	<ul style="list-style-type: none"> - triméthoprime/sulfaméthoxazole 1 cp à 160/800 mg/j - pyriméthamine* 25 mg/j + sulfadiazine** 50mg/kg/j
Alternatives	<ul style="list-style-type: none"> - clindamycine 600 mg x 4/j et pyriméthamine* 100 mg à J1 puis 50 mg/j ; ajouter une prophylaxie de la pneumocystose - atovaquone 1500 mg x 2/j [hors AMM] et pyriméthamine* 100 mg à J1 puis 50 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> - clindamycine 600 mg x 2 à 3/j et pyriméthamine* 25 mg/j ; ajouter une prophylaxie de la pneumocystose - atovaquone 1500 mg/j [hors AMM]

* La pyriméthamine doit être associée à 25 mg 3x/sem d'acide folinique

** La sulfadiazine doit être associée à une alcalinisation des urines

Prophylaxie primaire de la Pneumocystose et de la Toxoplasmose :

Le triméthoprime/sulfaméthoxazole par voie orale (prise quotidienne d'un comprimé faiblement dosé [80/400mg], ou prise discontinue 3 fois par semaine d'un comprimé fortement dosé [160/800mg]) assure la prévention primaire mixte de la pneumocystose et de la toxoplasmose.

Pour les patients séronégatifs pour la toxoplasmose qui ne peuvent pas recevoir du cotrimoxazole, la prophylaxie primaire repose sur l'atovaquone [hors AMM] en suspension buvable (1500 mg/j) accompagné d'un repas, ou sur les aérosols mensuels de pentamidine.

Pour les sujets séropositifs pour la toxoplasmose, peuvent être proposés l'atovaquone [hors AMM] en suspension buvable (1500 mg/j) accompagné d'un repas, ou l'association de dapsone (200 mg, 1 prise/sem) et de pyriméthamine (75 mg, 1 prise/sem).

Indications du traitement prophylactique de la Pneumocystose et de la Toxoplasmose :

	Prophylaxie primaire	Prophylaxie secondaire
Conditions d'introduction	Pneumocystose et toxoplasmose : – Si CD4 <200/μL ou si CD4 <15% – Quel que soit le taux de CD4 si autre facteur associé*	Systematique après le traitement curatif
Conditions d'arrêt	CD4 >100/μL et CV indétectable >3mois	Pneumocystose : CD4 >100/μL et CV indétectable >6 mois Toxoplasmose : CD4 > 200/μL et CV indétectable >6 mois

