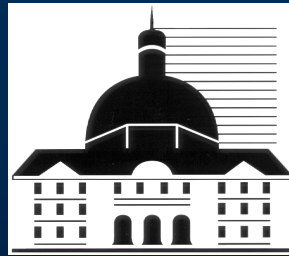


# Manifestations cliniques au cours de l'infection par le VIH

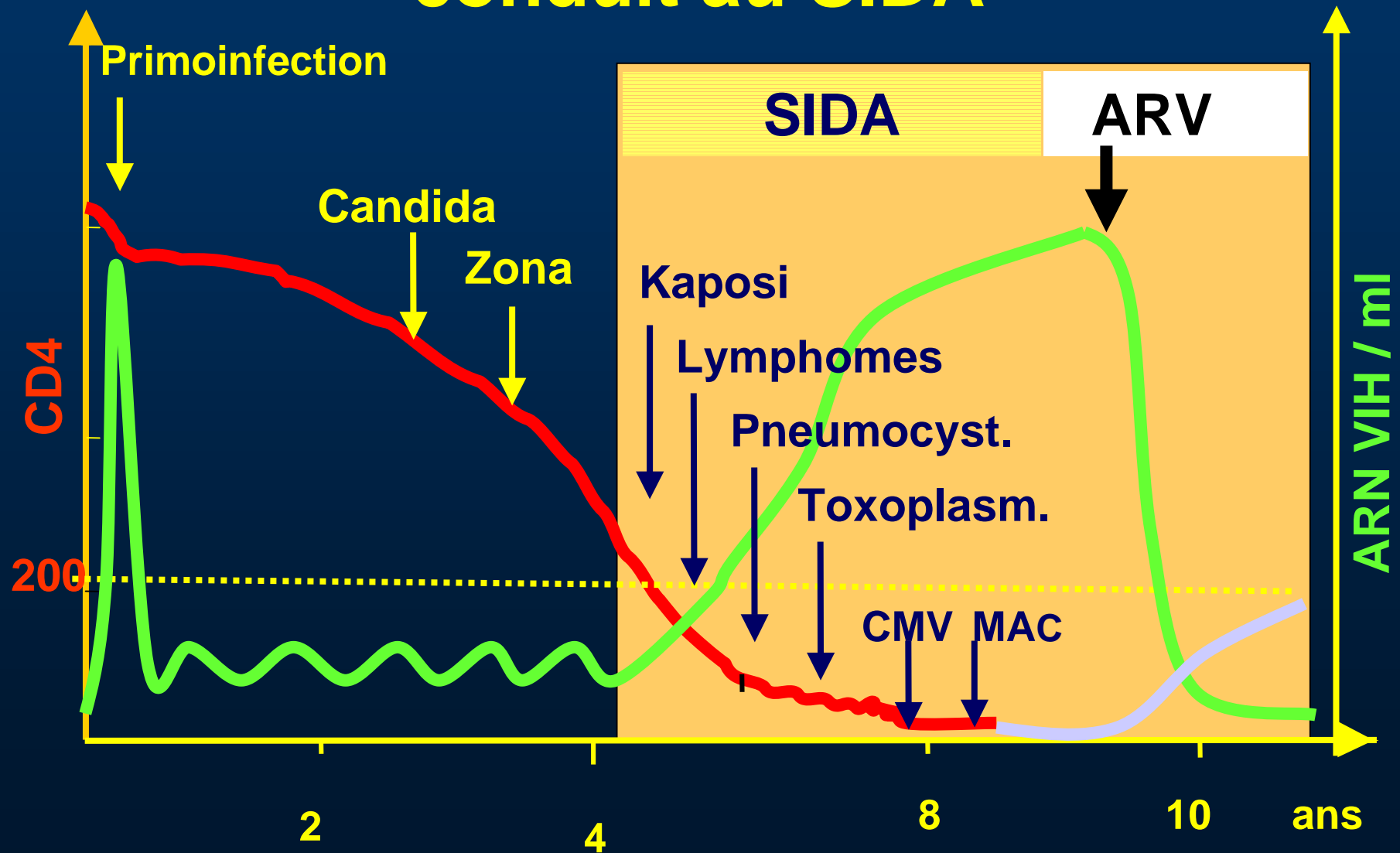


**Dr Claudine DUVIVIER**

**Médecine Interne et Maladies Infectieuses**

**Hôpital Pitié Salpêtrière**

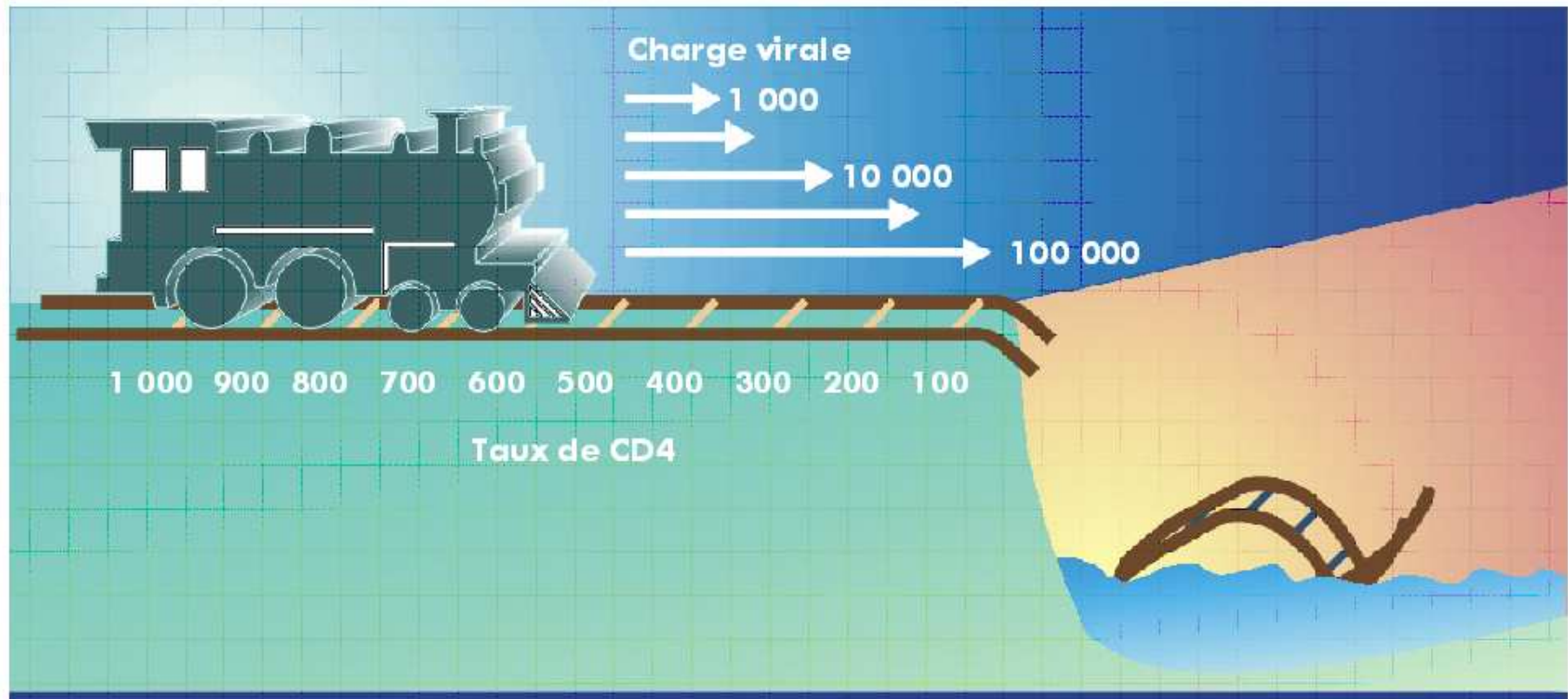
# La déplétion CD4 induite par le VIH conduit au SIDA



# Histoire naturelle de l'infection par le VIH

## Deux paramètres différents :

- Charge virale : vitesse d'évolution = plus faible sous traitement
- Taux de CD4 : distance du terme = plus grande sous traitement



# Classification clinique de l'infection par le VIH pour les adultes et les adolescents (*CDC – 1993*)

## □ STADE A

Infection par le VIH asymptomatique  
Primo-infection symptomatique  
Lymphadénopathie persistante généralisée

## □ STADE B

Manifestations cliniques ne faisant pas partie de la catégorie C et :

- liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire
- ayant une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée

## □ STADE C

SIDA de l'adulte :

- infections opportunistes
- syndrome cachectique
- encéphalopathie / VIH
- néoplasies : cancer du col invasif ; sarcome de Kaposi ; lymphomes

