

# **Infections cérébro- méningées chez les PVVIH : Traitement**

Dr L. Ammari

Collège de microbiologie et de maladies infectieuses,  
Sousse le 23 Septembre

- L'atteinte neurologique au cours de l'infection par le VIH est fréquente : 50 à 70 % au stade SIDA
- L'usage généralisé des multi-thérapies antirétrovirales  
⇒ incidence des pathologies neurologiques
- Les étiologies sont multiples, souvent associées :
  - Infections opportunistes
  - lymphome
  - action direct du VIH
- Répercussion sur la qualité/ autonomie
- Localisations sont variées : système nerveux central et périphérique

# Classification des atteintes neurologiques

## ■ Système nerveux central (SNC)

- Atteinte méningée :
  - neurocryptococcose,
  - méningite tuberculeuse.
- Atteinte cérébrale diffuse :
  - encéphalite à VIH et de primo-infection,
  - méningo-encéphalite syphilitique,
  - encéphalite zostérienne,
  - encéphalite à CMV
- Atteinte cérébrale focale:
  - toxoplasmose cérébrale,
  - cryptococcome, tuberculose(rare),
  - leucoencéphalite multifocale progressive,
  - lymphome cérébral.
- Atteinte médullaire: myélopathie vacuolaire

## ■ Système nerveux périphérique

- Mono-névrite aiguë au VIH  
ou au CMV ou herpétique
- Multinévrite

# Principales maladies opportunistes cérébro-méningées

- Toxoplasmose cérébrale +++
- Cryptococose
- Encéphalite à CMV
- Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP)

# Infections parasitaires

# Toxoplasmose

- Réactivation de kystes de *Toxoplasma gondii* restés à l'état latent
- **Prévalence au cours du SIDA** est corrélée à celle de la population générale:

\* USA : 10 %

\* France : 63 %

\* Tunisie : 50 %

Forte réduction de la prévalence avec la trithérapie

- **Mode de contamination** :  
digestive (viandes saignantes parasitées, légumes ou fruits contaminés),  
Ré-infestations endogènes

- **Localisations : cerveau +++**, oeil, poumon, cœur, muscle
- **Circonstances de découvertes :**
  - immunodépression majeure :  
CD4 < 200/ mm<sup>3</sup> (moyenne à 50/mm<sup>3</sup>)
- Diagnostic fréquent : sujets non suivi et non connus infectés par le VIH
  - ⇒ **Recrutement en neurochirurgie**

## - Clinique :

- Primo-infection : rare, encéphalite diffuse
- Réactivation : abcès toxoplasmique ++++
  - \* céphalée , convulsions,
  - \* troubles du comportement et de la conscience
  - \* Déficit neurologique
  - \* processus expansif fébrile
  - \* fébricule

- **Neuro-imagerie : TDM/ IRM**
  - Images d 'abcès cérébraux
  - localisations: prédominance centre ovale, noyau gris
  - lésion unique (50 % des cas) en TDM, souvent multiples en IRM
- **Diagnostic de la toxoplasmose cérébrale :**
  - clinique
  - Absence de prophylaxie
  - Imagerie TDM et/ou IRM
  - Sérologie toxoplasmose négative
  - **Test thérapeutique +++** : Évolution favorable en 2 à 4 jours

# TRAITEMENT

- *T.gondii* : parasite intracellulaire à tropisme réticulo-histiocytaire
- Le traitement anti-toxoplasmique doit avoir une concentration intra-vacuolaire élective

## - Molécules anti-toxoplasmiques

Les antifoliniques

Les antifoliques

Les macrolides

L'hydroxynaphtoquinone

Les cyclines

## □ Les antifoliniques

- Inhibition de la déhydrofolate réductase (DHFR)
- Blocage de la synthèse de l'acide folique indispensable à la multiplication du parasite
- Parasitocides, bonne diffusion dans le cerveau
- Molécules : \* pyriméthamine (Malocide)
  - \* Triméthoprime
  - \* Analogues du méthotrexate (Triméthrexate)

## □ **Pyriméthamine : la plus puissante**

- Diffusion tissulaire, méningée
- **Bonne concentration cellulaire**
- **Synergie d'action** : les sulfamides et certains macrolides
  - \* Pyriméthamine + Clindamycine
  - \* Pyriméthamine + sulfadiazine
  - \* Pyriméthamine + Azithromycine
- **Dose** : 0,5 – 1mg/kg/j  
dose de charge 100 mg/j

## □ **Pyriméthamine : la plus puissante**

### - **Effets indésirables :**

- \* Hématologique: réversibles, surveillance régulière de l'hémogramme
- \* Intolérance cutanée: impose l'arrêt du traitement
- \* Neuropathie périphérique

### - **Adjonction de l'acide folinique : systématique**

## □ Triméthoprime

- Excellente biodisponibilité et diffusion cérébrale
- Existence d'une forme IV
- Efficacité démontrée dans les modèles animaux
- Faible coût et largement disponible dans le monde (même dans les pays les plus pauvres)
- Traitement de référence en prophylaxie primaire
- Il est souvent associé au sulfaméthoxazole ( Bactrim)
- Moindre toxicité hématologique que pyriméthamine

## □ Triméthoprim

- Effets indésirables :
  - \* Hématologique
  - \* réactions allergiques

## □ Les antifoliques

- Inhibition de la synthèse de l'acide folique par compétition de la DHFS
- Demi-vie : variable selon la molécule
- Leur diffusion : totale, tissulaire et méningée
- Action moindre, mais synergie avec les macrolides

## ❑ Sulfadiazine ( Adiazine)

- Action rapide et active
- Plusieurs prises quotidiennes
- **Effets indésirables** :
  - \* toxicité hématologique( thrombopénie, leucopénie)
  - \* Réactions allergiques : exanthème (8-12<sup>ème</sup> j), urticaire
  - \* Cytolyse hépatique
  - \* Cristallurie : lithiase, insuffisance rénale
- **Dose** : 100 mg/kg/j, en 4 prises, maximum de 6g/j

## □ Association Pyriméthamine - Sulfadiazine

- Traitement de référence depuis 1990

### - **Limites** :

- \* Mauvaise tolérance, surtout de la sulfadiazine
- \* Le grand nombre de gélules
- \* L'absence de forme intraveineuse
- \* Le coût élevé et l'indisponibilité dans plusieurs pays

## ❑ Sulfamides semi-retard ( Bactrim )

- Association de Triméthoprime et Sulfaméthoxazole
- Espacement des prises
- **Effets indésirables** : toxicité hématologique,  
Réactions allergiques  
Troubles digestifs
- **Dose** : Triméth-Sulfa : 15/75 mg/kg/j, soit 11 à 12 cp/j

## □ Sulfamides retard

- Confort de prescription hebdomadaire ou bimensuelle
- Sulfadoxine et pyriméthamine (Fansidar) : synergique
- Intéressant en prophylaxie
- **Effets indésirables** : toxicité hématologique,  
Réactions allergiques  
Troubles digestifs
- **Dose** : 3 cp / semaine

## □ Les Macrolides et apparentés

- **Nouveaux macrolides** : roxithromycine, azithromycine, clarithromycine
- La diffusion tissulaire et macrophagique est plus que la spiramycine
- Excellente diffusion méningée
- Demi-vie est longue , CMI basses
- **Dose** : Azithromycine : 1200mg-1500mg/j, une prise  
Clarithromycine : 1000 mg x 2 /j

- **Clindamycine** : Dalacine

- Synergie d'action avec la pyriméthamine
- Effet inhibiteur puissant pouvant annuler la parasitémie
- Bonne concentration intracellulaire
- **Dose** : 2,4 g/j en 3 à 4 administrations
- L'association pyriméthamine-Clindamycine :  
traitement de 2<sup>ème</sup> intention, moindre toxicité

## □ L'hydroxynaphtoquinone

### - Atovaquone (Wellvone )

- Activité in vitro sur *T. gondii*, bonne diffusion cérébrale
- Absorption digestive moyenne
- En association avec pyriméthamine ou sulfadiazine
- **Dose** : 1500 mg x 2 /j, per os
- **Traitement curatif** et les **prophylaxies** de la toxoplasmose
- **Effets indésirables** : rash, nausées, diarrhée, céphalées

## □ **Les cyclines: minocycline**

- Activité modeste
- Minocycline : excellente diffusion cérébrale
- Synergie in vivo: minocycline + clarithromycine (2g/j)

# **Indications thérapeutiques**

## **Traitement d'attaque anti-toxoplasmique**

- Traitement de référence :

Pyriméthamine + Sulfadiazine + ac.folinique

- Durée du traitement d'attaque : 6 semaines

(jusqu'à 8 semaines selon l'évolution clinico-radiologique)

- Effets secondaires :

\* cutanées +++ (surtout sulfadiazine )

- rash, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson

⇒ éviter si ATCD d'allergie

\* Fièvre

\* Hématologique

\* Cytolyse

\* Cristallurie : prévention par boissons alcalines

} Peu  
fréquents

## - Alternatives :

### ❖ Pyriméthamine + Clindamycine + ac.folinique

- Efficacité satisfaisante mais inférieur à celle P/S
- Toxicité fréquente (60%) , gravité moindre
  - \* diarrhée, colite pseudo-membraneuse
  - \* Rash

### ❖ Pyriméthamine/ Atovaquone

- Action anti-pneumocytose et anti-toxoplasmose
- Efficacité moindre que les traitements de référence
- Toxicité faible

## ❖ Triméthoprim /Sulfaméthoxazole (Bactrim) IV

- **Étude randomisée** : *Torre et al. Antimicrob Agents Chemother 1998*

Pyriméthamine-Sulfadiazine vs Cotrimoxazole

⇒ Pas de supériorité d'un traitement / à un autre

( mais moins d'effets secondaires avec le cotrimoxazole)

Cotrimoxazole pour la toxoplasmose cérébrale :  
moins cher et moins toxique ?

Cotrimoxazole for toxoplasmosis encephalitis:  
a cheaper and safer treatment?

G. Béraud, S. Pierre-François, A. Foltzer, D. Smadja, A. Cabié

Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) S94–S96

## - Cohorte de toxoplasmose cérébrale : *Martinique 1994-2006*

- \* 83 sujets infectés par le VIH, toxoplasmose cérébrale, traités par CTX
- \* 10-50mg/kg/j ou 15-75mg/kg/j en cas de tr. De la conscience, jusqu'à amélioration clinique ( 3 à 5j), puis 7,5-37,5 mg/kg/j
- \* Arrêt du traitement curatif après 4 à 6 sem, relais en prophylaxie par CTX 160-800mg/j
- \* Scanner cérébral à l'entrée et après 2 sem de traitement
- \* Suivi moyen de 3 ans (max : 12 ans)
- \* **Efficacité du CTX : 85,5 %**
- \* Effets secondaires : 22 %
- \* Récidive chez 25 patients (30,1 %)

## Cotrimoxazole :

- \* Traitement efficace, bien toléré
- \* Largement disponible dans les pays en voie de développement
- \* Recommandé comme 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de la toxoplasmose cérébrale en Afrique du Sud depuis 2003

# En résumé : traitement d'attaque anti-toxoplasmique

Traitement de référence	Alternatives thérapeutiques
<p>Pyriméthamine 100 mg (1<sup>er</sup> j) puis 50-75 mg/j</p> <p>+ Sulfadiazine 3-4g/j, en 4 fois, maximum 6 g/j</p> <p>+ acide folinique 25 mg/j</p>	<p>Cotrimoxazole IV ( TM/SMX 15/75mg/kg/j, sans dépasser 12 amp)</p> <p>ou</p> <p>Pyriméthamine 100 mg (1<sup>er</sup> j) puis 50- 75 mg/j</p> <p>+ Atovaquone 1500 mg x2/j, + acide folinique 25 mg/j</p>
<p>Pyriméthamine 100 mg (1<sup>er</sup> j) puis 50-75 mg/j</p> <p>+ Clindamycine 2,4 g/j, en 4 prises</p> <p>+ acide folinique 25 mg/j</p>	<p>Pyriméthamine 100 mg (1<sup>er</sup> j) puis 50-75 mg/j</p> <p>+ Azithromycine ou clarithromycine + acide folinique 25 mg/j</p>

## Traitements associés

- \* **Anticonvulsivants** :
  - si crise convulsive
  - éviter phénobarbital (interactions médicamenteuses)
- \* **Anti-oedémateux cérébral** : Déxaméthasone
- \* Hydratation /alcalinisation urines si sulfadiazine

# Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale

- En l'absence de prophylaxie secondaire :

Rechute dans 60 à 80 % des cas

- Poursuivi tant que CD4 < 200/ml

- Arrêt de la prophylaxie secondaire : la restauration immunitaire persiste au moins 6 mois

- 1<sup>ère</sup> intention :

Pyriméthamine: 25 mg/j

+ Sulfadiazine : 2 g/j

+ ac.folinique : 25 mg/j

- 2<sup>ème</sup> intention :

Pyriméthamine: 25 mg/j

+ Clindamycine : 1,2 g/j

+ ac.folinique : 25 mg/j

- 3<sup>ème</sup> intention :

Atovaquone ( 750 mg x2/j) seule ou associée à la

Pyriméthamine (25 mg/j) + ac.folinique : 25 mg/j

# En résumé : Prophylaxie secondaire

1 <sup>ère</sup> intention	Alternatives thérapeutiques
<p>Pyriméthamine 25 mg/j + Sulfadiazine 2g/j, en 4 fois, + acide folinique 25 mg/j</p>	<p>Pyriméthamine 25 mg/j + Clindamycine 1,2 g/j + acide folinique 25 mg/j</p> <p>OU</p> <p>Atovaquone 750 mg x2/j seule</p> <p>Ou</p> <p>+ Pyriméthamine 25mg/j + acide folinique 25 mg/j</p>

# Prophylaxie primaire de la toxoplasmose cérébrale

- Elle est justifiée si :

\* présence d'Ac *anti-toxoplasma gondii*

\* CD4 < 100/mm<sup>3</sup>

- Cotrimoxazole :

Bactrim forte (TM/SMX 160/800): 1 cp/j ou 3cp/sem

Bactrim faible ( TM/SMX 80/400) : 1 cp/j

- Dapsone (50 mg/j)

+ Pyriméthamine (50 mg/sem)

+ ac.folinique (25mg/sem)

# Neurocryptococccose

- La cryptococccose est une infection fongique invasive grave, due à *cryptococcus neoformans*
- Elle représente la 2<sup>ème</sup> infection opportuniste du SNC après la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH (expérience tunisienne)
- Morbi-mortalité élevée
- Clinique : méningite à liquide clair
- Diagnostic : recherche de cryptococcus dans le LCR ( ex direct à l'encre de chine, antigènes cryptococciques)

# Les molécules antifongiques ?

- ❑ Polyènes : Amphotéricine B, formulations lipidiques d'amphotéricine B
- ❑ 5 fluorocytosine : Acide nucléique
- ❑ Dérivés azolés :  
triazolés (fluconazole, voriconazole, posaconazole)

## □ Polyènes :

- Amphotéricine B (Fungizone),
- Formulations lipidiques d'Amphotéricine B
  - **Couplage** AmB + vecteur lipidique
    - liposome : Ambisome (AmB lip)
    - rubans : Abelcet
    - disques : Amphocil

- **Mécanisme d'action** : augmentation de la perméabilité de la membrane fongique

⇒ mort de la  $\phi$  fongique (déplétion en  $K^+$  intra- $\phi$ ).

- **Pharmacocinétique** :

Absorption digestive quasi nulle (forme orale: action locale)

1/2 vie longue : 24-48h

Stockage tissulaire (foie, rate, rein, poumon)

Mauvaise diffusion dans le LCR

- **Formes, posologie, mode d'administration** :

Poudre injectable : 50 mg

Administration en soluté glucosé, perfusion lente

Dose : 0,7 à 1 mg/kg/j (Max : 1,5 mg/kg/j)

## Amphotéricine B

### - Effets secondaires- toxicité importante:

- \* Réactions immédiates : fièvre, frisson, nausée, céphalée, malaise générale (collapsus)
- \* Toxicité rénale (dose dépendante):  $\searrow$  filtration glomérulaire, hypo-K<sup>+</sup>
- \* Rash cutané, réaction anaphylactique
- \* rarement : leucopénie, thrombopénie

# Formulations lipidiques d'Amphotéricine B

## - Pharmacocinétique :

Formulation lipidique: AmB > foie, rate, SNC

AmB << rein

1/2 vie longue (24h)

## - Formes, posologie, mode d'administration :

Faible concentration au niveau du rein ⇒ posologie 3 à 5x > avec moindre toxicité

**Ambisome** : flacon injectable 50mg; IV : 3 à 5 mg/kg/j

**Abelcet** : flacon injectable 100 mg; IV : 5 mg/kg/j

## □ **Flucytosine : 5 fluoro-cytosine ( Ancotil )**

### - **Mécanisme d'action :**

perturbation de la synthèse protéique et de l'ADN fongique

### - **Pharmacocinétique :**

Bonne absorption digestive

½ vie: 4-6h

Diffusion tissulaire excellente (y compris le SNC)

Élimination rénale

## □ Dérivés azolés

### - Triazolés:

Fluconazole (FCZ) ( Triflucon, Flukas....

Itraconazole (ITZ) ( Sporanox)

Voriconazole (VCZ) ( Vfend)

Posaconazole (PCZ) (Noxafil)

### - Mécanisme d'action :

Inhibition de la synthèse de l'ergostérol

( composant de la membrane fongique)

## □ Fluconazole

( Triflucon, Flukas, Difluzol, Funzol, Flucazol )

### - Pharmacocinétique :

Absorption digestive importante (90 %),  $\frac{1}{2}$  vie: 30h

Diffusion dans le LCR > 50 % du taux plasmatique

### - Effets secondaires - toxicité :

Bien toléré

Nausées, douleurs abdominales, céphalées

### - Interactions médicamenteuses :

\* inhibiteur enzymatique : ↗ taux sériques: ciclosporine, digoxine, rifampicine, anticoagulant, antihistaminique

\* A ne pas administrer chez l'enfant

# Recommandations thérapeutiques des cryptococcoses neuroméningées

Guidelines for Management of Cryptococcosis, CID 2010; 50 : 291-322

# ❖ Traitement d'induction / consolidation

Traitement d'attaque	Durée	Niveau
<b>AmB</b> : 0,7-1 mg/kg/j IV <b>+ Flucytosine</b> 100mg/kg/j( 4 prises)	2 sem	A I
<b>Formulation lipidique d'AmB</b> : si insuffisance rénale Ambisome 3-4 mg/kg/j IV ou Abelcet 5mg/kg/j IV + Flucytosine Ambisome 3-4 mg/kg/j IV ou Abelcet 5mg/kg/j IV (intolérance au flucytosine)	2 sem 4-6 sem	B II A II
<b>Autres alternatives :</b> * <b>AmB (0,7mg/kg/j IV) + Fluconazole</b> 800 mg/j per os puis fluconazole 800mg/j * <b>Fluconazole 1200 mg/j + flucytosine</b> 100 mg/kg/j * <b>Fluconazole &gt; 1200 mg/j</b> per os , jusqu'à 2000 mg * <b>Itraconazole</b> : 400 mg/j per os	2 sem 8 sem 6 sem 10-12 sem 10-12 sem	B I BII B II C II
Traitement de consolidation		
* <b>Fluconazole 400 mg/j</b>	8 sem	A I

## ❖ Traitement d'entretien

Traitement d'entretien	Durée	Niveau
<b>Fluconazole : 200 mg/j</b>	>= 1 an	A I
<b>Autres alternatives :</b> * <b>AmB</b> (1mg/kg/ sem IV)	>= 1 an	C I
* <b>Itraconazole 400 mg/j</b>	>= 1 an	C I

- La trithérapie : 2 à 10 sem. après le traitement antifongique
- La durée du traitement d'entretien dépasse 1 an  
(une réponse immuno-virologique : CD4 dépasse 100  $\phi$ /ml et CV du VIH indétectable)
- La prophylaxie primaire : non recommandée

## □ Prise en charge des complications

### - **Persistance de l'infection:**

- \* Amélioration du statut immunitaire
- \* Augmentation des doses de l'AmB et de l'Ambisome
- \* Intolérance aux polyènes: Fluconazole( $\geq 800\text{mg/j}$ ) + Flucytosine
- \* Intolérance au flucytosine: AmB( $0,7 \text{ mg/kg/j iv}$ ) + Fluconazole( $800\text{mg/j}$ )
- \* Immunothérapie IFN- $\gamma$ : 3 fois /sem : 10 sem en association aux antifongiques ( infection réfractaire)

## - **Rechute de l'infection:**

- \* Reprise du traitement d'induction
- \* Détermination de la sensibilité de la souche
- \* Après traitement d'induction et étude de la sensibilité in vitro;  
traitement de consolidation de sauvetage: durée 10-12 sem
  - Fluconazole (800mg-1200mg/j)
  - voriconazole ( 200-400mg/j)
  - posaconazole( 800 mg/j)

## - **Monitoring de la pression du LCR:**

- \* Pression du LCR initiale
- \* Si pression  $\geq 25$  cm: drainage du LCR répété par des PL quotidiennes
- \* Corticoïdes et mannitol : non recommandés

## - IRIS:

- \* Pas de modification du traitement antifongique
- \* Symptômes modérés : pas de traitement spécifique
- \* Complications majeures : corticoïdes +++ 2 à 6 sem
  - Prednisone : 0,5-1mg/kg/j (800mg-1200mg/j) ou dexaméthasone

## - Cryptococcome

- \* **Traitement d'induction:**
  - AmB(0,7-1mg/kg/j iv) + flucytosine 6 sem
- \* **Traitement de consolidation/d'entretien:**
  - Fluconazole 400-800mg/j : 6-18 mois
- \* **Corticoïdes** : œdème cérébral et effet de masse
- \* **Chirurgie** : Taille de la lésion  $\geq 3$  cm

# Infections virales

# Infection à CMV

- L'infection à CMV : infection opportuniste rare, 3,4 % des IO
- Elle est grave, survenant au stade tardif de la maladie  
(**CD4 < 50  $\phi$ / mm<sup>3</sup>**)
- L'atteinte rétinienne (80%) est la plus fréquente suivie par l'atteinte digestive (10-15%).
- L'atteinte neurologique: 5 à 10 % des localisations à CMV.
  - \* encéphalite,
  - \* polyradiculomyélite
  - \* Méningite
- Difficulté diagnostique : difficile de différencier avec la pathologie neurologique liée au VIH
- Intérêt de la PCR CMV : le diagnostic et la surveillance

- **Traitement** : deux volets thérapeutiques

- \* traitement curatif

- \* traitement prophylactique

- **Molécules antivirales** : 3 inhibiteurs de l'ADN  
polymérase virale

- \* Ganciclovir, Valganciclovir

- \* Foscarnet

- \* Cidofovir

## □ Ganciclovir (Cymévan) / Valganciclovir

- Analogue nucléosidique actif sur l'ADN polymérase virale
- Action sur les virus en phase de multiplication
- Activité anti-virale 100 fois plus élevée sur le CMV
- Existence de résistance du CMV au ganciclovir : mutation gène UL 97
- Biodisponibilité orale < 10 %, VGCV x 10, mauvaise diffusion dans le LCR
- Demi-vie d'élimination plasmatique 2 à 4 h, Demi-vie d'élimination intracellulaire > 24 h
- Élimination rénale > 90 %

## -Effets indésirables

\* **Myélotoxicité+++** dose dépendante, réversible après l'arrêt

- Neutropénie (16 % des cas)
- Thrombopénies, anémies additif avec AZT
- CI si PNN < 500/mm<sup>3</sup>

\* **Effets neurologiques**: rêves anormaux, ataxie, coma, crises convulsives, psychose, somnolence, tremblements, céphalées, paresthésies

\* **Effets digestifs**: nausées ; perturbations bilan hépatique

## - Posologie

Ganciclovir : 5 mg kg/ 12 heures en perfusion IV lente de 1 h  
(fonction rénale normale)

## □ Foscarnet ( Foscavir ) :

- Analogue nucléosidique actif sur l'ADN polymérase virale
- Biodisponibilité orale : nulle
- Demi-vie plasmatique 0,7 à 3,6 heures, perfusion continue
- Diffusion faible dans le LCR, augmentée en cas d'inflammation
- Élimination rénale > 90 %

## □ Cidofovir ( Vistide ) :

- Analogue nucléotidique de la cytidine actif sur l'ADN polymérase virale
- Biodisponibilité orale est nulle. Il est disponible pour usage parentéral

### - Effets indésirables

\* Toxicité rénale : destruction tubulaire proximale,

### - Posologie

Cidofovir : 5 mg/kg/Sem en perfusion IV pendant 2 semaines

il doit être associée au probénécide (Bénémidide)

( 2 g per os 3 h avant la perfusion, puis 1g 2 h et 8 h après)

■ **Traitement d'attaque :**

- **Ganciclovir** (Cymévan<sup>®</sup>) + **Foscarnet** ( Foscavir<sup>®</sup>)

ou

- **Ganciclovir** (Cymévan<sup>®</sup>) + **Cidofovir**

- **Durée** : 2- 3sem

## ■ Prophylaxie secondaire :

- Contraintes et risques des traitements parentéraux

- Associations :

\* Ganciclovir ( 6mg/kg/j 5 à 7 jours / sem)

+ Foscarnet ( 120 mg/kg/j en 1 perf)

\* Ganciclovir + Cidofovir ( 5 mg/kg/15j)

associé au probénécide

- **Prophylaxie primaire :**
- **Prophylaxie primaire:**
  - Généralement, elle n'est pas recommandée
- Néanmoins, tout sujet VIH +, CD4 < 100/mm<sup>3</sup>
  - \* FO
  - \* PCR CMV tous les 3 mois

- **Cette prophylaxie est discutée :**

- \* CD4 < 100/mm<sup>3</sup>

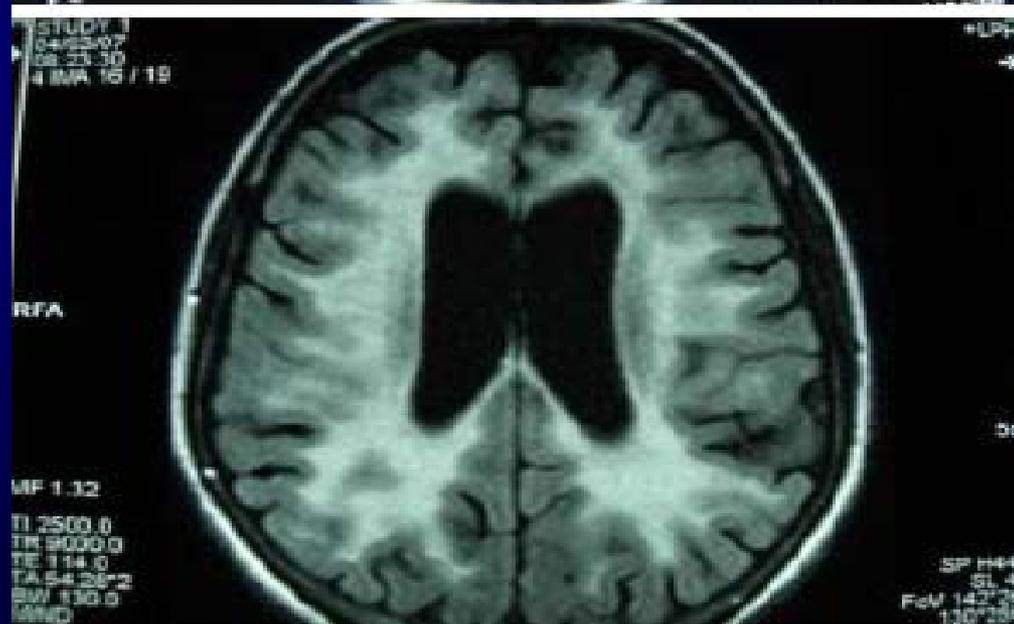
- \* **PCR CMV est élevée ou croit progressivement**

⇒ valaganciclovir per os 900mg x2/j /14j

puis 900mg/j jusqu'à restauration immunitaire

# LEMP

- Encéphalite due JC virus ( famille des *Polyomaviridae*).
- Maladie démyélinisante de la substance blanche
- **Encéphalite d'installation progressive** :  
Déficit moteur, trouble cognitif, troubles visuels.
- **Diagnostic positif** : Aspect radiologique (IRM)  
Étude du LCR (PCR-JC)



- IRM cérébrale : Lésions de démyélinisation multifocale de la substance blanche (régions postérieure des hémisphères cérébraux).

## - Traitement :

- \* aucun traitement anti-virus JC n'est efficace sur la progression de la maladie
- \* Multithérapies antirétrovirales: seule option thérapeutique
- \* Intérêt d'une trithérapie précoce : limiter les risque d'évolution péjorative vitale ou fonctionnelle

## - Molécules antirétrovirales:

- \* Combinaisons d'antirétroviraux neuro-actifs, ayant un score élevé de pénétration-efficacité dans le SNC

Score de CHARTER de pénétration – efficacité des antirétroviraux dans le SNC

Classe	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
<b>INTI</b>	Abacavir, Emtricitabine, Zidovudine	Stavudine, lamivudine	Didanosine, ténofovir
<b>INNTI</b>	Névirapine	Efavirenz	
<b>IP</b>	Indinavir/r, Lopinavir/r	Atazanavir/r, Darunavir/r, Fosamprénavir/r	Nelfinavir, saquinavir, tipranavir/r
			Enfurtide

## - Expérience tunisienne :

### service de maladies infectieuses (Rabta)

- \* 2001 - 2010
- \* 12 patients LEMP
- \* Diagnostic : clinique et radiologique (IRM)
- \* Pas confirmation virologique
- \* Trithérapie ARV : 10 patients
  - INTI + INNT : 6 cas
  - INTI + IP : 4 cas
- \* Évolution après traitement:
  - Favorable : 6 cas
  - Décès : 4 cas
  - disparition des anomalies radiologiques : 6 cas

# Tuberculose cérébro- méningée

- Risque de tuberculose est plus élevé.
- Un tiers des PVVIH est co-infecté par le BK
- Tuberculose extra-pulmonaire est plus fréquente :  
    méningée, ganglionnaire
- Fréquence de la résistance aux anti-tuberculeux
- Méningo-encéphalite à LCR clair d'installation progressive

## ▪ **Traitement curatif antituberculeux**

- Quadrithérapie antituberculeuse :  
(Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol, Pyrazinamide): 2 mois
- Bithérapie (Isoniazide, Rifampicine) : 10 mois
- Posologie : même posologie tuberculose de  
l'immunocompétent
- Durée : 12 mois

## ▪ **Traitement antirétroviral**

- Délai d'initiation de la trithérapie : 6- 8 sem après début du traitement de la tuberculose (moyenne de 4 sem)
- Existence d'interactions médicamenteuses :
  - \* **Rifampicine** est contre-indiquée avec les IP/r
  - \* **Rifampicine/Efavirenz** :  
augmenter les doses d'Efavirenz à 800 mg/j
  - \* Association **Rifampicine/Raltégravir** : non recommandée

## ▪ Prophylaxie primaire de la tuberculose

- Absence de tuberculose maladie
- Toute personne infectée par le VIH
- Isoniazide : 5mg/kg/j (300mg/j) : 9 mois
- Isoniazide (300mg/j) + Rifampicine (600 mg/j) : 3 mois

# Neurosyphilis

- Recrudescence de la syphilis ( homosexuels).
- La dépistage de la syphilis est systématique
- Syphilis tardive : forme tertiaire avec ou sans neurosyphilis
- Formes multiples : méningite, encéphalite, démence, paralysie des paires crâniennes
- Diagnostic est sérologique

## ▪ Neurosyphilis : traitement

- Signes neurologiques et/ou anomalies du LCR ou syphilis ophtalmique :
  - \* Pénicilline G : 20 MUI durant 14 jours
  - \* ou Ceftriaxone : 2 g/j

# CONCLUSION

- Les infections opportunistes du SNC :  
fréquentes et graves au cours de l'infection par le VIH
- Morbi-mortalité élevée
- Multithérapies anti-rétrovirales : amélioration du pronostic
- Arsenal thérapeutique varié selon le type d'infection:  
toxicité et interaction médicamenteuse surajoutée

- L'atteinte neurologique au cours de l'infection par le VIH est fréquente : 50 à 70 % au stade SIDA
- L'usage généralisé des multi-thérapies antirétrovirales  
⇒ incidence des pathologies neurologiques
- Les étiologies sont multiples, souvent associées :
  - Infections opportunistes
  - lymphome
  - action direct du VIH
- Répercussion sur la qualité/ autonomie
- Localisations sont variées : système nerveux central et périphérique