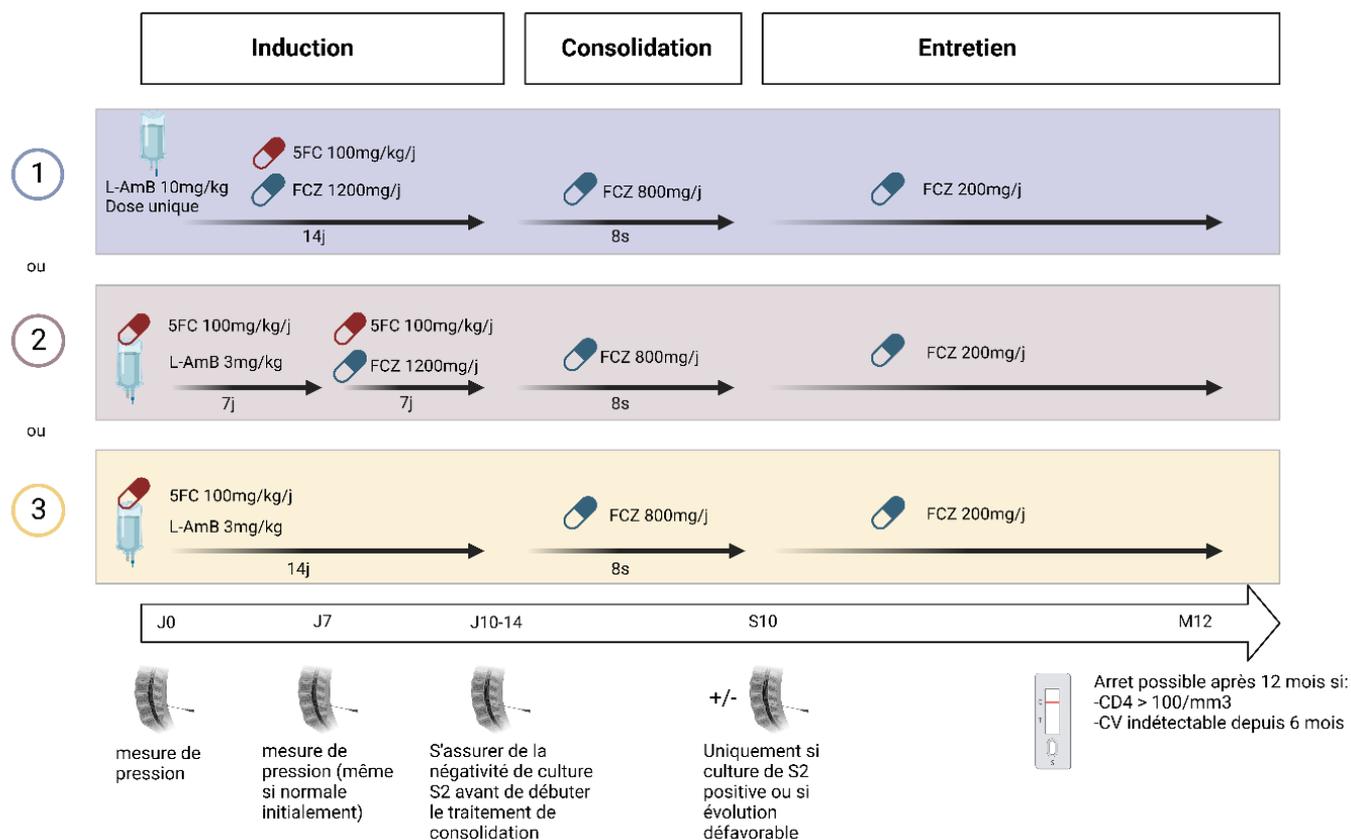
* Chimiothérapie avec indication de prophylaxie (ex lymphome ; non systématique si cancer solide, cf. chapitre « Dépistage et prévention des cancers chez les PVVIH »), corticothérapie systémique >20mg/j d'équivalent prednisone pendant >2 sem, traitement immunosuppresseur ou thérapie ciblée associée à un risque accru de pneumocystose (comme le rituximab)

Cryptococcose

- La recherche d'antigène cryptococcique dans le sang doit être réalisé chez toute PVVIH avec des CD4 <100/μL au diagnostic de l'infection VIH, y compris en l'absence de symptômes neurologiques
- Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée repose sur l'analyse du liquide cébrospinal : recherche d'antigène cryptococcique, examen à l'encre de chine, culture mycologique
- La pression intracrânienne doit être mesurée lors de la ponction lombaire en cas de cryptococcose neuroméningée
- Les formes disséminées de cryptococcose sont fréquentes chez les PVVIH. Un bilan d'extension doit être réalisé avec ponction lombaire, hémoculture, culture d'urine (chez l'homme), scanner thoracique, et IRM cérébrale en cas de méningite
- Le traitement curatif de la cryptococcose neuroméningée est résumé dans la figure ci-dessous, avec 3 schéma thérapeutiques possibles en induction
- Le traitement de consolidation et d'entretien repose sur la poursuite du fluconazole (cf figure)
- L'arrêt de la prophylaxie secondaire peut être discuté après >1 an, à condition que les CD4 soient >100/μL et que la charge virale VIH soit indétectable >6 mois
- Le traitement préemptif d'une antigénémie cryptococcique chez une PVVIH asymptomatique, sous réserve d'un bilan diagnostic négatif, repose sur le fluconazole en traitement d'induction (PO, 1200 mg/j pendant 2 semaines), suivi du traitement de consolidation et d'entretien (cf figure)

- L'introduction du traitement antirétroviral est généralement différée de 4 à 6 semaines pour limiter le risque de survenue d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.