# Classification de l'infection par le VIH pour les adultes et les adolescents (CDC – 1993)

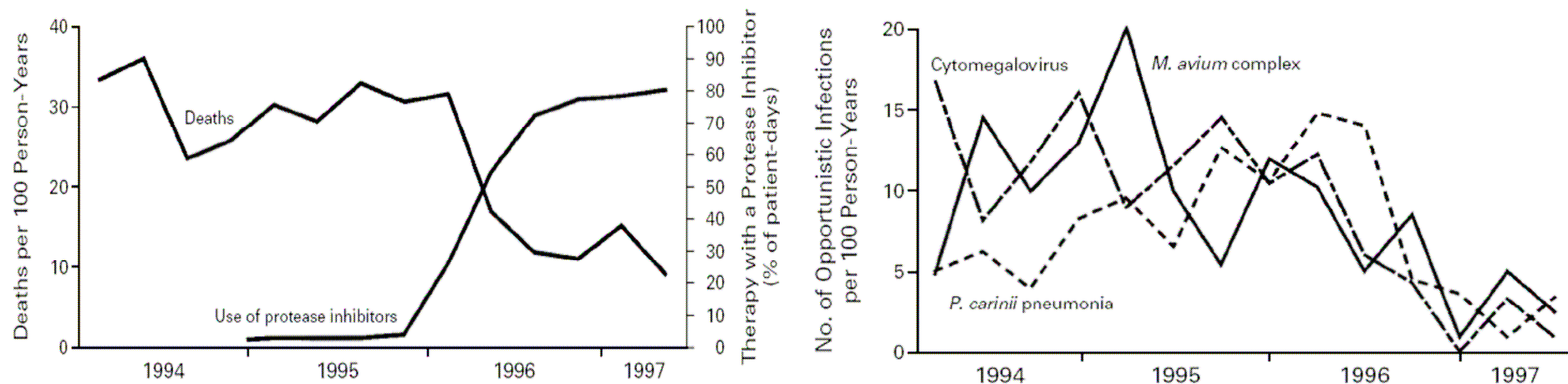
Nombre de lymphocytes CD4/mm <sup>3</sup> (% : pourcentage de CD4 par rapport aux lymphocytes totaux)	Stade A asymptomatique, primo-infection ou polyadénopathie	Stade B symptomatique, sans critères A ou C	Stade C SIDA
≥ 500 (29 %)	A1	B1	C1
200 - 499 (14-28 %)	A2	B2	C2
< 200 (< 14 %)	A3	B3	C3

■ Définition du SIDA (OMS/CDC 1987 + 3 pathologies : tuberculose pulmonaire, pneumonie bactérienne récurrente, cancer invasif du col utérin). Utilisée en France

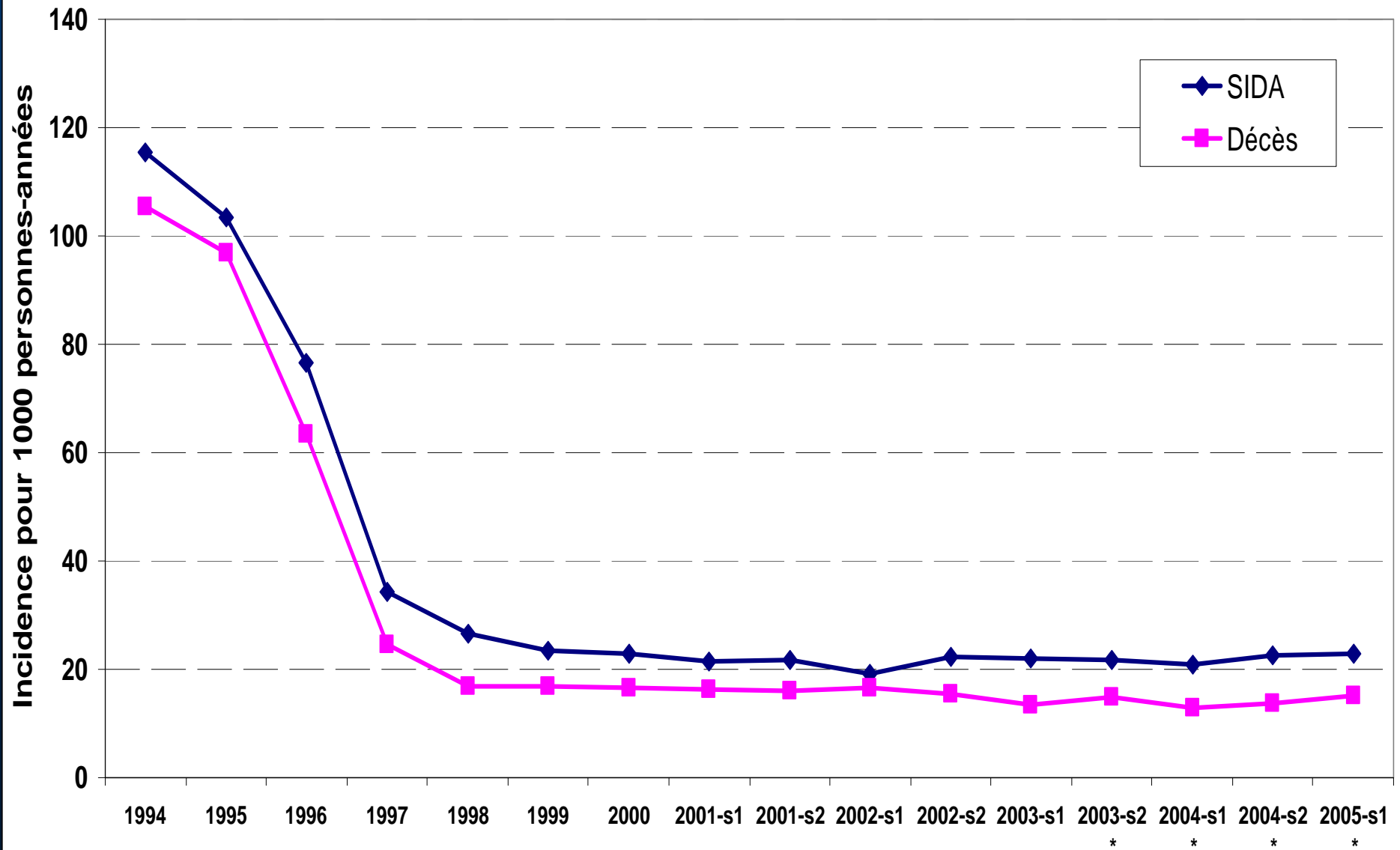
■ Définition du SIDA (CDC 1993). Utilisée aux USA

## DECLINING MORBIDITY AND MORTALITY AMONG PATIENTS WITH ADVANCED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

FRANK J. PALELLA, JR., M.D., KATHLEEN M. DELANEY, M.S., ANNE C. MOORMAN, B.S.N., M.P.H.,  
MARK O. LOVELESS, M.D., JACK FUHRER, M.D., GLEN A. SATTEN, PH.D., DIANE J. ASCHMAN, R.Ph., M.S.,  
SCOTT D. HOLMBERG, M.D., M.P.H., AND THE HIV OUTPATIENT STUDY INVESTIGATORS\*

