

Actualités dermatologiques de l'infection par le VIH, 2004-2005



Pr. Eric Caumes
**GH Pitié-
Salpêtrière**

JN Nice, 10 juin 2005

Toxidermies à risque létal:

- Syndrome de Lyell**
- Syndrome de Stevens Johnson**
- Formes frontières**
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse = DRESS = Hypersensitivity syndrome**



Complexes HLA et Sd hypersensibilité à l'abacavir

HLA	HSM + n=18	HSM - n=230	OR	VPP	VPN
HLA-B 5701	94 %	1,7 %	960	79 %	99 %
HLA-B 5701 + HLA-DRB1 0701 + HLA-DQ3	78 %	0 %	1405	100 %	98 %
HLA-B 5701 + Hsp70-Hom M493T	94%	0,4 %	3893	100%	99%

Sécrétion de TNF par les monocytes augmentée en présence d'abacavir, phénomène abrogé par une déplétion en lymphocytes CD8+

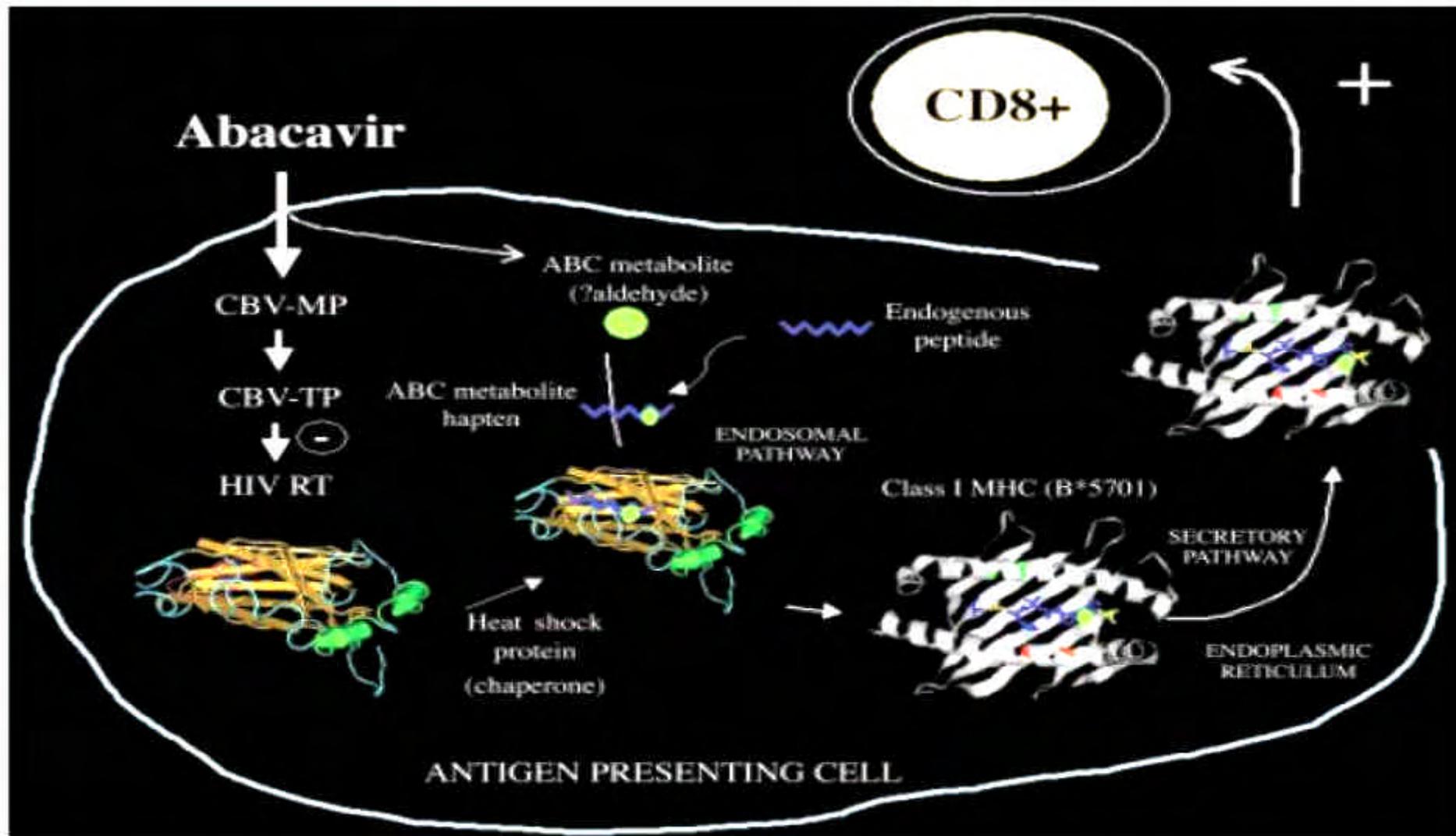


Fig. 4. Pathogenic model for the generation of a hypersensitive response to abacavir. Constitutively expressed (19) Hsp70-Hom molecules may facilitate loading of an abacavir haptened peptide onto *HLA-B*5701*. Abacavir undergoes sequential intracellular phosphorylation to carbovir monophosphate (CBV-MP) and carbovir triphosphate (CBV-TP) and subsequently inhibits HIV reverse transcriptase (HIV-RT).

Cetirizine for the prevention of Nevirapine associated rash

	Cetirizine	Placebo
N =	104	96
CD4 < 200/mm³	18%	23%
Rash	10%	12%
Time to rash	15 d	19 d
Stop NVP	7%	6%

Launay O et al. Clin Infect Dis 2004, 38:e12-e18

Cetirizine and nevirapine

Risk factor	Univariate	Multivariate
- Male	0.93 (0.3 – 2.5)	
- age > 40	3.2 (1.2 – 8.7)	3.8 (1.4 – 10.4)
- CV > 2250/ml	1.85 (0.7– 4.6)	2.3 (0.9 – 5.9)
- Cetirizine +	0.75 (0.3 – 1.8)	

Cétirizine et Névirapine

	Cétirizine	Placebo	P =
N =	107	110	NS
Age	41	49	NS
CD4	410	423	NS
CV	3.8 log	3.8 log	NS
Exanthème	15 %	12 %	NS
Arrêt Tt	13 %	9 %	NS

Knobel H et al. JAIDS 2004;37:1276-1281

Cétirizine et Névirapine : multivariée

Variable	OR	95 % Ci
Cétirizine	1,31	0,60-2,88
Poids (+10 kgs)	0,58	0,38-0,90
Stade VIH (C vs A,B)	0,33	0,11-1
Névirapine > médiane	1,09	0,47-2,5

Knodel H et al. JAIDS 2004;37:1276-1281



HSV* chez VIH : HAART vs no HAART

Variables	HAART +	HAART -	P=
N=	28	49	
CD4	307	322	NS
HSV* PCR +	18% tot jours	29%	0,08
HSV* PCR Qt	56.250 copies/ml	50.000 copies/ml	0,20
Recurrence HSV	2,8 % tot jours	11,3 %	0,001

*Prélèvement muqueux (génital, oral, anal) par jour, 30 jours
Site génital + (90% des cas)

Valacyclovir, HSV, VIH

	ACV	VACV	Placebo	RR
Traitement (délai cicatrisation)	200 mgx5/jr	1 grx2/jr		1(0,8-1,2)
Prévention (time to 1st Recurrence)	400 mgx2/jr*	1 gr/jr* 500 mgx2/jr* 500 mgx2/jr**	+**	1,3 (0,9-1,8) 0,7 (0,5-1,3) 0,2(0,1-0,3)

*: à 48 semaines

** : à 6 mois

Warren T et al. CID 2004;39(suppl 5):S258-S261



HSV-ACV résistant

- Prévalence:
 - c% immunocompétent: 0,1% à 0,7%, sans conséquence clinique
 - c% immunodéprimé: 4% à 7% aux USA, 4,7% en France en 2003
- Facteurs de risque: controversés en dehors de l'immunodépression
- Caractéristiques: mutants TK déficients
- Traitement: foscarnet et cidofovir pommade plutôt que intraveineux (imiquimod topique)

FdR HSV-ACV-R aux USA

HSV 2 ACV-R (15/2088) : FdR	VIH - : 3/1644 (0,18%;0,04-0,53)	VIH + : 12/226 (5,3%; 2,7-9)
HSV recurrence	0,09	0,01
Ever use ACV	0,005	0,001
Current ACV use	< 0,001	0,42
Oral ACV	1	0,002
Topical ACV	< 0,001	0,29

cidofovir gel, 1%; 1/jr, 2-4 sem

12 patients* VIH +	Verrues (n = 4)	Molluscum (n = 4)	HSV-ACV-R (n = 3 F)
Réponse	2 RC (récidive)	2 RC, 2 RP (puis CDV IV)	0
Intolérance	1 (érosion S3)	2 (érosion J 15, inflam J 12)	1 (douleurs J3)
Echec	2 (CD4 < 100/mm ³)	0	3

* : 1 patient avec condylomes (échec et intolérance à S 1)



**Surveillons l'anus de nos patients VIH
comme le col utérin de nos patientes VIH**

Néoplasies anales c% 45 MSM-VIH-HAART

	CD4 > 250 (n=27)	CD4 < 250 (n=18)	P=
HPV +	78 %	83 %	0,7
High risk HPV (16,18,31,45,33..)	71 %	40 %	0,2
Anal SiL*	74 %	67 %	0,7
High grade SiL*	22 %	22 %	1

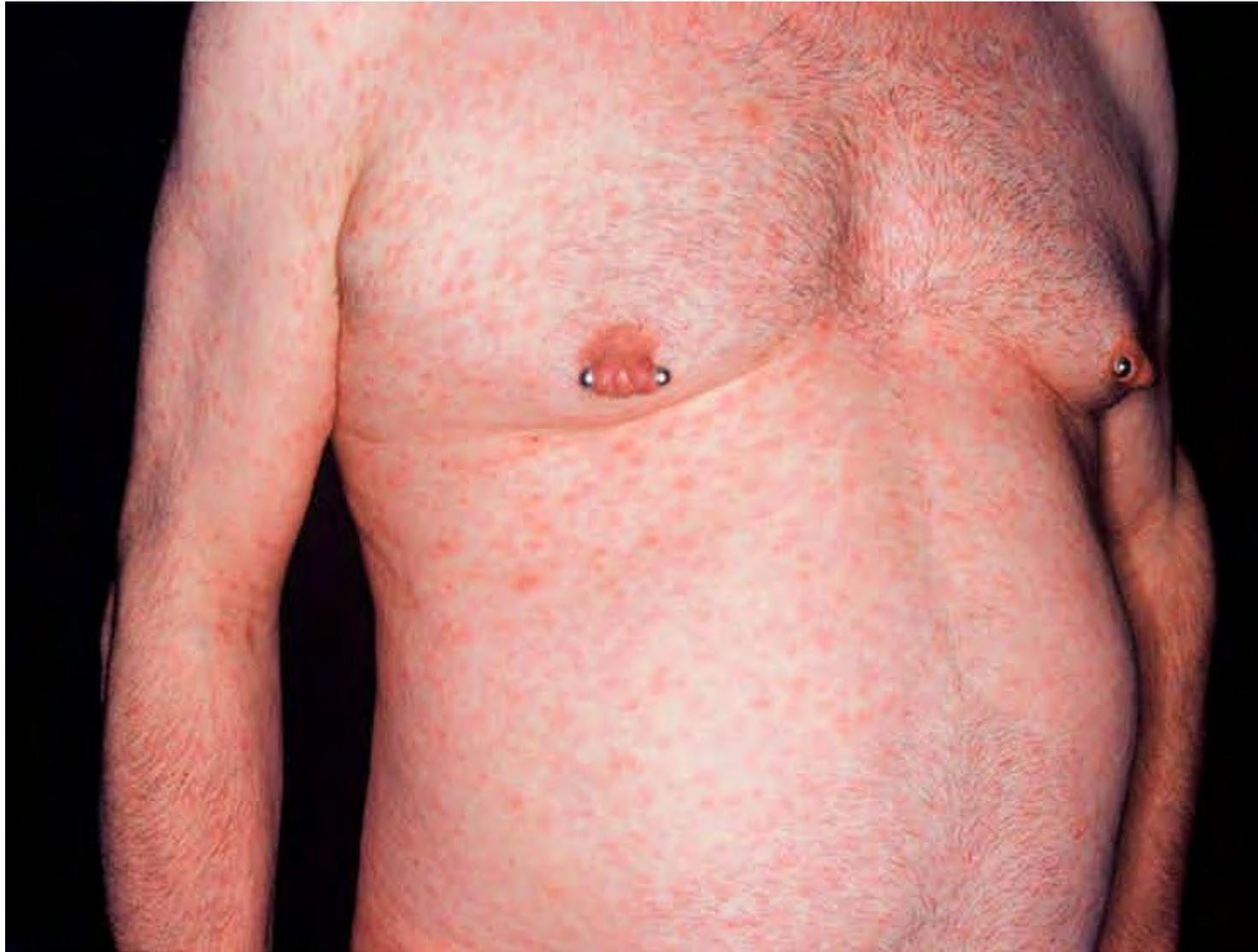
*** Squamous intraepithelial lesions**

FdR Néoplasies anales c° 92 patients VIH+

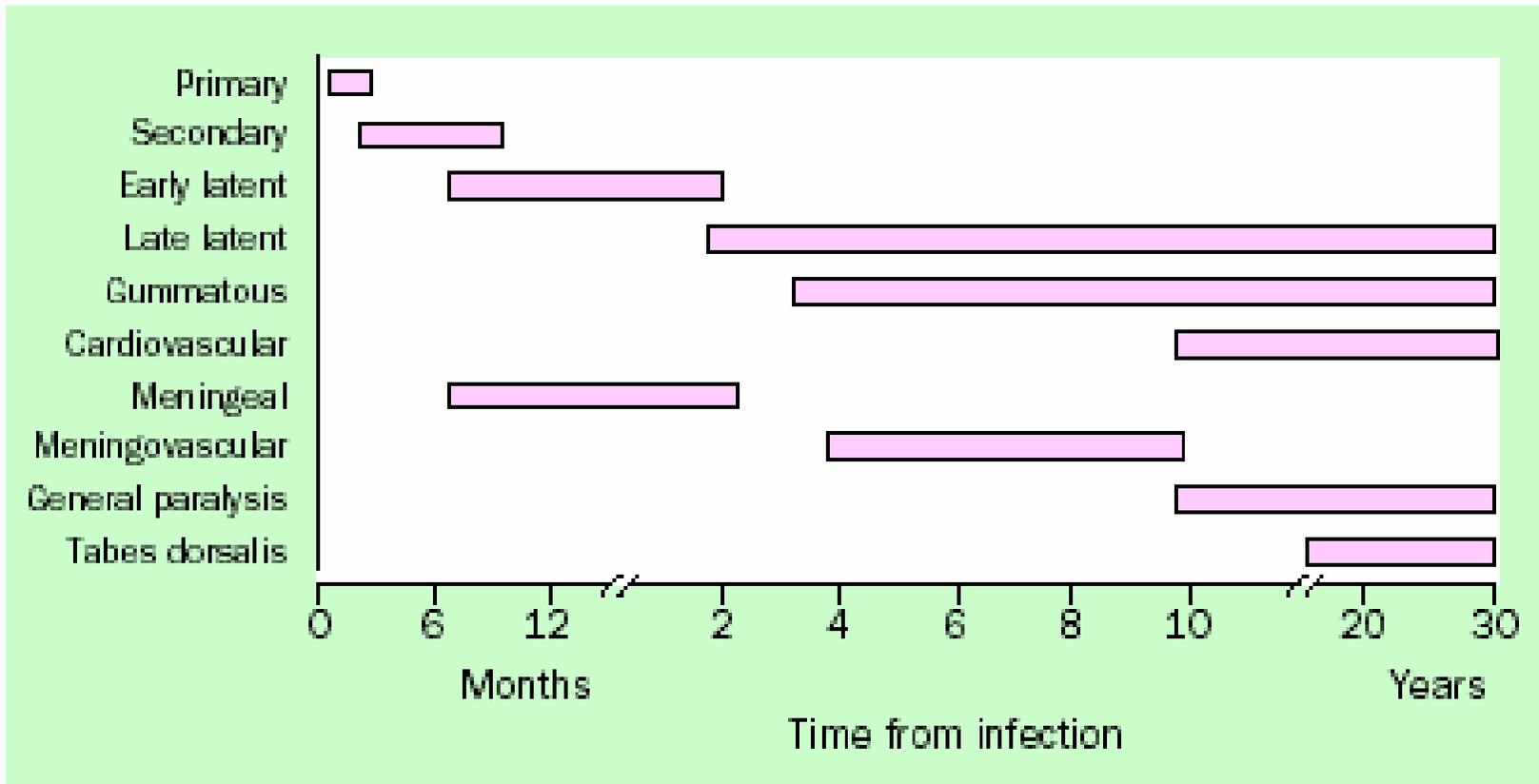
Variable	cytologie anormale n = 47 %	AIN* n = 40 %
RAI**, + vs-	5,7 (1,1-29)	1,9 (0,04-8,9)
HAART, + vs-	0,06 (0,01-0,87)	0,09 (0,01-0,75)
Age, ≤ 40 ≥	1,8 (0,5-7)	3,6 (0,9-13)
Nadir CD4	0,6 (0,3-1,1)	0,5 (0,3-0,9)

*AIN: Anal Intraepithelial Neoplasia

**RAI: receptive anal intercourse



Formes cliniques de la syphilis



Lynn WA et al. Lancet Infect Dis 2004; 4: 456-466

Co infection VIH Syphilis

- 1^{re}: chancres multiples
- 2^{re}: ulcérations génitales présentes
- Précoce: méningite aiguë et formes OPH (uveïtes, kératite, névrite optique, chorioretinite, atrophie optique) + fréquentes
- VDRL: augmenté (phénomène de zone)
- Jarisch-Herxheimer: + fréquent
- Rechutes/échecs: + fréquents
- 3^{re}: + précoce

La syphilis
reste « La
grande
simulatrice »
que l'on soit
VIH + ou
VIH -



FdR cliniques et biologiques de PCR Tp + LCR chez 326 pts syphilis

Paramètres	PCR Tp -	PCR Tp +	P =
VIH +	71%	77%	NS
Syphilis 2re	18%	46%	0.007
GB LCR(med)	2 /mm ³	34/mm ³	< 0.001
VDRL > 32 u	37%	96%	< 0.001
VDRL LCR +	9%	50%	< 0.001
Neurosyphilis	16%	64%	< 0.001

(Marra C. et al. JID 2004;189:369-76)

FdR cliniques et biologiques de neurosyphilis chez 233 pts VIH +

Paramètre	NS – (n = 183)	NS + (n = 50)	OR (CI95) Univariée	OR (CI95) Multivariée
Syphilis précoce	41%	57%	NS	NS
Syphilis tardive	58%	42%	Ref	Ref
VDRL > 32 u	41%	76%	4,4 (2-9)	6 (2-14)
CD4 <350/mm ³	47%	68%	2,4 (1,2-5)	3 (1,4-6,8)
CVVIH>500/ml	67%	87%	3,2 (1,2-8)	Non inclus

(Marra C. et al. JID 2004;189:369-76)

Alternatives diagnostiques pour la NS en cas de coinfection par le VIH

Chez les patients infectés par le VIH, en cas de négativité du VDRL dans le LCR, l'association d'un FTA positif et d'une augmentation des lymphocytes B (CD 19 +) dans le LCR pourrait aider à exclure ou à affirmer le diagnostic de neurosyphilis

Marra C. et al. Neurology 2004. 63: 85-8

Evolution de la neurosyphilis: influence du statut VIH

- Neurosyphilis = VDRL + ou éléments > 20/mm³ dans le LCR
- Indications de la PL = critères CDC de 1993
- Traitement de neurosyphilis: peni G IV; procaine peni G IM + probenicide PO; ceftriaxone IV
- Suivi : PL à M3, M6, M12
- Critères de réponse = biologiques: diminution par 4 du titre initial du VDRL quantitatif dans le sang et/ou le LCR

(Marra C et al.CID 2004;38:1001-6)

Evolution de la neurosyphilis: influence du statut VIH

- L'évolution de la proteinorachie n'est pas un bon marqueur de guérison
- L'infection par le VIH est associée à un risque 2,5 fois plus élevé de non normalisation du VDRL dans le LCR, même après ajustement (titre initial du VDRL et stade initial de la syphilis)
- Si VIH +: risque de non normalisation 3,7 fois plus élevé si $CD4 < 200/mm^3$ vs $CD4 > 200/mm^3$
- Les 3 traitements ont fait aussi bien

(Marra et al. CID 2004;38:1001-6)

The Great Pox....

- Les formes de **Neurosyphilis précoce** (méningite, ophthalmique) sont dominantes [vs **Neurosyphilis tardive** (PG, tabes...)] : moins bien connues, tests sérologiques moins fiables, infection VIH = Trouble fête!!
- Les patients VIH répondent moins bien en terme de négativation du VDRL dans le LCR; et alors..... Le principal critère de guérison est la normalisation de la pleiocytose (et 100% des patients sont normaux à M12)

Traitement Syphilis c° VIH

1- Tt classique (= non VIH)

2- Surveillance clinique et biologique (VDRL M1, M3, M6, M12, M24) renforcée

3- Indications PL (CDC)

- * Signes OPH ou neurologiques

- * à tertiaire (aortite, gommées...)

- * Echec des traitements

- * Infection VIH (à tardive, durée indéterm..)

(+/- VDRL > 32 unités et/ou CD4+ < 350/mm³)



**ABC prévention VIH/IST: Abstinence,
Be faithful, Condoms**