Recommandations thérapeutiques pour la cryptococcose neuroméningé chez les PVVIH



5FC, flucytosine ; CrAg, antigène cryptococcique ; FCZ, fluconazole ; L-AmB, amphotéricine B liposomale

Infection à Candida

- Le diagnostic de candidose oropharyngée et œsophagienne est essentiellement clinique
- La réalisation d'une endoscopie digestive pour le diagnostic de candidose œsophagienne n'est généralement pas nécessaire, sauf en l'absence de lésions oropharyngées associées
- La réalisation de prélèvements microbiologiques pour confirmer le diagnostic et pour tester la sensibilité n'est recommandée qu'en cas d'échec du traitement antifongique, de récurrences multiples, ou de préexposition à un traitement antifongique
- Le traitement curatif est indiqué dans le tableau ci-dessous

Traitement curatif de la candidose oropharyngée et œsophagienne

	Candidose oropharyngée	Candidose œsophagienne
Première intention	fluconazole 200 mg en dose de charge, puis 100 mg/j 7 jours	fluconazole 400 mg en dose de charge, puis 200 mg/j PO (ou IV en cas de troubles de déglutition) 14 jours

Alternative	Formulation topique : <ul style="list-style-type: none"> - amphotéricine B suspension orale 1-2 g, 2-4x/j - miconazole un comprimé muco-adhésif à appliquer sur la gen-cive 1x/j 	Ne pas utiliser les formulations to-piques
Si échec, après réalisation de prélèvements microbiologiques :	<ul style="list-style-type: none"> - posaconazole en suspension 100 mg x2/j - voriconazole 200mg x2/j - isavuconazole 200 mg en dose de charge, puis 50 mg/j [hors AMM] - échinocandine (caspofungine [hors AMM], micafungine) 	

Infection à CMV

- Une PCR CMV sur sang périphérique et un fond d'œil systématique doivent être réalisés au moment du diagnostic du VIH chez toute PVVIH ayant des IgG anti-CMV+ et des CD4 <100/μL
- ➔ Virémie à CMV :
 - Il n'est généralement pas recommandé de débiter un traitement préemptif chez une PVVIH ayant une virémie CMV, en l'absence d'arguments pour une atteinte d'organe. Celui-ci peut néanmoins se discuter en cas de PCR CMV isolée élevée (>10 000 UI/mL ou >1000 UI/mL sur 2 prélèvements) selon :
 - l'importance de la charge virale CMV
 - en cas de cinétique ascendante de la PCR
 - en cas corticothérapie prolongée ou d'un autre facteur de risque de maladie à CMV telle qu'une hémopathie maligne
 - en l'impossibilité d'obtenir un examen du fond d'œil en urgence
 - si nécessité de différer l'introduction des ARV pour une autre raison
 - ➔ Traitement de la rétinite à CMV :
 - Le traitement IV par ganciclovir (5 mg/kg x 2/j) ou foscarnet (90 mg/kg x 2/j) est privilégié en cas d'atteinte centrale de rétine, ou d'atteinte périphérique étendue ou bilatérale
 - Le traitement oral par valganciclovir (900 mg x 2/j, à prendre au cours du repas) est privilégié en cas de rétinite périphérique non sévère
 - La durée du traitement de la rétinite à CMV est habituellement de 21 jours
 - La prophylaxie secondaire de la rétinite à CMV repose sur la poursuite du valganciclovir à demi-dose (PO, 900 mg 1x/j)
 - L'arrêt du traitement d'entretien peut être envisagé lorsque les CD4 sont >100/μL pendant >3 mois, et sous réserve d'une évolution favorable de la rétinite
 - ➔ Traitement des autres atteintes du CMV (digestive, pulmonaire, neurologique) :
 - Le traitement repose sur le ganciclovir (IV, 5 mg/kg/12h) ou le foscarnet (IV, 90 mg/kg/12h)
 - Par analogie au traitement des atteintes rétiniennes, le valganciclovir (PO, 900 mg x 2) peut être discuté au cas par cas [hors AMM], d'emblée en cas d'atteinte digestive modérée n'impactant pas l'absorption médicamenteuse, ou en relais du traitement IV.

Infections à HSV et VZV

- Les infections à HSV et VZV sont fréquentes chez les PVVIH, avec des infections potentiellement plus sévères et des récurrences (herpes oral, génital ou zona) plus fréquentes qu'en population générale, d'autant plus que la situation immuno-virologique n'est pas contrôlée (CV élevée et/ou CD4 <200/μL).
- La survenue d'un zona est un mode de révélation fréquent d'une infection par le VIH et tout zona doit faire l'objet d'un dépistage du VIH, en particulier chez des personnes <50 ans.