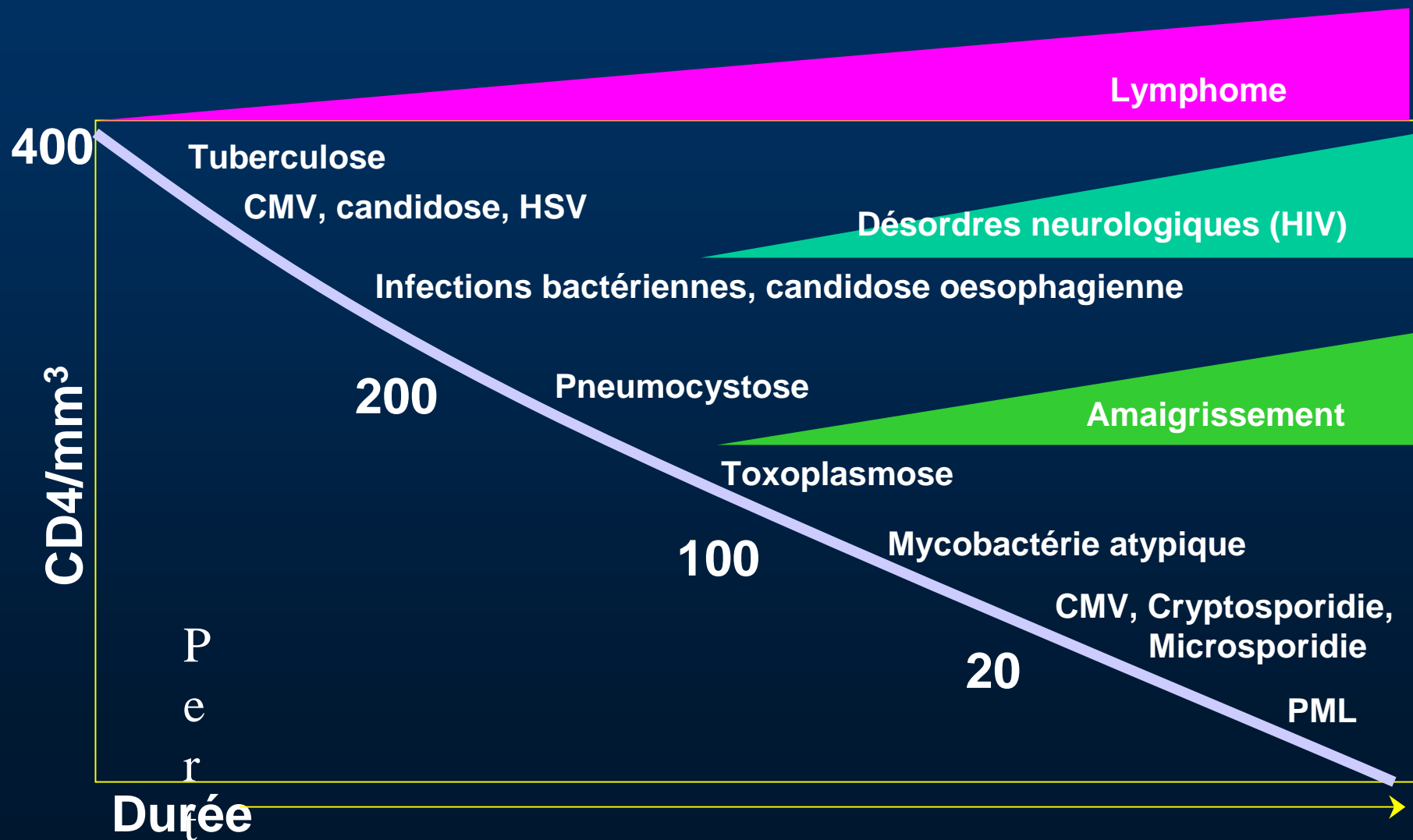


## Incidence des nouveaux cas de SIDA et décès



\* Données corrigées du délai de déclaration

# Complications cliniques majeures dans la progression de l'infection VIH

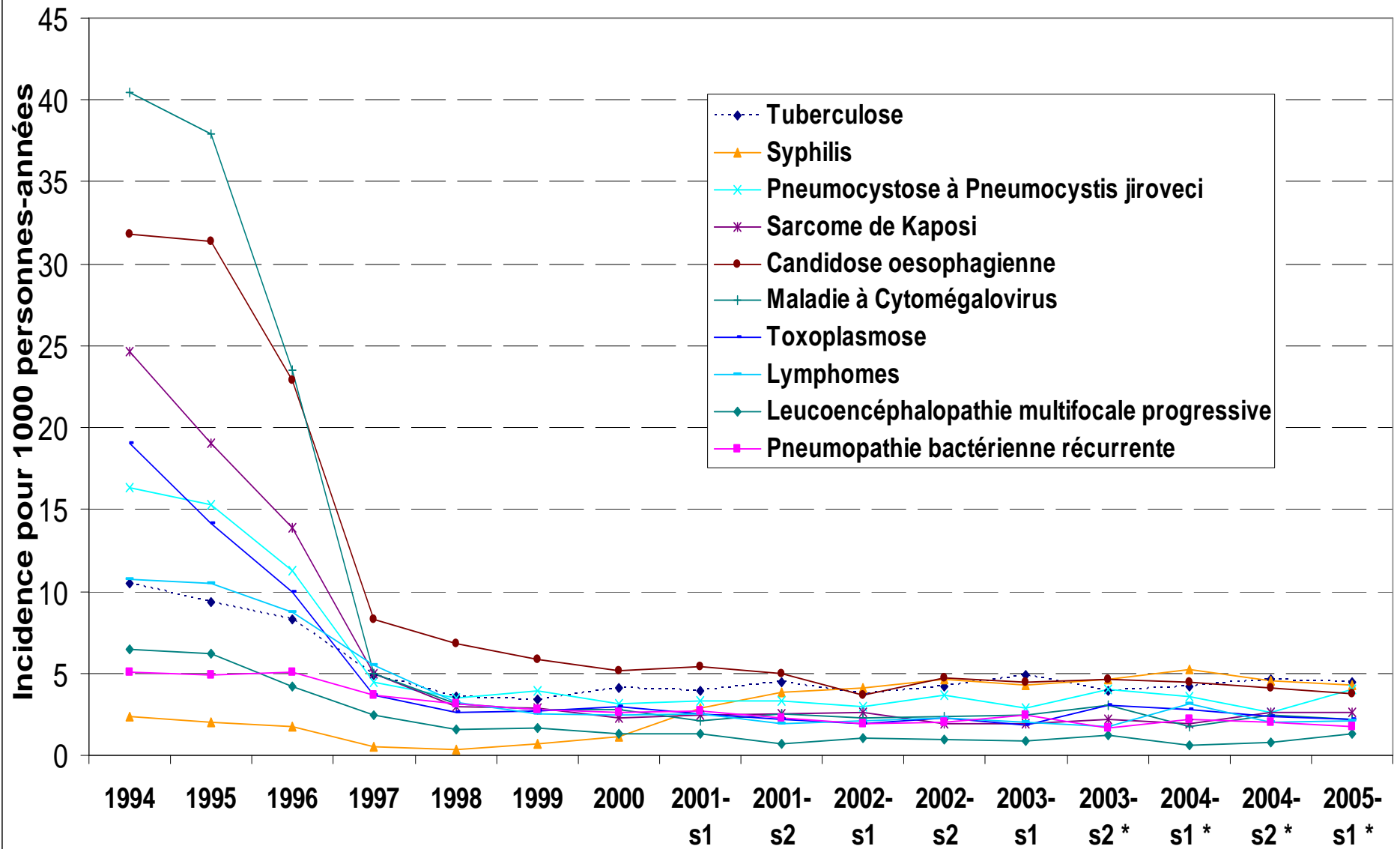


P  
e  
r

Durée

e

## Incidence des 10 pathologies les plus fréquentes dans la population VIH en 2005-s1



\* Données corrigées du délai de déclaration

# Principales maladies opportunistes au cours du sida

- **Cerveau :**

- toxoplasmose++
- lymphome
- LEMP
- cryptococcose
- CMV

- **Poumons :**

- pneumocystose ++
- tuberculose
- Kaposi

- **Disséminée:**

- CMV
- MAIC /

Tuberculose

- **Œil**

- CMV
- Toxoplasmose

- **Peau :**

- Kaposi
- Herpès-virus

- **Tube digestif :**

- cryptosporidiose
- microsporidiose
- Kaposi
- CMV

- **Ganglions :**

- lymphome
- mycobactéries
- tuberculose

# Pneumocystose (1)

---

## Epidémiologie

- Infection opportuniste la plus fréquente en l'absence de prophylaxie ( 60 %)
- Manifestation souvent inaugurale du sida; révélatrice de l'infection VIH

## Agent pathogène

- *Pneumocystis Jirovecii* [ *ex carinii* (kyste/trophozoïte) depuis 2001]
- Contamination par voie aérienne ; éventuellement interhumaine

# Pneumocystose (2)

---

## Clinique

### Pneumopathie interstitielle bilatérale

- **début progressif**
- **pendant plusieurs jours :**
  - Pneumopathie subaiguë, début progressif (toux, gêne respiratoire)
  - Fièvre modérée et altération de l'état général : minime
  - Mais inefficacité des traitements AB présumptifsEvoquer le Diagnostic apres plusieurs jours d'évolution
- **A un stade plus évolué :**
  - Evolution vers infection respiratoire aiguë
  - Souvent après inefficacité de plusieurs antibiotiques pris
    - Patient adressé à l'hôpital
  - Fièvre 39-40°C (LDH élevé sont un critère de gravité)
  - Insuffisance respiratoire

# Pneumocystose (3)

---

## Diagnostic

- **Suspecté sur :**
  - atteinte radiologique interstitielle bilatérale++, symétrique, parfois alvéolo-interstitielle
  - CD4 < 200/mm<sup>3</sup>
  - absence de prophylaxie efficace
  - non réponse à une antibiothérapie
  - Si le Dg de VIH n'est pas connu : rechercher facteurs de risque.

=> Dans le doute faire test diagnostic rapide de VIH
- **Confirmé sur :**
  - mise en évidence de *P. carinii* :
    - dans lavage broncho-alvéolaire
    - crachats induits

après coloration Gomori-Grocott ou IF

# Pneumocystose (4)

---

## Traitement

**Première intention = traitement de référence**

### - Cotrimoxazole :

\* dose : 15 mg/kg/j (TMP) + 75 mg/kg/j (SMX)

P.O : Bactrim forte 6 cp/j

I.V : Bactrim faible 12 amp/j

Durée : 21 jours

\* efficacité +++ > 85 %

\* effets secondaires ++ (40 %)

- rash cutané +++ (att !! Lyell) stopper si persistance  
ou signe de gravité

- fièvre+++

- cytolyse / hématotoxicité/ cristallurie

# Pneumocystose (5)

---

## Traitement

- ***Alternatives thérapeutiques***

- Pentamidine systémique :

- \* dose : 3- 4 mg/kg/j IM ou IV x 21 j

- \* Effets secondaires ++ : glycémie, rein, hématotoxicité, rash, TA, cytolyse

- Atovaquone (Welvone) : 750 g x 2/jour x 21 jours

- Pentamidine aérosol : 300 mg/j dans les formes peu sévères  
(surtout en relais)

- Trimétrexate IV ( Neutrexin ):

- Dapsone 100mg/j + trimethoprim 20mg/kg/j

- Clindamycine (600 mg x 4/j) + primaquine (15-30 mg/j)

# Pneumocystose (5)

---

## Traitement

- **Corticothérapie**

- si  $pO_2 < 75$  mm Hg : 1 mg /kg pdt 5 à 10 jours puis diminution progressive

### Traitement antirétroviral

- débutée après phase aiguë

# Pneumocystose (6)

---

## Prophylaxie

- **Primaire** : chez des patients ayant < 200 CD4 ou 15 % CD4
- **Secondaire** : chez des patients ayant eu un épisode de PCP

### Première intention : Cotrimoxazole

- Bactrim forte® (TMP 160 / SMX 800/j) : 1 cp/j ou 1 cp tous les 2 j

- Bactrim faible® (TMP 80 / SMX 400/j) : 1 cp/j

\* Intolérance : 10-20 %

\* Efficacité : PCP - toxoplasmosse+++

# Pneumocystose (7)

---

## Prophylaxie

- **Deuxième intention**
  - Dapsone 100 mg/j + pyriméthamine 50 mg/sem
    - ➔ Efficacité PCP + toxoplasmose
  - Dapsone monothérapie : 50 mg/j
  - Aérosol pentamidine : 300 mg/mois
    - ➔ échec 15 %
    - ➔ non efficacité sur toxoplasmose
  - Atovaquone

## En cas de restauration immunitaire

- Si les CD4 > 200/mm<sup>3</sup> après avoir été < 200/mm<sup>3</sup>
- Chez un patient dont la charge virale est contrôlée
- L'arrêt de la prophylaxie peut être proposé

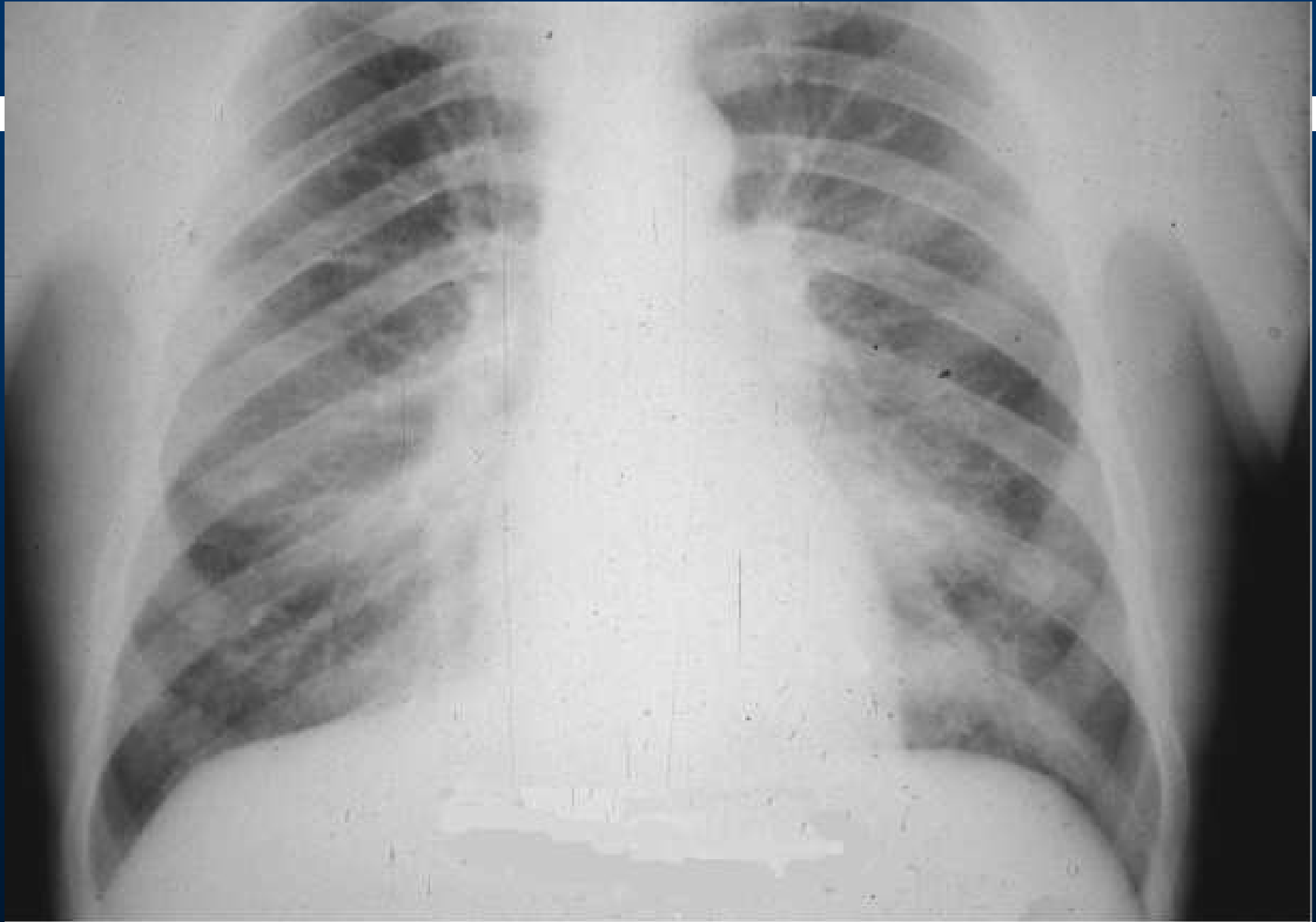
## Cas N°1

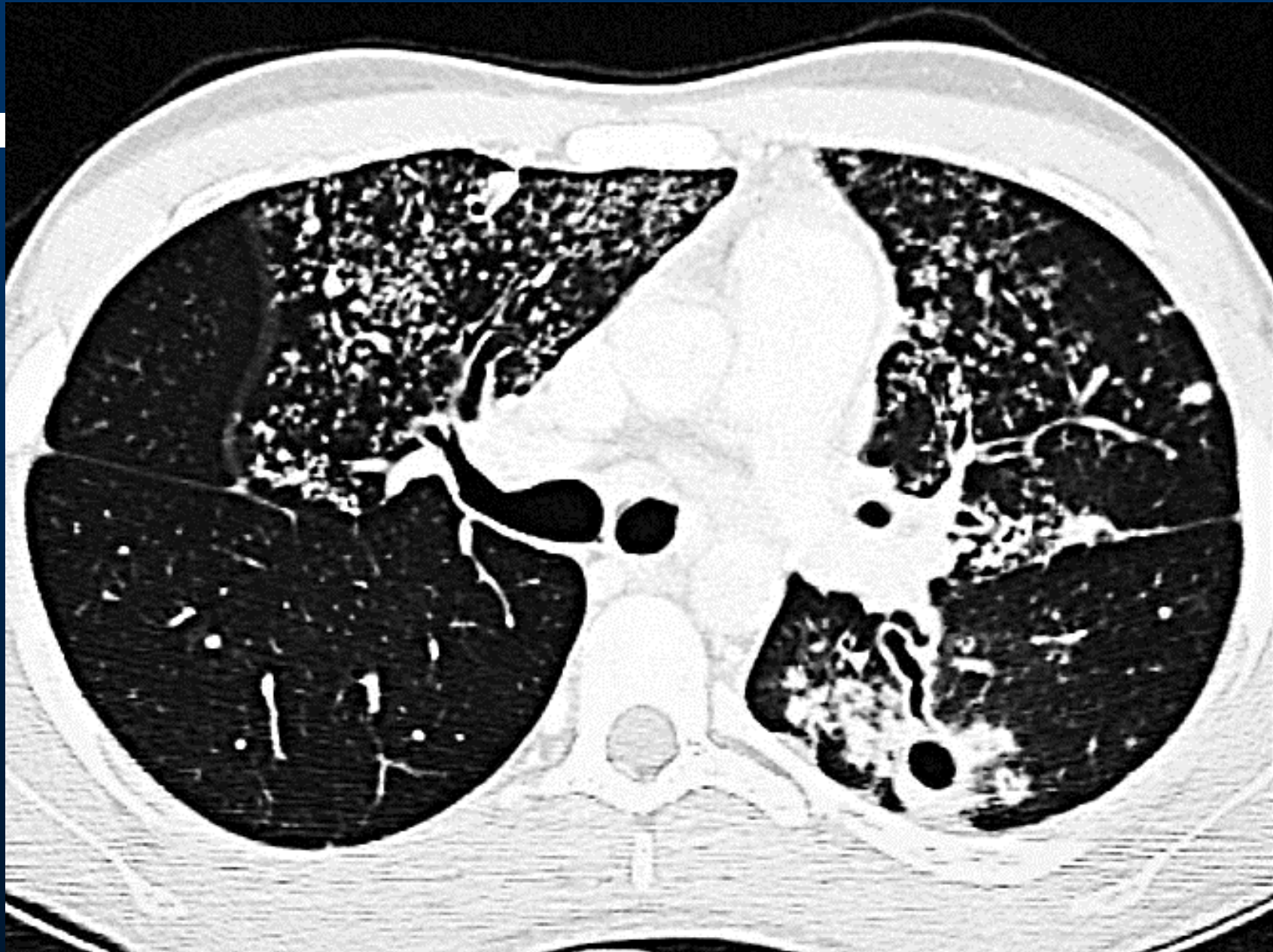
**Mr B, 38 ans, adressé pour prise en charge d'une pneumopathie non résolutive après deux cures d'ATB.**

- pas d'ATCD particuliers
- vit seul, ne fume pas

### **HDM récente:**

- fièvre à 39°C depuis 3 semaines, avec toux sèche, amaigrissement, dyspnée d'effort
- consulte en ville: mis sous Augmentin 3g/j 8 jrs
- aucune amélioration, nouvelle consultation: prescription de Augmentin + Oflocet pdt 8 jours
- aggravation de l'AEG, dyspnée de repos
- Rx Thx





**Aspect en verre dépoli**

## Cas N°2

- Patient VIH + connu
- En rupture de suivi et TTARV depuis 3 ans
- Dernier bilan immunovirologique :

CD4 =450/mm<sup>3</sup> et CV < 50 cp/ml

- HDM :

Depuis 3 semaines fébrile entre 38,5 et 39°C, toux sèche, et apparition d'une dyspnée progressive et qui s'aggrave

- A été voir son médecin de ville => amoxicilline 3g/j/8j sans aucune amélioration
- Arrive en urgence en HDJ

-Biologie :

-GB 2500 PN 46% , Hg 11.5 g/dl, plaq 150000

-GDS aa: PaO<sub>2</sub> 65 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23 et pH 7.41

-CRP = 58 mmol/l

- Radio pulmonaire =>

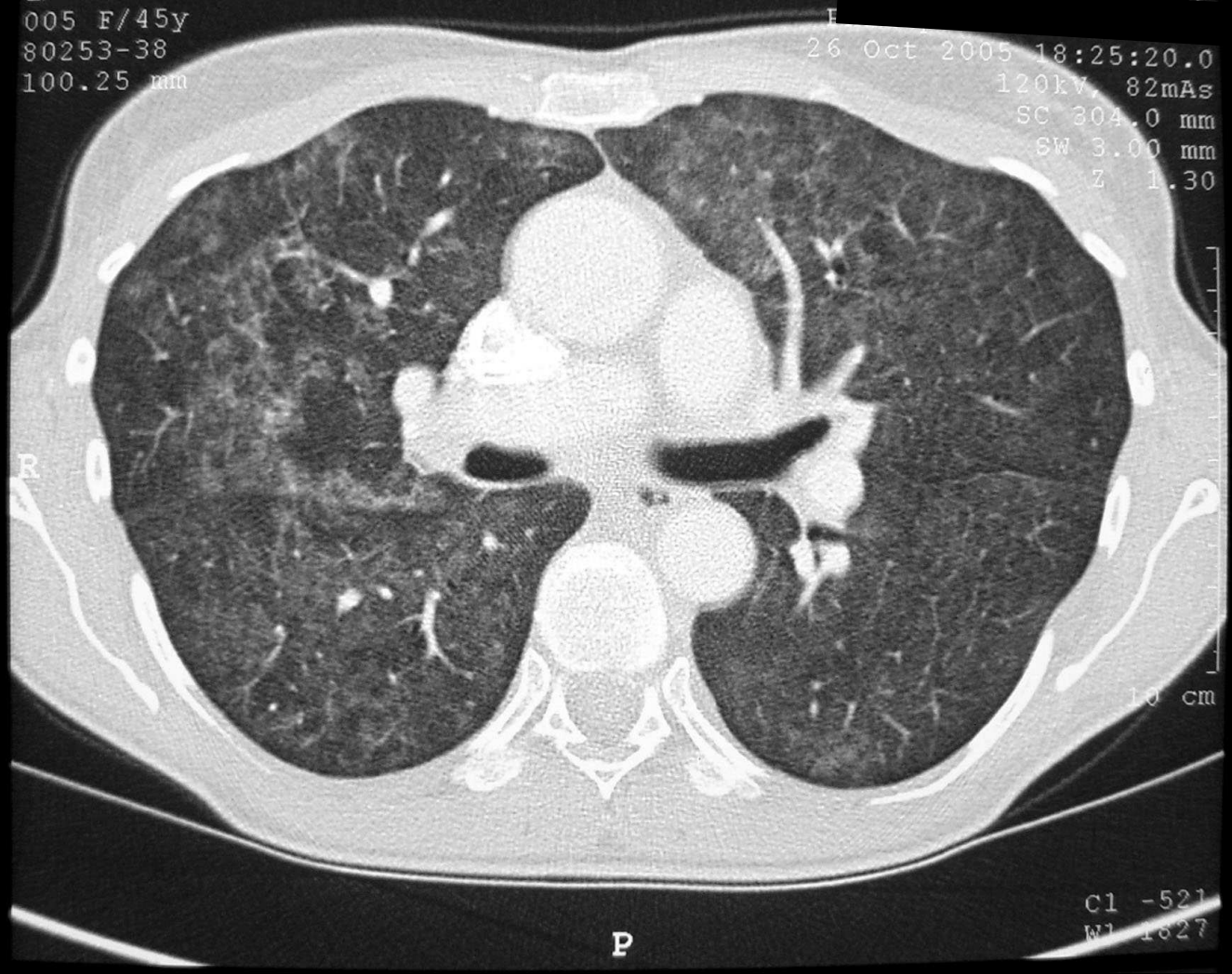
- CAT ???



L  
005 F/45y  
80253-38  
100.25 mm

H

26 Oct 2005 18:25:20.0  
120kV, 82mAs  
SC 304.0 mm  
SW 3.00 mm  
Z 1.30



R

10 cm

P

C1 -521  
W1 1827

# Atteintes neurologiques (1)

---

- Très grande fréquence (50-70 % au stade sida)
- Etiologies multiples, souvent associées :
  - infections opportunistes
  - lymphome
  - VIH
- Localisations variées : système nerveux central et périphérique
- Répercussion qualité vie / autonomie

# Atteintes neurologiques (2)

Signes neurologiques



TDM / IRM



**Pathologie focale**

**Prise de contraste**

- \* Toxoplasmose+++
- \* Lymphome++
- \* CMV
- \* Autres abcès
- \* VIH

**Sans prise de contraste**

- \* LEMP
- \* Encéphalopathie VIH
- \* CMV



**Absence de lésion focale**

**PL**

- \* Cryptococcose
- \* Tuberculose
- \* Lymphome
- \* CMV
- \* Listéria
- \* Mycose
- \* Syphilis

**SYNDROME DEMENTIEL**

- \* HIV
- \* LEMP
- \* CMV

**SYNDROME MEDULLAIRE**

- \* Myélite CMV, VZV
- \* Myélopathie vacuolaire
- \* Compression (toxoplasmose)
- \* Lymphome médullaire

# Toxoplasmose (1)

---

- **Réactivation** d'une infection ancienne à *Toxoplasma gondii*
- **Prévalence au cours du sida corrélée à celle de la population générale**
  - France : 20- 40 % des patients sida non traités
  - Etats-Unis : 10 %

Très forte réduction de la prévalence avec la trithérapie

- **Circonstance d'apparition**
  - Immunodépression majeure T4 moyenne :  $50/\text{mm}^3$ +++
  - **Attention!!!** : diagnostic fréquent chez les patients non suivis,  
non connus VIH ➡ "recrutement neurochirurgie /urgence"
- **Localisations**: Cérébrale +++le plus fréquent, oculaire, pulmonaire
- **Symptômes** :
  - processus expansif fébrile, abcès
  - céphalées, déficit neurologique, crise comitiale
  - encéphalite avec troubles conscience

# Toxoplasmose Cérébrale (2)

---

**Symptômes :** - processus expansif fébrile, abcès  
- céphalées, déficit neurologique, crise comitiale  
- encéphalite avec troubles conscience

## IRM / Scanner cérébral

- Images d'abcès cérébraux; IRM plus sensible
- Injection ++ : pas d'aspect spécifique mais lésions évocatrices "d'abcès"
- Parfois hypodensités diffuses cortico-sous-corticales
- Lésion unique (50 % des cas) en TDM, plus souvent multiples en IRM
- Localisations+++ : prédominance centre ovale noyau gris mais très variables

**TOUTE IMAGE d'abcès cérébral doit faire pratiquer une sérologie VIH**

# Toxoplasmose Cérébrale (3)

---

- **Diagnostic**

- Test thérapeutique+++ :
  - Pyriméthamine (Malocide®) = 50 mg/j
  - + Sulfadiazine (Adiazine) = 4 g/j
  - + acide folinique = 25 mg/j

→ amélioration : 2 à 7 jours

**Contrôle neuroradiologique (IRM/ TDM) : 10 à 15 jours**

- **Si pas d'amélioration clinique / radiologique**

- après vérification prise des médicaments / posologie → biopsie

biopsie stéréotaxique :- Lymphome+++

- Autre diagnostic

- 
- **Sérologie** :
  - Pas d'intérêt diagnostique
  - Seul intérêt : témoigne d'un contact ancien donc réactivation possible

# Toxoplasmose (4)

---

## Autres localisations de la toxoplasmose

Elles sont souvent associées à la toxoplasmose cérébrale

- **Rétinite** (10-15 % des localisations toxoplasmiques)
  - 2ème infection oculaire ; rare
  - diagnostic au F.O. (aspect) + angiographie
    - +/- ponction de la chambre antérieure
      - ↳ rechercher atteinte neurologique associée
  - traitement : pyriméthamine/sulfadiazine
- **Pneumopathie** : - rare ; pneumopathie interstitielle
  - Dg : LBA : examen direct  $\pm$  Ac monoclonaux
- **Atteintes cardiaques, musculaires** : diagnostic histologique

# Toxoplasmose Cérébrale (5)

---

- **Traitement**

Référence : Pyriméthamine-Sulfadiazine

- **Mode d'action**

Blocage séquentiel métabolique des folates indispensable à la multiplication du parasite.

Action synergique +++ :

Ac. folique



DMSF ←

Pyriméthamine



DMFR ←

Sulfadiazine



Ac. folinique

# Toxoplasmose Cérébrale (5)

- **Posologie :** Pyriméthamine : 50 mg/j/voie orale (+/- 100 mg à J1)  
+ Sulfadiazine : 4 g/j  
+ Acide folinique (25 mg/j)
- **Durée tt attaque :** 6 semaines (mais jusqu'à 8 semaines en fonction de l'évolution clinico-radiologique)
- **Effets secondaires :** - 60 % des cas → arrêt du traitement dans 25 % des cas
  - \* Cutanés +++ (surtout sulfadiazine) :
    - rash →
    - syndrome de Lyell      Eviter si ATCD d'allergie
    - syndrome de Stevens Johnson

**+++ surveiller tous les jours : si pas de diminution sous antihistaminique : changement de traitement**

\* Fièvre+++

\* Hématologiques ++ : leucopénie, anémie, thrombopénie

\* Cytolyse

\* Cristallurie : prévention par boissons alcalines

} Peu fréquents  
aux doses  
utilisées

# Toxoplasmose Cérébrale (6)

---

- **Médicaments associés**

- Anti-oedémateux cérébral : Dexaméthasone ; Mannitol
- Anticonvulsivants :
  - si crise convulsive
  - éviter : phénobarbital (interactions médicamenteuses),  
diphénylhydantorine (hémato)
- Hydratation / alcalinisation urines si sulfadiazine

# Toxoplasmose (7)

---

## Alternatives thérapeutiques

- **Pyriméthamine / Clindamycine (Dalacine®)**
  - Efficacité satisfaisante mais un peu < P/S
  - Toxicité fréquente (60 %), mais gravité moindre :
    - \* rash
    - \* Diarrhée, colite pseudomembraneuse
- **Atovaquone**
  - Action anti PCP et toxoplasmose
  - Dosage : 750 mg x4/jour ; pas d'AMM toxoplasmose
  - Efficacité moindre (moins efficace, moins prévisible) que les traitements de référence pyriméthamine/sulfadiazine, pyriméthamine/clindamycine
  - Toxicité faible

# Toxoplasmose (8)

---

## Prophylaxie secondaire

**Si absence de traitement d'entretien** : rechute dans 60-80 % des cas

\* **1ère intention** : Pyriméthamine : 25 mg/j

+

Sulfadiazine : 2 g/j

} à maintenir à vie?

= combinaison la plus efficace

- taux de rechute toxoplasmose < 5 %

- **Peut se coupler avec prévention primaire PCP par COTX**

\* **2ème intention** : Pyriméthamine : 25 mg/j - Clindamycine : 1,2 g/j

\* **3ème intention** : Atovaquone : - efficacité  $\cong$  clindamycine

- étude (15 % rechute)

-  $\pm$  pyriméthamine

# Toxoplasmose (9)

---

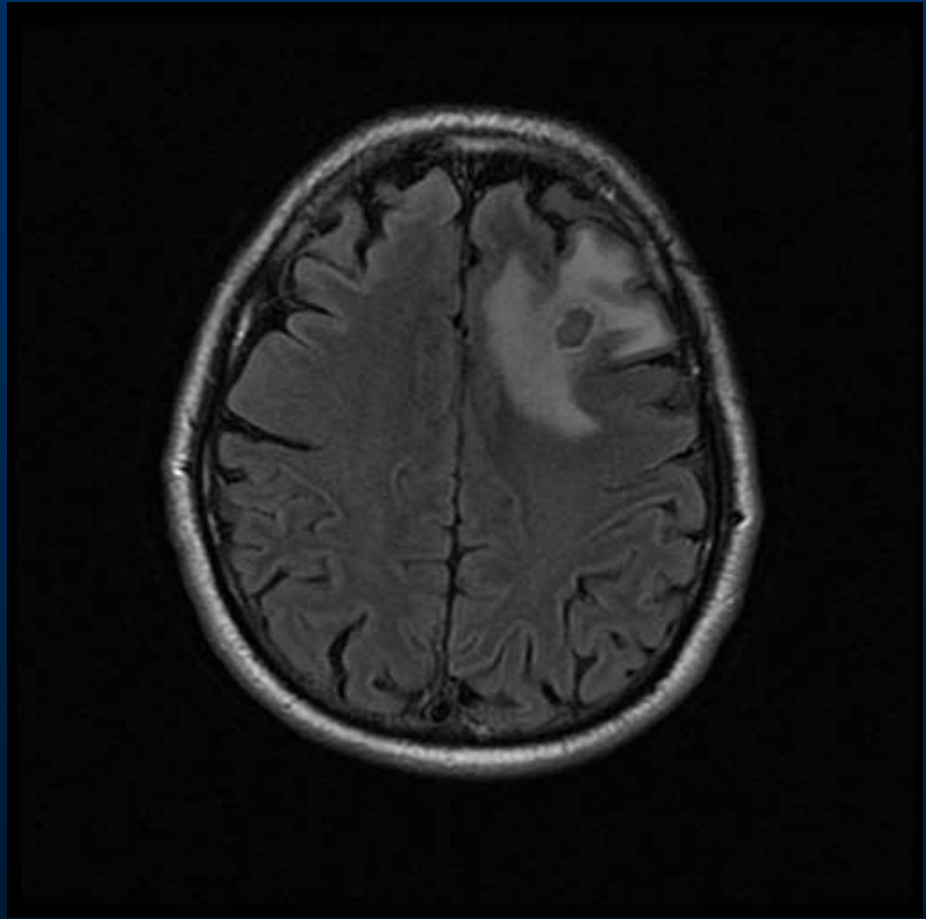
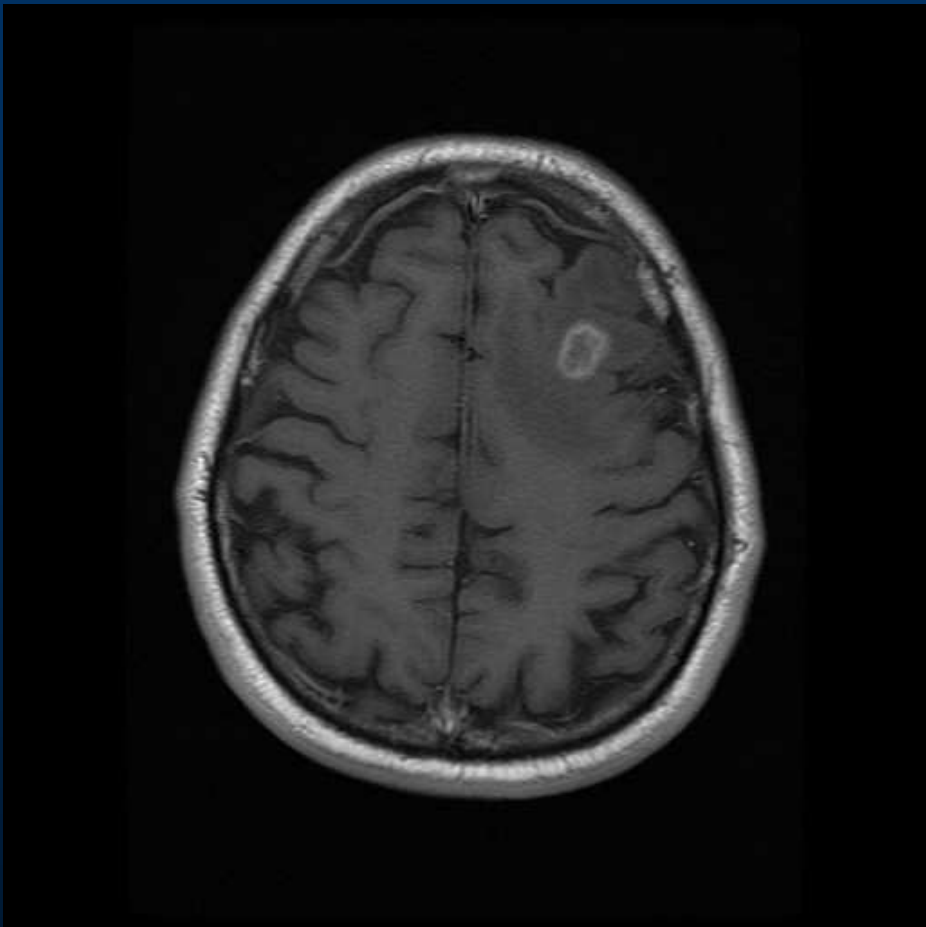
## Prophylaxie primaire

- **Cotrimoxazole** :
  - Bactrim forte ® : 1/j ou 3/sem
  - Bactrim faible ® : 1/j
- **Pyriméthamine** 50 mg/sem + **disulone** 50 mg/j
- **Pyriméthamine** en monothérapie (50 mg x3/sem en cours)
- **Atovaquone** si pas d'autre possibilité

# Cas N°1

- Patient de 45 ans se présente aux urgences amené par son entourage :
- Céphalées, 38°C
- Troubles du comportement à type d'irritabilité
- A l'interrogatoire :
- Homosexuel
- Amaigrissement de -10 kg depuis plusieurs mois dans un contexte de surmenage

CAT ??



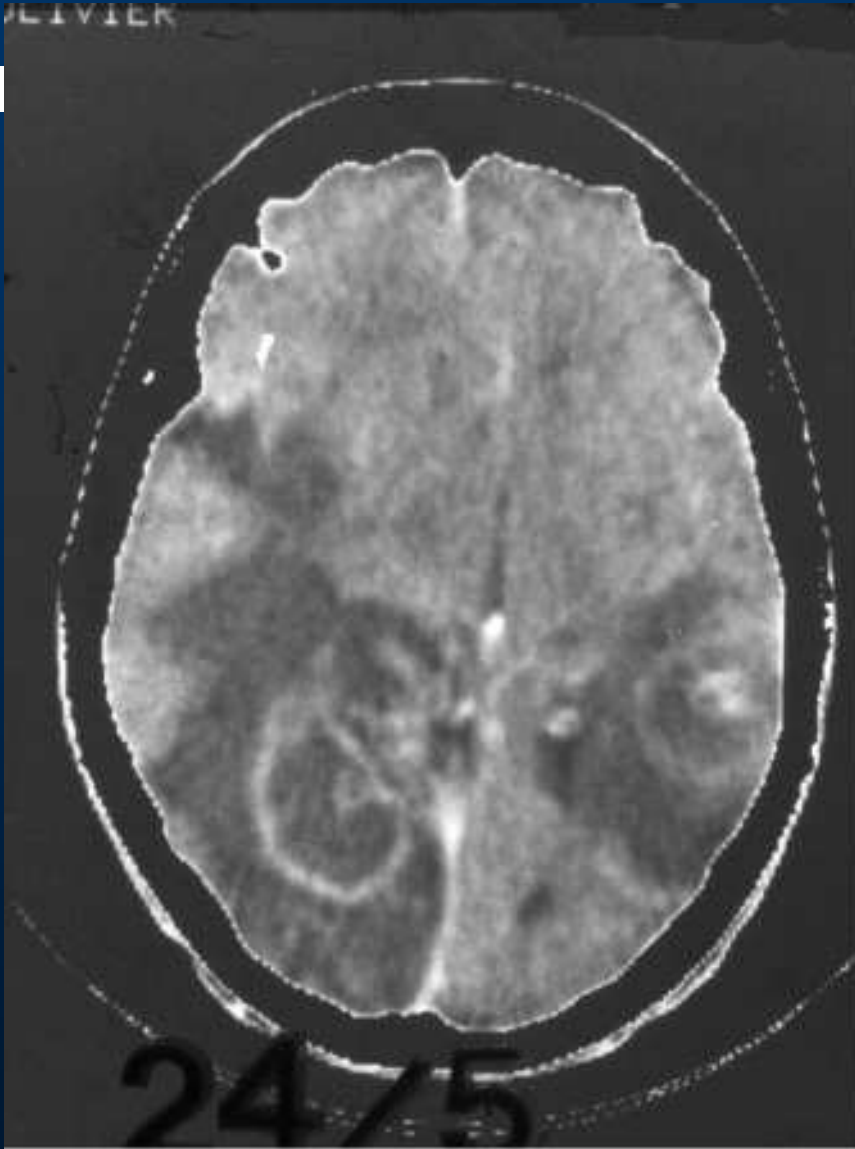
**Mr T, 37 ans, adressé aux urgences pour crise convulsive généralisée.**

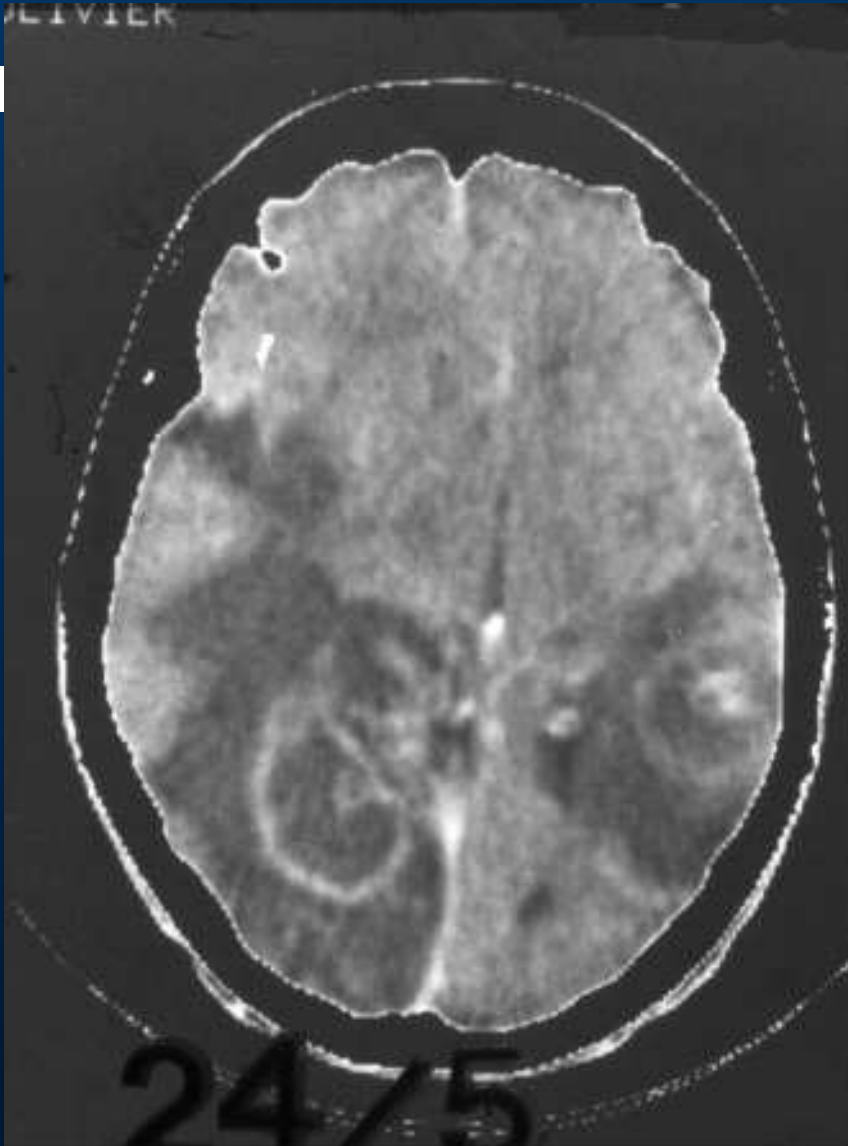
- pas d'ATCD particuliers
- vit seul

**HDM récente:**

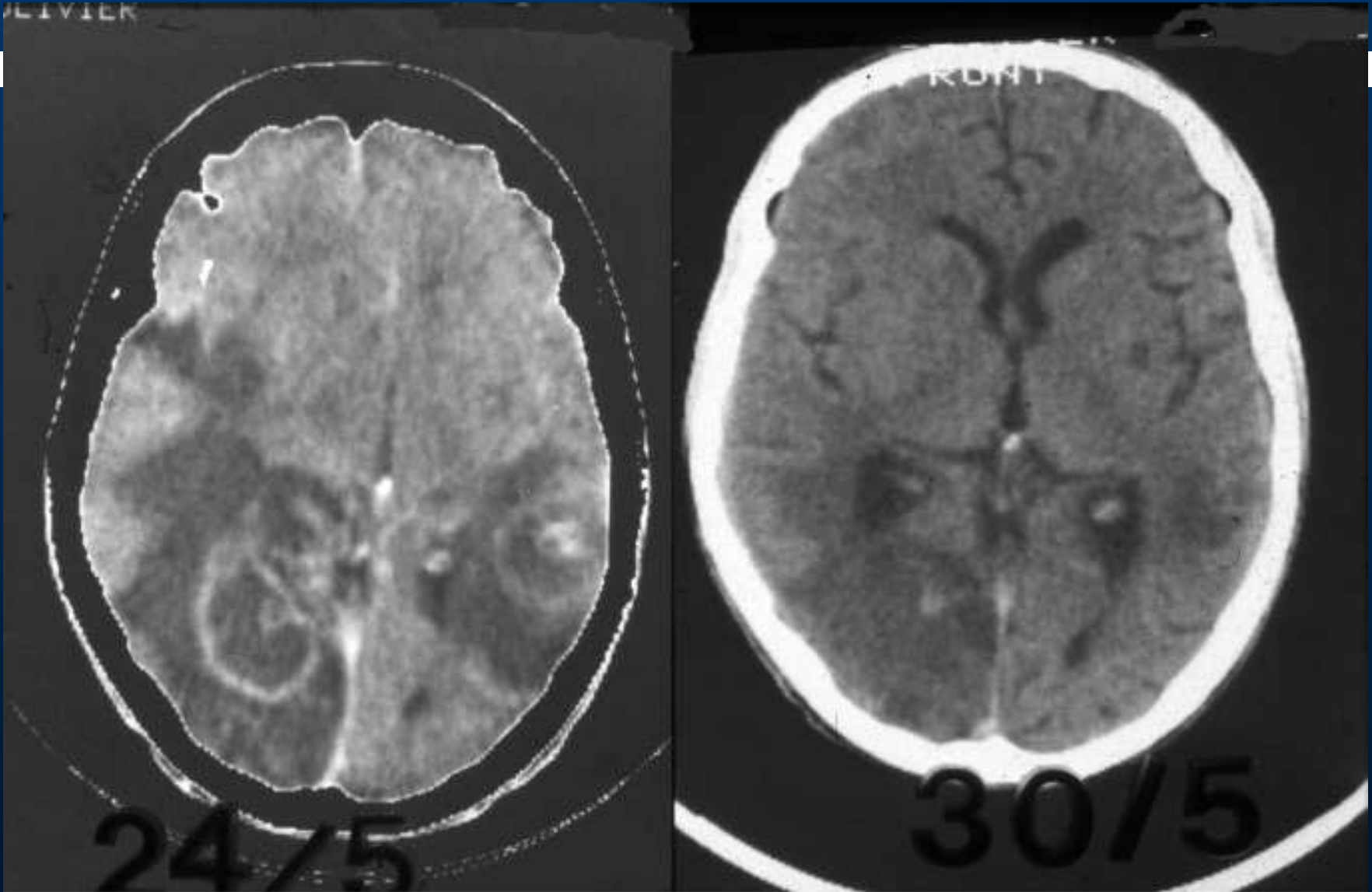
- céphalées modérées depuis 10 jours, partiellement améliorées par antalgiques simples
- fébricule à 38.5°C depuis 3 jours

**CAT??**





**Toute lésion cérébrale focalisée doit faire évoquer en premier lieu le diagnostic probabiliste de toxoplasmose cérébrale.**



**Abcès souvent multiples (80 %) à l'inverse du lymphome**

# **Lymphome cérébral primitif**

**Survient généralement dans un contexte de déficit immunitaire avancé,  $<50$  CD4/mm<sup>3</sup>.**

**Les hommes sont beaucoup plus fréquemment atteints que les femmes.**

**Le tableau clinique est souvent insidieux**

**Dans un deuxième temps, signes de localisation neurologiques (déficit moteur, crises convulsives, atteinte des nerfs crâniens).**

**Le tableau est souvent identique à celui décrit précédemment pour la toxoplasmose cérébrale**

**Face à ce tableau clinique, l'examen à réaliser en urgence est une TDM cérébrale avec injection de produit de contraste.**

**La lésion est souvent unique, de localisation centrale.**

**L'attitude préconisée est donc l'instauration, en hospitalisation et en urgence, d'un traitement d'attaque anti-toxoplasmique, et de surveiller l'évolution clinique et radiologique après 15 jours de traitement.**

**En cas d'évolution favorable, on pourra conclure à une toxoplasmose cérébrale de localisation et d'aspect radiologique atypique.**

**En cas de non amélioration voire d'aggravation, l'attitude recommandée est :**

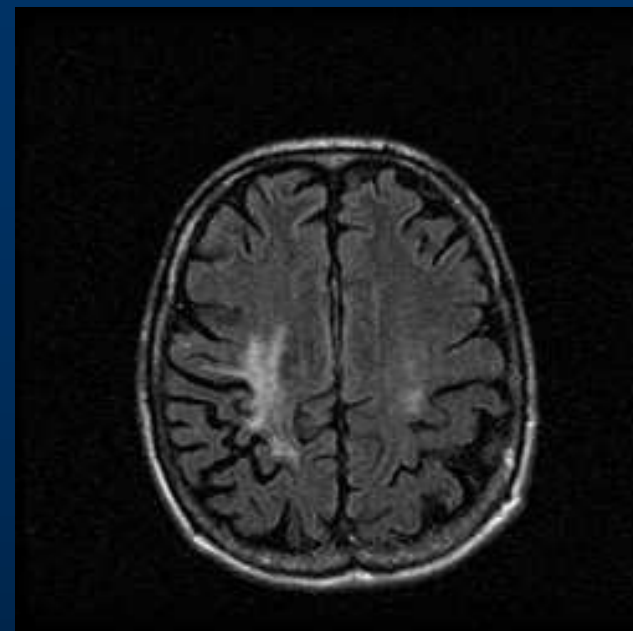
- **de réaliser une PL en l'absence d'HIC, pour recherche du génome EBV dans le LCR.**

**La positivité de la PCR EBV dans le LCR est très en faveur du diagnostic de lymphome primitif cérébral, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90%.**

- **En cas de contre-indication à la PL, la biopsie cérébrale stéréotaxique est l'examen de choix.**

# Leuco-encéphalopathie multifocale progressive

- Agent responsable
  - Virus JC
- Circonstances d'apparition
  - Lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>
- Clinique
  - Atteinte insidieuse dépendant de la localisation de la lésion (déficit moteur, troubles visuels, troubles cognitifs)
  - Lésions de démyélinisation multifocale de la substance blanche prédominant souvent dans les régions postérieures des hémisphères cérébraux, pouvant toucher aussi le tronc cérébral et le cervelet
- Diagnostic
  - Aspect radiologique : lésions de la substance blanche sous corticales à limites très nettes suivant le tracé des circonvolutions, hypodenses le plus souvent multifocales sans œdème périlésionnel sans effet de masse ni prise de contraste
  - Etude du LCR : PCR JC
- Traitement :
  - Pas de traitement spécifique : cidofovir ?
  - Traitement antirétroviral efficace



# Encéphalite VIH

- Circonstance d'apparition
  - L'encéphalite VIH est surtout évoquée chez des patients soit non traités soit en échappement thérapeutique.
- Clinique
  - Peut débuter par des troubles de l'attention et de la concentration associés à des troubles mnésiques
  - Syndrome dépressif/état maniaque
  - A une phase évoluée : syndrome démentiel
- Diagnostic :
  - IRM cérébrale : atrophie cortico sous corticale et anomalies de la substance blanche en T2 de morphologie variable, punctiformes, en plages confluentes ou diffuses généralement bilatérales, symétriques, sans effet de masse et sans prise de contraste après injection
  - LCR : charge virale VIH détectable dans le LCR
- Traitement :
  - Traitement antirétroviral avec des molécules ayant une bonne pénétration dans le LCR