Indications et modalités thérapeutiques des infections à HSV et VZV chez les PVVIH :

		Indications	Modalités thérapeutiques
HSV	Primo-infection	<ul style="list-style-type: none"> - Localisation génitale - Localisation labiale avec atteinte sévère ou CD4 <350/μL - Atteinte viscérale 	<ul style="list-style-type: none"> - valaciclovir 500 mg x 2/j 5 j - valaciclovir 1000 mg x 2/j 10 j si CD4 <350/μL - Atteinte cutanéomuqueuse sévère : aciclovir IV 5 mg/kg/8h puis valaciclovir 1000 mg x2/j 10j - Atteinte viscérale : aciclovir IV 10 mg/kg/8h 14j (21j si encéphalite)
	Récurrence	<ul style="list-style-type: none"> - Localisation génitale - Localisation labiale sévère - Atteinte viscérale 	<ul style="list-style-type: none"> - valaciclovir 500 mg x 2/j 5 j - Atteinte cutanéomuqueuse sévère : aciclovir IV 5 mg/kg/ 8h puis valaciclovir 1000 mg x2/j 10j - Atteinte viscérale : aciclovir IV 10 mg/kg/8h 14j (21j si encéphalite)
	Prophylaxie secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - >4 récurrences/an - Lésions extensives avec CD4 <100/μL - Lésions chroniques 	valaciclovir 500 mg x 2/j à réévaluer à 6 mois
VZV	Varicelle	<ul style="list-style-type: none"> - Immunodépression - Atteinte sévère - Atteinte viscérale 	<ul style="list-style-type: none"> - valaciclovir 1 g x 3/j 5-7 j - aciclovir IV 10 mg/kg/8h 10-14j (15 mg/kg/8h et 14-21j si encéphalite)
	Zona	<ul style="list-style-type: none"> - Tout zona cutané - Atteinte viscérale 	<ul style="list-style-type: none"> - valaciclovir 1 g x 3/j 7-10 j - aciclovir IV 10 mg/kg/8h 10-14j (15 mg/kg/8h 21j en cas d'atteinte méningée ou rétinienne)

	Prophylaxie secondaire	CD4 <200/ μ L	valaciclovir 500 mg x 2/j
--	------------------------	-------------------	---------------------------

Infections mycobactériennes tuberculeuses ou non-tuberculeuses

Dépistage de la tuberculose infection (tuberculose latente)

- Ciblé en priorité sur les populations les plus à risque : sujets originaires de zones géographiques de forte endémie et/ou vivant en situation de précarité
- Par test de détection d'interféron gamma (IGRA) de préférence, ou intradermo réaction (IDR) à la tuberculine, et radiographie thoracique
- Si CD4 <200/ μ L : recherche de tuberculose maladie par radiographie +/- TDM thoracique

Traitement de la tuberculose infection (tuberculose latente)

- En l'absence d'arguments pour une tuberculose maladie et en l'absence de notion de traitement antérieur :
- Traitement de toute tuberculose infection chez les PVVIH originaires de zones de forte endémie, en particulier si migration ou contage récent (<2 ans) et/ou si CD4 <200/ μ L
- Schémas thérapeutiques possibles (selon risque d'hépatotoxicité et d'interactions avec le traitement antirétroviral) :
 - isoniazide 3-5 mg/kg/j (ou 300 mg/j), associé à de la vitamine B6, 6 mois
 - isoniazide 3-5 mg/kg/j (ou 300 mg/j), associé à de la vitamine B6 + rifampicine 10 mg/kg/j (ou 600 mg/j), 3 mois
 - rifampicine 10 mg/kg/j (ou 600 mg/j), 4 mois

Traitement de la tuberculose maladie

- Le traitement antituberculeux ne diffère globalement pas chez les PVVIH de celui recommandé chez les patients non infectés par le VIH
- La rifampicine est un inducteur enzymatique puissant qui interagit avec certains antirétroviraux
- Le traitement antirétroviral de référence en cas de co-prescription de rifampicine est une association de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'efavirenz
- Le dolutegravir (50 mg x 2/j) et le raltegravir (400 mg x2/j) sont des alternatives possibles à l'efavirenz ; un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé

Traitement des infections disséminées à *Mycobacterium avium*

- Clarithromycine (500 mg x2/j) ou azithromycine (500 mg/j) associé à ethambutol (15 mg/kg/j) et rifabutine (300 mg/j ou 150 mg/j voire 150 mg 1j/2 si association avec ritonavir ou cobicistat)
- Durée de traitement : 12 mois après négativation des prélèvements mycobactériologiques
- La rifabutine est un inducteur enzymatique, et la clarithromycine et l'azithromycine des inhibiteurs enzymatiques, qui peuvent occasionner des interactions médicamenteuses, notamment avec certains antirétroviraux
- Un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé

Pneumopathies bactériennes

- Les pneumopathies bactériennes restent la première cause de morbi-mortalité d'origine infectieuses chez les PVVIH, en particulier chez les sujets ayant une situation immuno-virologique imparfaite
- *Streptococcus pneumoniae* est la principale bactérie responsable
- La vaccination antipneumococcique est recommandée chez les PVVIH
- Le tabagisme est un facteur de risque modifiable majeur
- La prise en charge d'une pneumopathie aigue communautaire chez les PVVIH contrôlées sur le plan virologique et non immunodéprimées est la même que chez les sujets séronégatifs. L'infection par le VIH, à elle seule, ne justifie pas un élargissement du spectre antibiotique ou un allongement de la durée de traitement
- Chez les PVVIH avec des $CD4 < 200/\mu L$, la réalisation d'un bilan microbiologique et d'un TDM thoracique est impérative afin d'exclure une pathologie opportuniste et de guider le traitement anti-infectieux

Grippe, COVID-19

- La grippe est associée à un surrisque d'hospitalisation et de décès chez les PVVIH par rapport à la population générale. Ce surrisque diminue considérablement sous traitement antirétroviral et lorsque le taux de CD4 augmente
- L'indication de l'oseltamivir peut être discutée [hors AMM] chez les PVVIH ayant au moins un autre facteur de risque (charge virale non contrôlée, $CD4 < 400/\mu L$, autre pathologie chronique)
- La prise en charge d'une infection COVID-19 chez une PVVIH ne diffère pas de celle de la population générale
- L'infection VIH à elle seule ne justifie pas de traitement anti-SARS-CoV2 en cas d'infection précoce, mais celui-ci peut être décidé au cas par cas en présence de comorbidités, et/ou d'un non-contrôle immuno-virologique ($CD4 < 200/\mu L$)

Infections bactériennes digestives

- Les infections bactériennes digestives sont plus fréquentes chez les PVVIH que dans la population générale, l'incidence diminuant sous antirétroviraux et avec la restauration immunitaire
- Elles sont principalement dues à *Clostridioides difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* et *E. coli*
- La prévalence de la résistance aux antibiotiques est augmentée chez les PVVIH, et en cas de retour d'Afrique ou d'Asie
- La prise en charge d'une diarrhée supposée infectieuse chez une PVVIH dépend du statut immunovirologique, de la sévérité de l'épisode, et du contexte géographique
- Une diarrhée aigue sans signe de gravité chez une PVVIH sous traitement antirétroviral avec des $CD4 > 200/\mu L$ ne nécessite généralement pas de prescription systématique d'antibiotiques
- Si un traitement est indiqué, celui-ci doit, dans la mesure du possible, être guidé par les résultats des prélèvements microbiologiques

- En cas d'immunodépression (CD4 <200/ μ L), de diarrhée d'intensité marquée, ou de syndrome dysentérique, une antibiothérapie probabiliste est recommandée : azithromycine (1g en prise unique ou 500 mg/j pendant 3 j) en 1^{re} intention
- En cas de forme sévère nécessitant une hospitalisation : ceftriaxone IV +/- amikacine si sepsis

Autres infections plus rares ou ayant une épidémiologie spécifique

- Leuco-encéphalopathie multi-focale progressive
- Leishmaniose viscérale
- Parasitoses/mycoses digestives opportunistes (cryptosporidiose, microsporidiose, cystoisosporose, cyclosporose)
- Histoplasmosse, talaromyose, coccidioïdomycose
- Infection à *Bartonella*

Se reporter aux textes de recommandation et d'argumentaire détaillés

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARV	Antirétroviraux
CMV	Cytomégalovirus
CV	Charge virale
HAS	Haute autorité de santé
HSV	Herpes simplex virus
IDR	Intra-dermo réaction
IGRA	Interferon-gamma release assay
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra-veineux
PaO₂	Pression partielle artérielle en oxygène
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PO	Par voie orale
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
SARS-CoV2	Coronavirus agent du COVID-19
TDM	Tomodensitométrie
VZV	Virus varicelle-zona

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Prise en charge des complications infectieuses associés à l'infection par le VIH, juin 2024**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr