



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

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

Validé par le Collège le 27 juin 2024

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection par le VIH
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) – Label
Objectif(s)	Réactualisation des recommandations de prise en charge concernant les complications infectieuses associées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Cibles concernées	Patients concernés par le thème : personnes vivant avec le VIH (PVVIH) Professionnels concernés par le thème : infectiologues, urgentistes, réanimateurs, pneumologues, neurologues, gastro-entérologues, internistes, dermatologues, généralistes, biologistes, radiologues, anatomopathologistes et pharmaciens.
Demandeur	Conseil national du SIDA et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pr Pierre DELOBEL (CNS, ANRS MIE), M. Alexandre PITARD (HAS)
Recherche documentaire	Dr Olivier PACCOUD (rédacteur du groupe « Complications infectieuses associées à l'infection VIH »), Mr Aurélien DANCOISNE (documentaliste HAS)
Auteurs	Pr Fanny LANTERNIER, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris – Pilote du groupe « Complications infectieuses associées à l'infection par le VIH » Pr Florence ADER, infectiologue, CHU de Lyon Dr Elodie BLANCHARD, pneumologue, CHU de Bordeaux Dr Mathieu BLOT, infectiologue, CHU de Dijon Mme Carole DAMIEN, représentante associatif, Actions Traitements, TRT-5 CHV Dr Nathalie DE CASTRO, infectiologue, AP-HP Hôpital St Louis, Paris Dr Blandine DENIS, infectiologue, AP-HP Hôpital St Louis, Paris Pr Loïc EPELBOIN, infectiologue, CH de Cayenne, Guyane Dr Marie LACHATRE, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker et Hôpital Cochin, Paris - Rédactrice du chapitre « Vaccination des PVVIH » Pr Odile LAUNAY, infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin, Paris Mme Marianne L'HENAFF, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL, infectiologue, CHU de Toulouse Dr Olivier PACCOUD, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris – Rédacteur du chapitre « Complications infectieuses associées à l'infection VIH » Pr Matthieu REVEST, infectiologue, CHU de Rennes
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf). Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » (www.transparence.sante.gouv.fr) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du

groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.

Validation	Version du 27 juin 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juin 2024 – ISBN : 978-2-11-172643-7

Sommaire

Préambule	9
1. Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une pneumocystose pulmonaire chez les PVVIH ?	12
1.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la pneumocystose pulmonaire ?	12
1.2. Quel est le traitement curatif de la pneumocystose ?	13
1.2.1. Quel est le traitement de première ligne ?	13
1.2.2. Quel schéma de corticothérapie en cas d'hypoxémie ?	13
1.2.3. Quel traitement en cas de contre-indication ou d'intolérance au cotrimoxazole ?	14
1.2.4. Que faire en cas d'échec ?	14
1.2.5. Quelles sont les précautions d'isolement ?	15
1.2.6. Quelle prophylaxie secondaire pour la pneumocystose ?	15
2. Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une toxoplasmose cérébrale chez les PVVIH ?	18
2.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la toxoplasmose ?	18
2.2. Quel est le traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale ?	18
2.2.1. Quel est le traitement de première ligne ?	18
2.2.2. Quelles alternatives en cas d'intolérance ?	19
2.2.3. Quelle durée de traitement curatif et modalités de suivi en imagerie ?	19
2.2.4. Quelles sont les mesures adjuvantes ?	20
2.3. Quelle prophylaxie secondaire pour la toxoplasmose cérébrale ?	20
3. Quelles sont les modalités de la prophylaxie primaire de la pneumocystose pulmonaire et de la toxoplasmose cérébrale chez les PVVIH ?	23
3.1. Quelle prophylaxie primaire pour la pneumocystose pulmonaire et la toxoplasmose cérébrale ?	23
3.2. Quand arrêter et reprendre la prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose ?	24
4. Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une cryptococcose chez les PVVIH ?	26
4.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la cryptococcose ?	26
4.1.1. Quel bilan diagnostique ?	26
4.1.2. Quelle est la place du dépistage de l'antigénémie cryptococcique chez les PVVIH asymptomatiques ?	27
4.2. Quelles sont les modalités de prise en charge de la cryptococcose ?	27
4.2.1. Quelles sont les modalités du traitement curatif de la cryptococcose neuroméningée ?	27

4.2.2.	Quelles sont les modalités de prise en charge de l'hypertension intracrânienne associée à la cryptococcose ?	30
4.2.3.	Quelles sont les modalités du traitement des autres formes, incluant l'antigénémie asymptomatique ?	30
5.	Quelle est la prise en charge thérapeutique des infections à <i>Candida</i> spp. chez les PVVIH ?	32
5.1.	Quelles sont les modalités du diagnostic de la candidose oropharyngée et œsophagienne ?	32
5.2.	Quelles sont les modalités du traitement curatif de première intention de la candidose oropharyngée et œsophagienne ?	32
5.3.	Quelles sont les modalités du traitement de la candidose oropharyngée ou œsophagienne récidivante/réfractaire ?	33
6.	Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une infection à Cytomégalovirus chez les PVVIH ?	35
6.1.	Quelles sont les modalités du diagnostic des atteintes d'organe du cytomégalovirus ?	35
6.2.	Dans quelles indications monitorer la PCR CMV et débiter un traitement préemptif ?	36
6.3.	Quelles sont les modalités de traitement de la maladie à CMV ?	37
6.3.1.	Quelles sont les modalités du traitement curatif de la rétinite à CMV ?	37
6.3.2.	Quelles sont les modalités du traitement curatif des atteintes digestives, neurologiques centrales, et pulmonaires ?	38
6.3.3.	Dans quelles situations faire des dosages médicamenteux et une recherche de résistance ?	38
6.3.4.	Quelles sont les options thérapeutiques chez les PVVIH en cas de résistance aux antiviraux ?	39
6.3.5.	Quelles sont les modalités de la prophylaxie secondaire ?	39
7.	Quelle sont les particularités de la prise en charge des infections à HSV et à VZV chez les PVVIH ?	43
7.1.	Quelles sont les particularités de prise en charge des infections à HSV chez les PVVIH ?	43
7.2.	Quelles sont les particularités de prise en charge de la varicelle chez les PVVIH ?	43
7.3.	Quelles sont les particularités de prise en charge du zona chez les PVVIH ?	44
8.	Quelle est la prise en charge thérapeutique d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive chez les PVVIH ?	47
8.1.	Quelles sont les modalités de diagnostic de la LEMP chez les PVVIH ?	47
8.2.	Quelles sont les modalités du traitement de la LEMP chez les PVVIH ?	48
8.2.1.	Quelles sont les possibilités thérapeutiques dans la LEMP chez les PVVIH ?	48
8.2.2.	Quelles sont les modalités du suivi de la LEMP ?	49
9.	Quelles sont les modalités de prise en charge de la tuberculose chez les PVVIH ?	51
9.1.	Quelle est la stratégie de dépistage et de traitement de la tuberculose infection chez les PVVIH ?	51

9.1.1. Quelles sont les modalités du dépistage de la tuberculose infection chez les PVVIH ?	51
9.1.2. Quelles sont les modalités du traitement de la tuberculose infection chez les PVVIH ?	52
9.2. Quelles sont les particularités de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose maladie chez les PVVIH ?	53
9.3. Quelles sont les particularités de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose résistante chez les PVVIH ?	54
10. Quelles sont les modalités de prise en charge des infections à <i>Mycobacterium avium</i> chez les PVVIH ?	57
11. Quelles sont les particularités de la prise en charge des pneumopathies bactériennes invasives chez les PVVIH ?	58
11.1. Quelle est l'épidémiologie des pneumopathies bactériennes invasives chez les PVVIH ?	58
11.2. Quelles sont les particularités de la prise en charge des pneumopathies invasives bactériennes chez les PVVIH ?	59
12. Quelles sont les particularités de la prise en charge de la grippe chez les PVVIH ?	60
13. Quelles sont les modalités de prise en charge du COVID-19 chez les PVVIH ?	61
14. Quelles sont les particularités de la prise en charge des infections bactériennes digestives chez les PVVIH ?	63
14.1. Quelle est l'épidémiologie des infections bactériennes digestives chez les PVVIH ?	63
14.2. Quelles sont les particularités du traitement des infections à <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , et <i>Clostridioides difficile</i> chez les PVVIH ?	63
15. Quelles sont les modalités de prise en charge des infections à <i>Bartonella</i> chez les PVVIH ?	66
16. Quelles sont les modalités de prise en charge de l'histoplasmosse chez les PVVIH ?	67
16.1. Quelle est la présentation clinique de l'histoplasmosse chez les PVVIH ?	67
16.2. Quelles sont les modalités du diagnostic de l'histoplasmosse chez les PVVIH ?	67
16.3. Quelles sont les modalités du traitement de l'histoplasmosse ?	68
16.3.1. Quelles sont les modalités du traitement curatif de l'histoplasmosse ?	68
16.3.2. Quelles sont les modalités de la prophylaxie secondaire de l'histoplasmosse ?	69
16.3.3. Y a-t-il une indication à une prophylaxie primaire de l'histoplasmosse ?	70
17. Quelles sont les particularités de prise en charge de la talaromycose (ex pénicilliose) chez les PVVIH ?	71
18. Quelles sont les particularités de prise en charge de la coccidioïdomycose chez les PVVIH ?	72

19. Quelle sont les modalités de prise en charge de leishmaniose viscérale chez les PVVIH ?	74
19.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la leishmaniose viscérale chez les PVVIH ?	74
19.2. Quelles sont les modalités du traitement de la leishmaniose viscérale chez les PVVIH ?	75
19.2.1. Quelles sont les modalités du traitement curatif de la leishmaniose viscérale ?	75
19.2.2. Quelles sont les modalités de la prophylaxie secondaire de la leishmaniose viscérale ?	76
20. Quelles sont les modalités de prise en charge des parasitoses/mycoses digestives opportunistes (cryptosporidiose, microsporidiose, cystoisosporose, cyclosporose) chez les PVVIH ?	78
20.1. Quelles sont les modalités du diagnostic ?	78
20.2. Quelles sont les modalités du traitement ?	78
20.2.1. Cystoisosporose	79
20.2.2. Cyclosporose	79
20.2.3. Cryptosporidiose	79
20.2.4. Microsporidiose	79
21. Quels sont les délais recommandés d'introduction des ARV et le risque d'IRIS en cas d'infection opportuniste ?	81
21.1. Délai d'introduction des ARV	81
21.2. Syndrome Inflammatoire de Restauration Immunitaire (IRIS)	82
21.2.1. Quelle est la définition et les facteurs de risque de l'IRIS ?	82
21.2.2. Quelle prise en charge de l'IRIS ?	83
22. Tableaux d'analyse	86
23. Auditions d'experts extérieurs par le groupe de travail	143
24. Méthode de travail	146
Références bibliographiques	150
Participants	173
Abréviations et acronymes	176

Préambule

Contexte

Malgré une diminution importante de l'incidence des infections opportunistes associées à l'infection par le VIH ces 15 dernières années, les complications infectieuses restent une problématique importante chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH).

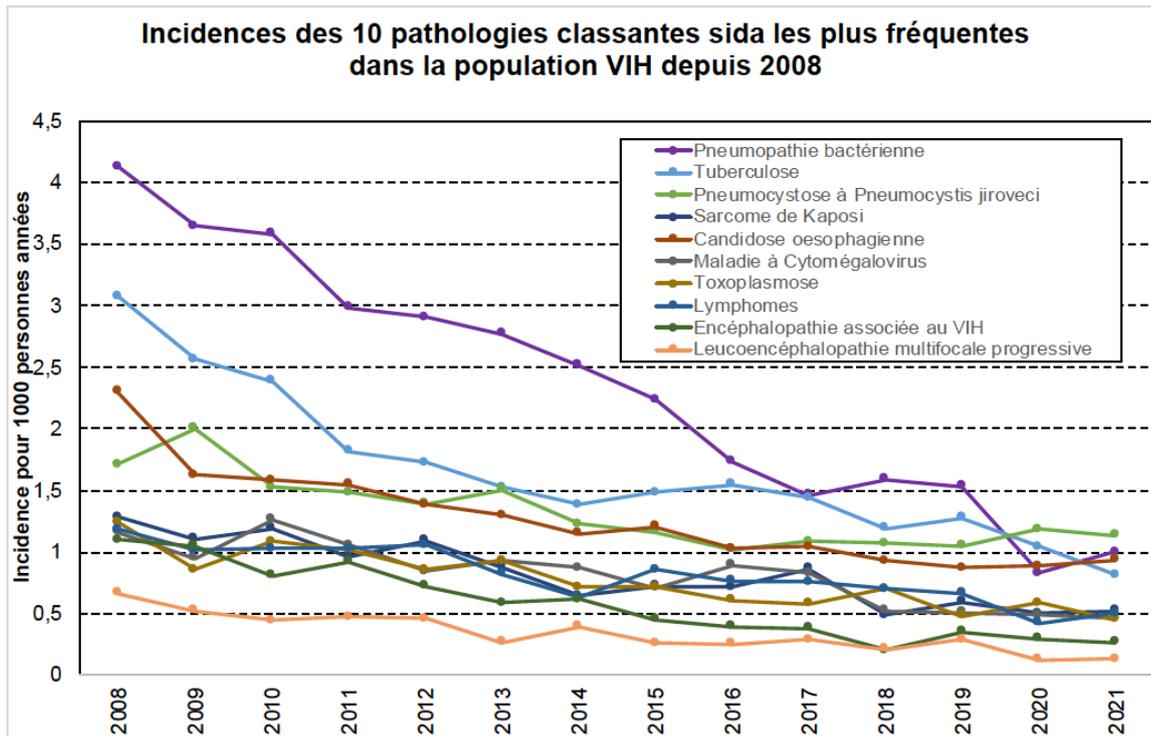


Figure 1 Incidence des 10 pathologies classantes SIDA les plus fréquentes dans la population VIH depuis 2008 (Source : Cohorte ANRS CO4 FHDH)

Les infections « classant SIDA » révèlent souvent l'infection VIH, mais elles surviennent également chez des personnes déjà prises en charge qui ont interrompu leur traitement antirétroviral (ARV) (1,2).

Il est important de proposer un dépistage systématique de l'infection VIH lorsque le diagnostic d'infection opportuniste est évoqué, ou bien devant certaines infection bactériennes ou virales qui bien que banales, sont plus fréquentes au cours de l'infection VIH. La diminution de la fréquence des infections opportunistes en France fait qu'il s'agit des pathologies moins connues des médecins amenés à prendre en charge ces personnes, c'est pourquoi il est important d'actualiser les recommandations de traitement. La plupart des études sur les infections opportunistes sont désormais menées dans les pays du Sud où la prévalence de l'infection VIH est plus importante, ce qui permet de continuer à évaluer des nouvelles thérapeutiques et techniques diagnostiques avec notamment le développement de tests rapides et de la biologie moléculaire.

Enjeux

Enjeux pour les patients

L'enjeu est une prévention, un dépistage, un diagnostic et un traitement précoces des complications infectieuses associées à l'infection VIH pour en limiter la gravité et les séquelles.

Enjeux de santé publique

La diminution de la fréquence de ces complications infectieuses associées à l'infection VIH repose surtout sur le dépistage précoce de l'infection VIH, la mise en place d'un traitement ARV rapide ainsi que le suivi adapté des personnes traitées. La prévention des complications infectieuses associées à l'infection VIH par le dépistage, la vaccination et les prophylaxies est un axe important de la prise en charge des PVVIH.

Patients concernés

Toutes les PVVIH, en particulier les plus immunodéprimées ($CD4 < 200/\mu L$)

Professionnels concernés

De nombreux professionnels peuvent être amenés à suspecter et diagnostiquer et traiter ces infections. Cela concerne donc les infectiologues, urgentistes, réanimateurs, pneumologues, neurologues, gastro-entérologues, internistes, dermatologues, généralistes, microbiologistes, radiologues et anatomopathologistes.

Objectifs de la recommandation

Les objectifs des recommandations sont les suivants :

- Permettre aux professionnels de santé de diagnostiquer et traiter les infections associées à l'infection VIH

Questions

- Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une pneumocystose pulmonaire chez les PVVIH ?
- Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une toxoplasmose cérébrale chez les PVVIH ?
- Quelles sont les modalités de la prophylaxie primaire de la pneumocystose pulmonaire et de la toxoplasmose cérébrale chez les PVVIH ?
- Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une cryptococcose chez les PVVIH ?
- Quelle est la prise en charge thérapeutique des infections à *Candida* spp. chez les PVVIH ?
- Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une infection à Cytomégalovirus chez les PVVIH ?
- Quelles sont les particularités de la prise en charge des infections à HSV et à VZV chez les PVVIH ?
- Quelle est la prise en charge thérapeutique d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive chez les PVVIH ?
- Quelles sont les modalités de prise en charge de la tuberculose chez les PVVIH ?
- Quelles sont les modalités de prise en charge des infections à *Mycobacterium avium* chez les PVVIH ?

- Quelles sont les particularités de la prise en charge des pneumopathies bactériennes invasives chez les PVVIH ?
- Quelles sont les particularités de la prise en charge de la grippe chez les PVVIH ?
- Quelles sont les modalités de prise en charge d'une infection COVID-19 chez les PVVIH ?
- Quelles sont les particularités de la prise en charge des infections bactériennes digestives chez les PVVIH ?
- Quelles sont les modalités de prise en charge des infections à *Bartonella* chez les PVVIH ?
- Quelles sont les modalités de prise en charge de l'histoplasmosis chez les PVVIH ?
- Quelles sont les particularités de prise en charge de la talaromycose (ex pénicilliose) chez les PVVIH ?
- Quelles sont les particularités de prise en charge de la coccidioïdomycose chez les PVVIH ?
- Quelles sont les modalités de prise en charge de la leishmaniose viscérale chez les PVVIH ?
- Quelles sont les modalités de prise en charge des parasitoses/mycoses digestives opportunistes (cryptosporidiose, microsporidiose, cystoisosporose, cyclospore) chez les PVVIH ?
- Quels sont les délais recommandés d'introduction des ARV et le risque d'IRIS en cas d'infection opportuniste ?

1. Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une pneumocystose pulmonaire chez les PVVIH ?

1.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la pneumocystose pulmonaire ?

La pneumocystose pulmonaire se présente classiquement chez les PVVIH par une fièvre, une toux non productive, une dyspnée d'apparition progressive, et des opacités interstitielles à l'imagerie thoracique. Le diagnostic de certitude de la pneumocystose pulmonaire chez les PVVIH repose sur la mise en évidence dans les prélèvements respiratoires de kystes ou de formes trophiques de *Pneumocystis jirovecii* par microscopie conventionnelle et/ou par immunofluorescence (3,4). La charge fongique est maximale dans les prélèvements profonds et diminue progressivement pour les prélèvements plus superficiels. Les performances diagnostiques des outils utilisés vont donc varier selon ce gradient avec une plus grande sensibilité des prélèvements profonds (5).

Les deux principaux prélèvements respiratoires proposés dans la stratégie diagnostique sont le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) prélevé lors d'une fibroscopie bronchique et l'expectoration induite réalisée après nébulisation pendant 20 minutes de sérum salé hypertonique (3%) avec l'aide d'un kinésithérapeute. La PCR *Pneumocystis* sur LBA est largement utilisée, et est associée à une sensibilité de 98,3% (IC 95% : 91,3% à 99,7%) et une spécificité de 91% (82,7% à 95,5%), comparables voire supérieures à la microscopie dans le LBA (6,7). Quant à l'expectoration induite, la sensibilité de la microscopie conventionnelle est de l'ordre de 50% et de 74% pour l'immunofluorescence. En revanche, les performances de la PCR sur les expectorations induites sont comparables à celles obtenues sur LBA (sensibilité de 99% [51-100%] et spécificité de 98% [89-100%]). La PCR sur aspiration nasopharyngée, de développement plus récent, est également associée à de très bonnes performances (sensibilité de 95% [73-100%] et spécificité de 98% [93-100%]). En revanche, la PCR sur rinçage oro-pharyngé (obtenu par gargarisme et rinçage avec du sérum physiologique) et sur sang périphérique ont une sensibilité plus faible (74% [62-83%] et 77% [65-87%], respectivement), mais sont très spécifiques (95% [88-98%] et 100% [94-100%], respectivement) (5). L'interprétation des résultats de PCR rencontre néanmoins le problème de la distinction entre une infection active et une colonisation/portage par *P. jirovecii* (8). L'utilisation de seuils de positivité en PCR quantitative pourrait faciliter cette distinction, avec des charges élevées évocateurs d'infection active, mais ces seuils n'ont pas été précisément définis (9,10).

Le beta-D-glucane a montré des performances diagnostiques intéressantes avec une sensibilité globale du test au seuil de 80 pg/mL de 91% (87-94%), et une spécificité de 79% (72-84%) dans une méta-analyse regroupant 23 études et 997 cas de pneumocystoses (dont 65% basés sur la technique Fungitell). La performance du test était nettement meilleure chez les PVVIH (sensibilité de 94% et spécificité de 84%) que chez les patients non infectés par le VIH avec des valeurs souvent très élevées > 400-500 pg/mL (11,12). Pour une probabilité pré-test intermédiaire de 50%, un bêta-D-glucane positif était associé à une probabilité post-test d'approximativement 85%, et un test négatif à une probabilité post-test de 5% (13). De ce fait, le bêta-D-glucane peut guider l'initiation d'un traitement probabiliste en cas de difficultés à obtenir un diagnostic de certitude (3), et rend le diagnostic peu probable en cas

de négativité si la probabilité pré-test est faible (4,14). L'utilisation combinée de techniques qPCR sur prélèvements non invasifs couplés au dosage des bêta-D-glucane semble être une approche diagnostique prometteuse (15). Il faut néanmoins noter que le bêta-D-glucane se positive dans de nombreuses autres infections fongiques invasives (*Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*...). De ce fait, dans les zones géographiques où la prévalence de l'histoplasmosse disséminée est élevée et celle de la pneumocystose plus faible (Guyane française notamment), la probabilité pré-test du diagnostic est moins élevée, ce qui peut impacter la performance du test (16). De même, de nombreuses situations cliniques s'accompagnent de faux-positifs (élévation du bêta-D-glucane d'origine non-fongique) (antibiothérapie large spectre, perfusion d'immunoglobulines intraveineuses, dialyse, bactériémies (17,18)). L'interprétation de résultats de bêta-D-glucane chez les patients hospitalisés en soins intensifs doit donc être réalisée avec précaution.

1.2. Quel est le traitement curatif de la pneumocystose ?

1.2.1. Quel est le traitement de première ligne ?

Le traitement de référence est l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole, 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j) dans les formes sévères (définies par l'admission en unité de soins intensifs), et par voie orale dans les formes légères à modérées (sans dépasser 6 cps à 160/800 mg/j) (19).

La prescription préventive d'acide folinique n'est pas nécessaire en cas de traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole (20). Celle-ci a par ailleurs été associée à un surrisque d'échec thérapeutique et de mortalité par rapport au placebo dans une étude portant sur 92 sujets recevant un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole pour une pneumocystose (21). Une surveillance périodique des paramètres hématologiques est néanmoins recommandée chez les sujets à risque d'hématotoxicité (sujets âgés, sujets dénutris, carence préexistante en folate). En cas d'hématotoxicité avérée, la posologie d'acide folinique recommandée est de 5 mg/j (20).

Le relais de la voie intraveineuse vers la voie orale peut être rapide, dès 48 h, compte tenu de la bonne biodisponibilité orale du cotrimoxazole. La durée du traitement curatif est de 21 jours, mais cette durée n'a pas fait l'objet d'une réévaluation récente (22).

L'ajout de caspofungine intraveineuse (dose de charge 70 mg, puis 50 mg/j, [hors AMM]) à l'association de triméthoprime/sulfaméthoxazole a été proposé en traitement de première ligne dans les formes sévères dans des études observationnelles, mais le bénéfice sur une amélioration du pronostic n'a pas été formellement démontré à ce jour (23,24).

Il est recommandé de débiter le traitement ARV dans les deux semaines suivant le début du traitement de la pneumocystose. (Voir chapitre « *Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH* »).

1.2.2. Quel schéma de corticothérapie en cas d'hypoxémie ?

L'adjonction rapide d'une corticothérapie (au plus tard 72 h après l'initiation du traitement curatif) est recommandée lorsqu'il existe une hypoxémie au repos ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg en air ambiant) ou, par extension, une désaturation objectivée et jugée significative à l'effort (25,26). Dans une méta-analyse portant sur 489 PVVIH pris en charge pour une pneumocystose et présentant une hypoxémie, la corticothérapie était associée à une amélioration significative de la mortalité à 1 mois et à 3 mois (risque relatif de 0,56 [0,32-0,98] à 1 mois et 0,59 [0,41-0,85] à 3 mois) (27). L'origine de l'effet bénéfique des

corticoïdes dans ce contexte pourrait provenir d'une diminution de la réaction inflammatoire secondaire à la lyse de *Pneumocystis* dans les 3 premiers jours du traitement (25,26). Le schéma de corticothérapie habituellement proposé n'a pas évolué depuis les premières recommandations de 1990 (19,25). Le schéma usuel d'administration de prednisone orale est : 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. Si la voie intraveineuse est nécessaire, on recourt à la méthylprednisolone à une posologie initiale de 75% de la posologie orale (25). Une attention particulière devra être portée sur le risque de réactivation d'une infection à CMV sous corticothérapie. (Voir question 6.)

1.2.3. Quel traitement en cas de contre-indication ou d'intolérance au cotrimoxazole ?

On essaye toujours de privilégier l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole en particulier dans les formes sévères. En cas de contre-indication formelle ou d'intolérance au triméthoprime/sulfaméthoxazole, les alternatives comprennent (4,19,28):

– **Pour les formes sévères :**

- La pentamidine intraveineuse (3-4 mg/kg/j) (29,30).
- L'association de caspofungine (70 mg dose de charge puis 50 mg/j, [hors AMM]) et d'atovaquone en suspension buvable (750 mg x2/j, accompagné d'un repas riche en graisse), bien que cette association n'ait pas spécifiquement été évaluée (31,32).
- L'association clindamycine (600-900 mg/8h) et primaquine (30 mg/j, per os) est parfois proposée (à condition de pouvoir prendre un comprimé per os). Bien que n'ayant jamais fait l'objet d'un essai comparatif par rapport au cotrimoxazole dans la pneumocystose sévère, l'association clindamycine-primaquine était associée dans une étude observationnelle rétrospective portant sur 1188 patients à un taux de mortalité moindre que la pentamidine lorsque donné en première ligne ou en deuxième ligne de traitement (33).

– **Pour les formes légères à modérées :**

- L'atovaquone en suspension buvable (750 mg 2x/j, accompagné d'un repas riche en graisse (34,35). L'atovaquone est l'alternative habituellement privilégiée pour les formes légères à modérées en cas d'allergie au cotrimoxazole ou en relais du cotrimoxazole en cas d'effets indésirables (19), bien que l'efficacité de celui-ci n'ait été évaluée que dans un seul essai comparativement au cotrimoxazole (à une posologie de 750mg 3x/j au lieu de 2x/j (34)).
- L'association triméthoprime (5 mg/kg/j) et dapsone (100 mg/j) (36,37). Cette association devrait néanmoins être évitée chez les sujets ayant un antécédent d'allergie grave au cotrimoxazole, en raison du risque de réaction croisée (38).
- L'association clindamycine (600-900 mg/8h, per os ou intraveineux) et de primaquine (30 mg/j, per os) (39,40).

Le traitement curatif par aérosol quotidien de pentamidine est en revanche associé à un risque plus important de rechute que le cotrimoxazole (41), et ne peut pas être recommandé.

1.2.4. Que faire en cas d'échec ?

L'échec du traitement de première ligne ne doit s'envisager qu'à partir de 8 jours de traitement. En effet, une aggravation respiratoire transitoire peut être observée dans les jours suivants l'instauration du traitement. L'absence d'amélioration sur le plan respiratoire peut être la conséquence d'une infection opportuniste associée, d'une réaction inflammatoire persistante, d'une évolution fibrosante ou exceptionnellement d'une souche non sensible au cotrimoxazole. Selon l'évolution des paramètres

cliniques et d'imagerie, une ré-augmentation de la corticothérapie, un changement de traitement ou le traitement d'une infection opportuniste concomitante sont à discuter (19).

Dans une méta-analyse portant sur 468 épisodes de pneumocystoses en échec de première ligne, le taux de réponse était similaire chez les patients recevant en deuxième ligne du cotrimoxazole (68%) et l'association clindamycine-primaquine (73%), mais significativement moins élevé chez les patients recevant de la pentamidine intraveineuse (44%) (42). Chez les patients en situation d'échec sous d'autre traitement que le cotrimoxazole, celui-ci devrait être utilisé en traitement de deuxième ligne (33,42). La caspofungine a été utilisée avec succès dans un nombre encore limité de cas, mais pourrait être une alternative intéressante en cas d'échec ou d'intolérance du cotrimoxazole, du fait de la possibilité de traitement intraveineux. Compte tenu de son activité restreinte aux asques de *P. jirovecii*, son utilisation en association est à préférer (31,32).

1.2.5. Quelles sont les précautions d'isolement ?

Les modes de transmission de *P. jirovecii* ne sont qu'incomplètement compris (43). La description de cas groupés de pneumocystose au sein d'unités de patients immunodéprimés fait suspecter la possibilité d'une transmission interhumaine (44–47). Les descriptions d'isolement d'acides nucléiques de *P. jirovecii* dans les chambres d'hospitalisation de patients infectés et dans certains dispositifs de ventilation sont par ailleurs nombreuses (48,49). L'identification d'une seule souche en biologie moléculaire au sein de chaque cluster de cas, et la notion de contacts entre sujets infectés semblent confirmer l'hypothèse d'une transmission interhumaine (50–52). Le mode de transmission, à savoir « gouttelettes » ou « air », reste débattu (53).

Devant un tableau d'infection respiratoire basse chez une PVVIH, des précautions « air » doivent être appliquées compte tenu de l'incidence élevée de la tuberculose dans cette population. Une fois le diagnostic de pneumocystose établi, il faut éviter le partage de locaux avec un sujet immunodéprimé à risque. De ce fait, l'hospitalisation en chambre seule est à privilégier quand cela est possible. Pour le patient, le port du masque chirurgical est nécessaire lors des déplacements au sein de l'hôpital afin de limiter le risque de transmission à d'autres sujets immunodéprimés [27,28]. Pour les soignants, les précautions standard s'appliquent à l'entrée en chambre avec notamment des précautions d'hygiène respiratoire en cas de toux (port du masque et hygiène des mains). En cas d'apparition de cas groupés de pneumocystoses au sein d'une unité, un renforcement de la stratégie de chimioprophylaxie pour les sujets immunodéprimés est également à envisager [28], ainsi que la mise en place de précautions de type « gouttelettes ».

1.2.6. Quelle prophylaxie secondaire pour la pneumocystose ?

La prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire repose sur le cotrimoxazole (400/80 mg/j per os, ou 800/160 mg 3x/sem per os). Les alternatives sont l'atovaquone (1500 mg en une prise par jour avec un repas riche en graisse, [hors AMM]), la dapsonne (100 mg/j, per os), ou l'association dapsonne (100-200 mg 1x/sem) et pyriméthamine 75 mg 1x/sem, ou enfin un aérosol mensuel de pentamidine (300 mg avec nébuliseur adapté). La dapsonne seule et l'aérosol de pentamidine n'ont aucune activité contre *Toxoplasma gondii* et sont donc réservés aux patients séronégatifs pour la toxoplasmose (19,28). Dans une analyse ancillaire de l'étude COHERE, il a été montré que chez les patients ayant un taux de CD4 >100/μL et une charge virale indétectable depuis au moins 3 mois, l'incidence des rechutes de pneumocystose après un traitement curatif n'était pas significativement différente chez les sujets ne recevant aucune prophylaxie secondaire (3,9 (2,0-58) par 1000 personnes-années) par rapport aux sujets sous prophylaxie (1,9 (0,1-3,7) par 1000 personnes-années) (54). Il est donc légitime

d'arrêter la prophylaxie secondaire lorsque le taux de CD4 dépasse 100/ μ L et la charge virale est indétectable de façon soutenue (>6mois) (28).

Tableau 1 : Recommandations thérapeutiques de la pneumocystose

	Traitement d'attaque	Prophylaxie secondaire
Durée	21 jours	Jusqu'à CD4 >100/ μ 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 + dapsonsone 100 mg/j	dapsonsone 100-200 mg 1x/sem + pyriméthamine 75 mg 1x/sem Uniquement si séronégatif pour la toxoplasmose : – dapsonsone 100 mg/j – aérosol mensuel de pentamidine : 300 mg (avec nébuliseur adapté)

Propositions de recommandations

Le diagnostic de pneumocystose repose classiquement sur la mise en évidence d'asques ou de formes trophiques de *Pneumocystis jiroveci* sur des prélèvements respiratoires (lavage broncho-alvéolaire [LBA] ou expectoration induite). Les bonnes performances de la PCR sur les prélèvements respiratoires (LBA ou expectoration induite) en font une méthode diagnostique largement utilisée qu'il est possible de combiner au dosage du β -D-glucane plasmatique. (AE)

Le traitement curatif de référence est l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole, 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse dans les formes sévères, (Grade A) et par voie orale dans les formes légères à modérées. (Grade B). Le relais de la voie intraveineuse vers la voie orale peut être rapide, dès 48h, compte tenu de la bonne biodisponibilité orale du cotrimoxazole. (AE)

Une corticothérapie doit être associée au plus tard à 72 h de l'initiation du traitement en cas d'hypoxémie (PaO₂ \leq 70 mmHg en air ambiant), (Grade A) ou de désaturation à l'effort objectivée et jugée significative. (AE) Dans ce cas, le schéma usuel d'administration de prednisone orale est de 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. (Grade C)

Il est recommandé de débiter les antirétroviraux (ARV) dans les deux semaines suivant le début du traitement de la pneumocystose. (Grade A)

En cas d'effets indésirables non sévères liés au cotrimoxazole, il faut essayer de privilégier la poursuite du traitement quand cela est possible. En cas de contre-indication ou d'intolérance au cotrimoxazole, les principales alternatives proposées sont :

- atovaquone en suspension buvable 750 mg x2/j en cas de forme légère à modérée (Grade B)
- pentamidine en IV 3-4 mg/kg/j en cas de forme sévère (Grade B)
- en cas de forme sévère, une association par atovaquone et caspofungine [hors AMM] est envisageable (Grade C)

La durée de traitement est de 21 jours. (Grade C)

L'échec du traitement de 1^{re} ligne ne doit s'envisager qu'à partir de 8 jours de traitement bien conduit et doit faire avant tout rechercher une autre infection opportuniste.

La prophylaxie secondaire repose sur l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (400/80 mg/j, ou 800/160 mg x3/sem PO), (Grade A) à poursuivre jusqu'à l'obtention de CD4 >100/μL et une charge virale (CV) indétectable >6 mois sous ARV. (Grade A)

L'alternative principale est l'atovaquone [hors AMM]. (Grade B)

2. Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une toxoplasmose cérébrale chez les PVVIH ?

2.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la toxoplasmose ?

Le diagnostic de toxoplasmose cérébrale est à évoquer devant tout signe neurologique chez les PVVIH ayant un taux de CD4 <200/μL, a fortiori s'ils ne reçoivent pas de prophylaxie efficace et régulière (55–57). La suspicion sera confortée par la documentation d'images abcédées intra-cérébrales à l'imagerie, au mieux à l'IRM. La quasi-totalité des PVVIH pris en charge pour une toxoplasmose cérébrale ayant des IgG sériques anti-*Toxoplasma*, leur absence rend le diagnostic peu probable (seuls 3-6% des cas de toxoplasmose auraient une sérologie négative (58–60)).

Quand elle est possible, la ponction lombaire permet la réalisation d'une PCR *Toxoplasma* sur le liquide cébrospinal (LCS). Bien que la sensibilité de cet examen soit limitée (de l'ordre de 50% dans les séries historiques (61–64), et de 70-80% dans les séries plus récentes utilisant d'autres cibles d'amplification (65–67)), sa spécificité élevée (96-100%) et sa valeur prédictive positive de 100% en font un examen de confirmation important (66,68). En cas d'impossibilité de réaliser la ponction lombaire, et aussi en complément de la PCR sur LCS, la PCR sur sang périphérique est également très spécifique, mais elle aussi peu sensible (~25% (68–71)).

Enfin, en l'absence de confirmation diagnostique et de réponse à un test thérapeutique de 15 jours, la biopsie stéréotaxique peut être envisagée à la recherche de diagnostics différentiels, lymphome cérébral primitif en tête. Deux méta-analyses récentes, portant sur des PVVIH présentant une/des lésions intracérébrales, ont montré que la biopsie stéréotaxique permettait un diagnostic de certitude dans 92,2-97,5% des cas, avec un profil de sécurité favorable (risque de complication et de décès de 5,1-5,7% et 0,7-0,9%, respectivement) (72,73).

2.2. Quel est le traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale ?

2.2.1. Quel est le traitement de première ligne ?

Deux associations sont possibles pour le traitement curatif (4,19,28) :

- triméthoprime (15 mg/kg/j) et sulfaméthoxazole (75 mg/kg/j) en 3 administrations per os ou intraveineuses par jour (cotrimoxazole, sans dépasser 12 ampoules/j par voie IV). À noter que des posologies moindres (triméthoprime 10 mg/kg/j et sulfaméthoxazole 50 mg/kg/j) ont été évaluées dans les essais thérapeutiques et sont proposées dans certaines recommandations (4,28,74).
- pyriméthamine (per os, dose de charge de 100 mg le 1^{er} jour, puis 50 mg/j les jours suivants, associé à 25 mg d'acide folinique 3x/sem) et de sulfadiazine (per os, 100 mg/kg/j avec un

maximum de 6 g/j, réparti en 4 prises, associés à une alcalinisation des urines (eau de Vichy), en prévention des lithiases urinaires).

Les données scientifiques disponibles comparant ces deux alternatives sont peu nombreuses et de niveau de preuve faible. L'association pyriméthamine/sulfadiazine représente le traitement historique (75), et est positionné en première ligne dans certaines recommandations internationales (4,28). Ce traitement est néanmoins associé à un risque élevé d'effets indésirables (76), notamment cutanés (77). Dans une méta-analyse incluant 687 patients recevant pyriméthamine/sulfadiazine ou pyriméthamine/clindamycine pour une toxoplasmose cérébrale, 10,6 à 18,9% des sujets se sont vus modifier ou arrêter le traitement en raison d'effets indésirables (78). Dans une étude randomisée de petite taille (77 patients) comparant pyriméthamine/sulfadiazine et triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole était associée à un risque moins élevé d'éruptions cutanées (0/40 vs 6/37) (79), mais avec pour les deux associations une durée de traitement d'attaque courte (30 jours au lieu de 6 semaines). Dans une méta-analyse incluant notamment 5 essais randomisés comparant pyriméthamine/sulfadiazine et triméthoprime/sulfaméthoxazole, les auteurs n'ont trouvé aucune différence significative quant aux taux de réponse clinique ou radiologique, ni sur la fréquences d'effets secondaires (74). Étant donné le meilleur profil de tolérance de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et la plus grande expérience clinique de son utilisation dans cette indication, cette association est désormais recommandée en première intention. Elle possède de plus une présentation injectable, plus facile d'utilisation chez les patients présentant des troubles de vigilance.

2.2.2. Quelles alternatives en cas d'intolérance ?

En cas d'allergie aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (per os ou intraveineux, 4 prises par jour de 600 mg), associée à la pyriméthamine (100 mg à J1 puis 50 mg/j). Il est important de noter néanmoins que cette association n'est pas efficace sur *Pneumocystis* et nécessite l'ajout d'un traitement prophylactique anti-*Pneumocystis* pendant toute la durée du traitement.

D'autres régimes thérapeutiques ont été proposés (4,19,28), avec comme réserve qu'ils n'ont pas été évalués comparativement aux traitements de première intention. Il s'agit essentiellement de l'association d'atovaquone (1500 mg x 2/j) et de pyriméthamine (100 mg à J1, puis 50 mg/j) ou de sulfadiazine (100 mg/kg/j) (80), voire l'atovaquone seul en cas d'intolérance à toutes les autres molécules (81). Il est important de souligner l'importante variabilité inter-individuelle dans l'absorption digestive de l'atovaquone, qui nécessite d'être donné au cours d'un repas riche en graisse (82). Dans les rares études évaluant l'impact des taux sériques d'atovaquone sur l'évolution (il n'existe pas de dosage de l'atovaquone disponible en pratique courante), ceux-ci étaient fortement corrélés à l'efficacité clinique (83). Dans les exceptionnels cas d'intolérance à toutes les molécules citées ci-dessus, d'autres options thérapeutiques telles que l'association azithromycine et pyriméthamine, azithromycine et clindamycine, clarithromycine et minocycline, ou doxycycline et pyriméthamine pourraient être utilisées, mais leur efficacité n'a été évaluée que sur des petites séries de cas ou des cas isolés (84–87).

2.2.3. Quelle durée de traitement curatif et modalités de suivi en imagerie ?

La durée du traitement d'attaque est de 6 semaines, sous réserve d'une amélioration clinique et radiologique (4,19,28). On peut être amené à prolonger le traitement en cas de non amélioration. Les données concernant l'évolution attendue sous traitement de la toxoplasmose cérébrale citées dans les recommandations les plus récentes proviennent essentiellement des premières études Nord-Américaines et Européennes, avec des schémas thérapeutiques ne correspondant pas strictement aux protocoles actuels (75,88). On y décrit néanmoins une amélioration neurologique clinique après une

médiane de 5 jours après le début du traitement, et 90% de répondants dans les 2 premières semaines (88). L'amélioration radiologique est plus lente, avec comme objectif du traitement une diminution de taille de(s) lésion(s), une diminution ou disparition du rehaussement des lésions par le produit de contraste, et une diminution de l'œdème péri-lésionnel (4). À terme, persisteront des lésions calcifiées.

En cas d'aggravation ou de non amélioration clinique après 15 jours de traitement, une nouvelle imagerie cérébrale doit être réalisée pour envisager une biopsie stéréotaxique à la recherche de diagnostic alternatif (4). Une réévaluation de l'imagerie à 4-6 semaines peut également servir d'imagerie de référence en cas de suspicion d'échec tardif ou de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS). Elle reposera alors au mieux sur l'IRM.

2.2.4. Quelles sont les mesures adjuvantes ?

La corticothérapie adjuvante n'est pas recommandée et n'est en règle administrée qu'en cas d'effet de masse menaçant (19,89). Celle-ci peut en effet rendre non contributive une biopsie cérébrale en cas d'échec du traitement d'épreuve anti-toxoplasmique avec suspicion de lymphome cérébral. Dans une étude rétrospective portant sur 100 patients pris en charge en service de soins intensifs, 36 ont reçu de la dexaméthasone (dose médiane ; 75 mg d'équivalent prednisone) en raison d'un œdème cérébral (90). Cette corticothérapie n'était pas significativement associée à un meilleur pronostic neurologique à 3 mois.

En cas de traitement par pyriméthamine/sulfadiazine, il est nécessaire d'associer une supplémentation en acide folinique (25 mg/j, 3 x/sem), en prévention de l'hématotoxicité cumulée de cette association (~35% d'hématotoxicité, avec majoritairement une thrombopénie et une leucopénie). La prescription préventive d'acide folinique n'est en revanche pas nécessaire en cas de traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole. Une surveillance périodique des paramètres hématologiques est néanmoins recommandée chez les sujets à risque d'hématotoxicité (sujet âgé, sujet dénutri, carence préexistante en folate). En cas d'hématotoxicité avérée, la dose d'acide folinique recommandée est de 5mg/j (20).

De même, la prescription d'anticonvulsivants doit être réservée aux patients présentant une comitialité actuelle, auquel cas ils sont à poursuivre au minimum pendant les 6 semaines du traitement d'attaque (4,19). Il est préférable de solliciter un avis spécialisé en neurologie avant d'arrêter le traitement anti-convulsivant. Les crises comitiales chez les patients sans antécédent d'épilepsie sont de bon pronostic, et n'évoluent généralement pas vers de l'épilepsie réfractaire (90,91).

Il est recommandé de débiter le traitement ARV dans les deux semaines suivant le début du traitement de la toxoplasmose (Voir chapitre « *Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH* »).

2.3. Quelle prophylaxie secondaire pour la toxoplasmose cérébrale ?

La prophylaxie secondaire de la toxoplasmose repose sur la poursuite de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (160/800 mg 1 cp/j) et ce jusqu'à la reconstitution immunitaire (taux de CD4 >200/μL et charge virale négative pendant 6 mois) (4,19,28).

L'alternative est l'association pyriméthamine (25 mg/j, avec 25 mg 3x/sem d'acide folinique), et sulfadiazine (50 mg/kg/j). Ce traitement était associé dans une méta-analyse récente à des taux de rechutes de 19,2% pour les études réalisées avant 1996, et 11,1% pour les études réalisées à partir de 1996 (92). Il faut néanmoins noter une hétérogénéité importante dans les études incluses pour les posologies de pyriméthamine (de 25 à 100 mg/j) et de sulfadiazine (de 2 à 6 g/j, en 4 x/j). Bien que n'ayant pas

été spécifiquement évaluée, l'administration de sulfadiazine 2x/j aurait par ailleurs un profil pharmacocinétique similaire à celui de 4x/j et pourrait favoriser la compliance au traitement (93).

En cas d'allergie aux sulfamides, il peut être proposé l'association pyriméthamine (25-50 mg/j, associé à 25 mg 3x/sem d'acide folinique), et clindamycine (600 mg x 2-3/j). Dans ce cas, il est nécessaire d'ajouter une prophylaxie de la pneumocystose. La posologie de 600 mg x 2/j pourrait néanmoins être associée à un risque plus important de rechutes (38% pour pyriméthamine/clindamycine vs 20,5% pour pyriméthamine/sulfadiazine dans un essai randomisé portant sur 299 sujets (76)). L'atovaquone (750mg x 2/j) associé à la pyriméthamine (25 mg/j) est une alternative peu évaluée (83,94).

Tableau 2 : Recommandations thérapeutiques de la toxoplasmose cérébrale

	Traitement d'attaque	Prophylaxie secondaire
Durée	6 semaines	Jusqu'à CD4 >200/μL 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

Propositions de recommandations

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 (PL) sera réalisée en l'absence de contre-indication. La positivité de la PCR *Toxoplasma* sur le liquide cébrospinal (LCS) est un élément peu sensible mais très spécifique.

La PCR sanguine est un élément encore moins sensible mais pouvant orienter en cas de contre-indication à la PL.

Lorsque la PCR n'a pas été 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 biopsie stéréotaxique sera discutée en cas d'absence de réponse à 15 jours de traitement. (AE)

Le traitement curatif de référence est l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole, 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse ou orale. (Grade A)

En 2^e intention peut être utilisée l'association pyriméthamine (100 mg à J1 puis 50 mg/j) et sulfadiazine (100 mg/kg/j sans dépasser 6 g/j) associée à 25 mg 3x/sem d'acide folinique et à une alcalinisation des urines. (Grade A)

En cas de contre-indication ou d'intolérance aux sulfamides, les alternatives proposées sont :

- pyriméthamine (100 mg à J1 puis 50 mg/j) et clindamycine 600 mg x 4/j en ajoutant une prophylaxie de la pneumocystose. (Grade C)
- atovaquone 1500 mg x 2/j [hors AMM] et pyriméthamine (100 mg à J1 puis 50 mg/j) (alternative moins documentée). (Grade C)

La durée de traitement est de 6 semaines. (Grade A)

Il est recommandé de débiter les ARV dans les deux semaines suivant le début de traitement d'une toxoplasmose cérébrale. (Grade A)

La corticothérapie adjuvante n'est pas recommandée de façon systématique et n'est en règle administrée qu'en cas d'effet de masse menaçant. (Grade C) Celle-ci peut rendre non contributive une biopsie cérébrale en cas d'échec du traitement d'épreuve anti-toxoplasmique avec suspicion de lymphome cérébral.

Un traitement anticonvulsivant doit être associé en cas de comitialité, (Grade C) à poursuivre au minimum pendant les 6 semaines du traitement d'attaque. Il est préférable de solliciter un avis spécialisé en neurologie avant d'arrêter le traitement anticonvulsivant.

En cas d'aggravation ou de non-amélioration clinique après 15 jours de traitement, une nouvelle imagerie cérébrale doit être réalisée pour envisager une biopsie stéréotaxique à la recherche de diagnostic alternatif. (AE) Une réévaluation de l'imagerie à 4-6 semaines peut également servir d'imagerie de référence en cas de suspicion d'échec tardif ou de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS). Elle reposera alors au mieux sur l'IRM.

La prophylaxie secondaire repose sur l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (160/800 mg 1x/j PO) à poursuivre jusqu'à CD4 >200/μL et charge virale indétectable >6 mois sous ARV. (Grade B)

L'alternative principale est l'association pyriméthamine (25 mg/j, avec 25 mg 3x/sem d'acide folinique), et sulfadiazine (50 mg/kg/j). (Grade B)

En cas d'allergie aux sulfamides, il peut être proposé l'association pyriméthamine (25 mg/j, associé à 25 mg 3x/sem d'acide folinique), et clindamycine (600 mg x 2-3/j).

3. Quelles sont les modalités de la prophylaxie primaire de la pneumocystose pulmonaire et de la toxoplasmose cérébrale chez les PVVIH ?

3.1. Quelle prophylaxie primaire pour la pneumocystose pulmonaire et la toxoplasmose cérébrale ?

Le triméthoprime-sulfaméthoxazole par voie orale assure la prévention mixte de la pneumocystose et de la toxoplasmose. La prise quotidienne d'un comprimé faiblement dosé (80/400 mg) confère une efficacité comparable et une toxicité moindre que le comprimé fortement dosé (160/800 mg) pour la prévention primaire de la pneumocystose pulmonaire et est également une option pour la prévention de la toxoplasmose (95,96). L'administration discontinue tous les deux jours d'un comprimé fortement dosé (160/800 mg) est une alternative à la prise quotidienne (97).

En cas d'effet indésirable non sévère lié à la prophylaxie (fièvre, éruption cutanée), il est possible de proposer une réintroduction progressive du triméthoprime-sulfaméthoxazole selon un schéma de désensibilisation, qui permet sa réutilisation au long cours pour 70-83% des sujets (98–100).

Pour les patients qui ne peuvent pas recevoir du cotrimoxazole, d'autres traitements sont possibles (28):

- **Uniquement pour les patients séronégatifs pour la toxoplasmose :**
 - les aérosols mensuels de pentamidine (300 mg, dans 6 mL d'eau stérile) (101), en respectant les consignes du Résumé des Caractéristiques du Produit pour cette indication : utilisation d'un nébuliseur Respigard II ou équivalent, aérosolisation et inhalation de la totalité de la pentamidine par l'intermédiaire d'une pièce buccale, habituellement pendant 15-30 min. L'effet indésirable le plus fréquent est la survenue de bronchospasme justifiant une surveillance et parfois l'administration de Béta2-mimétiques de courte durée d'action avant ou pendant la nébulisation. Bien que non évalué dans cette indication, la réalisation d'aérosols de pentamidine à domicile chez certains patients sélectionnés et ayant bien toléré ces nébulisations pourrait en faciliter l'acceptabilité.
- **Pour les patients séropositifs pour la toxoplasmose :**
 - L'atovaquone en suspension buvable (750 mg x2/j ou 1500 mg x1/j) accompagné d'un repas (97,102).
 - L'association de dapsons (200 mg, 1x/sem) et de pyriméthamine (75 mg, 1x/sem) peut être également proposée (103,104).

3.2. Quand arrêter et reprendre la prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose ?

La prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose est indiquée pour toutes les PVVIH avec des CD4 <200/μL (105), ou un pourcentage de CD4 <15%, même si les CD4 sont >200/μL (106). En cas de situation d'immunodépression concomitante (par ex. chimiothérapie, corticothérapie systémique >20 mg/j d'équivalent prednisone pendant >2 sem, traitement immunosuppresseur ou thérapie ciblée associée à un risque accru de pneumocystose, comme le rituximab (107), la décision d'instaurer ou de reprendre une prophylaxie primaire est à discuter au cas par cas (28).

Si les recommandations ont longtemps été de maintenir la prophylaxie primaire tant que les CD4 sont <200/μL, les données de l'étude COHERE indiquent que le risque de pneumocystose ou de toxoplasmose est faible chez les sujets ayant des CD4 100-200/μL et qui sont indétectables depuis 3 mois sous ARV, et la prophylaxie primaire peut donc être interrompue sous ces conditions (108,109). Il a été récemment suggéré, sur la base de modélisations reprenant les données de l'étude COHERE, que l'arrêt de la prophylaxie pouvait également être envisagé dès lors que la charge virale était indétectable et ce quel que soit les taux de CD4 (110), mais cette approche n'est actuellement pas recommandée (4,28).

Tableau 3 : 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*	Systématique 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 >20 mg/j d'équivalent prednisone pendant >2 sem, traitement immunosuppresseur ou thérapie ciblée associée à un risque accru de pneumocystose, comme le rituximab

Propositions de recommandations

La prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose est indiquée pour les PVVIH avec des CD4 <200/μL, ou un pourcentage de CD4 <15%, même si les CD4 sont ≥200/μL. (Grade A)

En cas de situation d'immunodépression concomitante (par ex. chimiothérapie, corticothérapie systémique ≥20 mg/j d'équivalent prednisone pendant ≥2 semaines, traitement immunosuppresseur ou thérapie ciblée associée à un risque accru de pneumocystose), la décision d'instaurer ou de reprendre une prophylaxie primaire est à discuter au cas par cas. (AE)

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. (Grade A)

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, (Grade A) ou sur les aérosols mensuels de pentamidine. (Grade A)

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

La prophylaxie primaire peut être arrêtée quand les CD4 sont $>100/\mu\text{L}$ et que la charge virale est indétectable depuis >3 mois sous ARV. (Grade A)

4. Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une cryptococcose chez les PVVIH ?

4.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la cryptococcose ?

4.1.1. Quel bilan diagnostique ?

La cryptococcose est avec la tuberculose neuroméningée l'une des principales causes de méningite chez les PVVIH (111,112). Celle-ci survient dans la grande majorité des cas chez des sujets ayant des CD4 <100/μL. Chez les PVVIH, la cryptococcose neuroméningée est d'apparition généralement subaiguë, et les symptômes habituels de méningite (raideur de nuque, photophonophobie, vomissements) sont parfois absents au diagnostic (113,114). Des présentations plus aiguës sont possibles, comprenant une diplopie par atteinte de la paire crânienne VI, ou une baisse d'acuité visuelle et des troubles de la conscience secondaires à l'augmentation de la pression intracrânienne (115). Les formes disséminées de cryptococcose sont fréquentes chez les PVVIH, ce qui implique la réalisation systématique d'un bilan d'extension comprenant une hémoculture, une ponction lombaire, une culture d'urine (chez l'homme), un scanner thoracique, et une IRM cérébrale en cas de forme neuroméningée. Les formes localisées pulmonaires, ganglionnaires, osseuses, et cutanées sont en revanche nettement plus rares chez les PVVIH (<10% des cas (116,117)). En cas de méningite, l'analyse du LCS montre généralement une pléiocytose lymphocytaire, une hyperprotéinorachie, et une hypoglycorachie modérées (114), mais elle peut également être normale dans jusqu'à ¼ des cas (113). Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée repose sur les résultats de la culture et/ou sur la détection de l'antigène cryptococcique (CrAg) dans le LCS (sensibilité de 98,8% [96,2–99,6] et spécificité de 99,3% [96,7–99,8]) (118,119). Le test à l'encre de Chine est associé à une sensibilité inférieure à celle de la détection du CrAg sur le LCS (120,121), et n'est plus réalisé en routine. Les hémocultures fongiques sont positives dans jusqu'à 50% des cas de méningite à cryptococque chez les PVVIH (4). La mesure de la pression intracrânienne lors de la ponction lombaire en position allongée si possible à l'aide d'un manomètre, sinon à l'aide d'une tubulure de perfusion est une étape fondamentale dans la prise en charge thérapeutique de la cryptococcose (122), ce qui implique de répéter la ponction lombaire de façon précoce si la pression n'a pas été prise lors du diagnostic. La ponction lombaire sera de toute façon répétée à S1 et S2, voire plus fréquemment en cas d'hyperpression intracérébrale.

Le dépistage du CrAg dans le sang périphérique est un test très sensible et spécifique (sensibilité et spécificité de l'ordre de 99,7% [97,4–100] et 94,1% [88,3–98,1], respectivement) dans le diagnostic de la méningite à cryptococcose chez les PVVIH ayant un tableau clinique compatible (119), avec des performances similaires à celles du CrAg sur LCS (123). Dans les rares cas où la ponction lombaire est contre-indiquée, la positivité du CrAg sur sang périphérique en présence de symptômes neuroméningés suffit à poser le diagnostic présomptif de cryptococcose neuroméningée (124). La positivité du CrAg (sur sang et sur LCS) peut cependant persister plusieurs mois après un traitement bien conduit, ce qui implique des précautions d'interprétation en cas de suspicion de rechute de cryptococcose. Parmi les techniques disponibles, la technique Lateral Flow Assay (LFA) est maintenant la plus largement utilisée (CrAg LFA, IMMY, USA, ou CryptoPS, Biosynex, France). Le test CrAg LFA serait associé à une meilleure sensibilité que le test CryptoPS (125). Des cas de résultats faux-positifs ont été décrits

avec le test CryptoPS (126,127). En cas de suspicion de résultat faux-positif, il est préférable de contrôler le résultat sur un autre test (CrAg LFA si CryptoPS initialement, et inversement).

L'intérêt de la PCR multiplex dans le cadre d'un panel d'étiologies de méningoencéphalite sur le LCS est limité pour le diagnostic de cryptococcose neuro-méningée, en raison du risque de résultats faux-négatifs (128,129).

4.1.2. Quelle est la place du dépistage de l'antigénémie cryptococcique chez les PVVIH asymptomatiques ?

La positivité du CrAg sérique chez les PVVIH peut précéder de plusieurs semaines la survenue de symptômes de méningite à cryptocoque (130), et il a été montré que jusqu'à 1/3 de sujets asymptomatiques avec un CrAg sérique positif avaient une méningite à la ponction lombaire (131,132). L'efficacité des stratégies de dépistage systématique du CrAg sérique chez toute PVVIH avec des CD4 <100/μL, et d'un traitement préemptif en cas de positivité pour prévenir la survenue d'une méningite, a été largement démontrée en Afrique Subsaharienne (119). En Europe et aux USA, de telles stratégies n'ont à ce jour pas été évaluées, mais la prévalence de l'antigénémie cryptococcique chez les PVVIH asymptomatiques ayant des CD4 <100/μL a été estimée à 2,9-7,5% (133,134). Le titre de positivité du CrAg serait un marqueur prédictif de la présence concomitante d'une méningite, avec une sensibilité et une spécificité de 88,2 et 82,1%, respectivement, à partir d'un seuil de positivité de 1:160 ou plus (technique LFA) (132). Pour ces raisons, le CrAg sérique doit être réalisé chez toute PVVIH avec des CD4 <100/μL au diagnostic de l'infection VIH, y compris en l'absence de symptômes. De même, la positivité du CrAg doit mener à la réalisation d'une ponction lombaire, même en l'absence de signes cliniques de méningite (118). Malgré l'absence de données de prévalence, le dépistage systématique du CrAg peut également être discuté chez des sujets ayant des CD4 100-200/μL, en raison d'une balance bénéfice-risque favorable (124).

4.2. Quelles sont les modalités de prise en charge de la cryptococcose ?

4.2.1. Quelles sont les modalités du traitement curatif de la cryptococcose neuroméningée ?

Le traitement curatif de la cryptococcose neuroméningée se déroule en trois phases : une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase d'entretien.

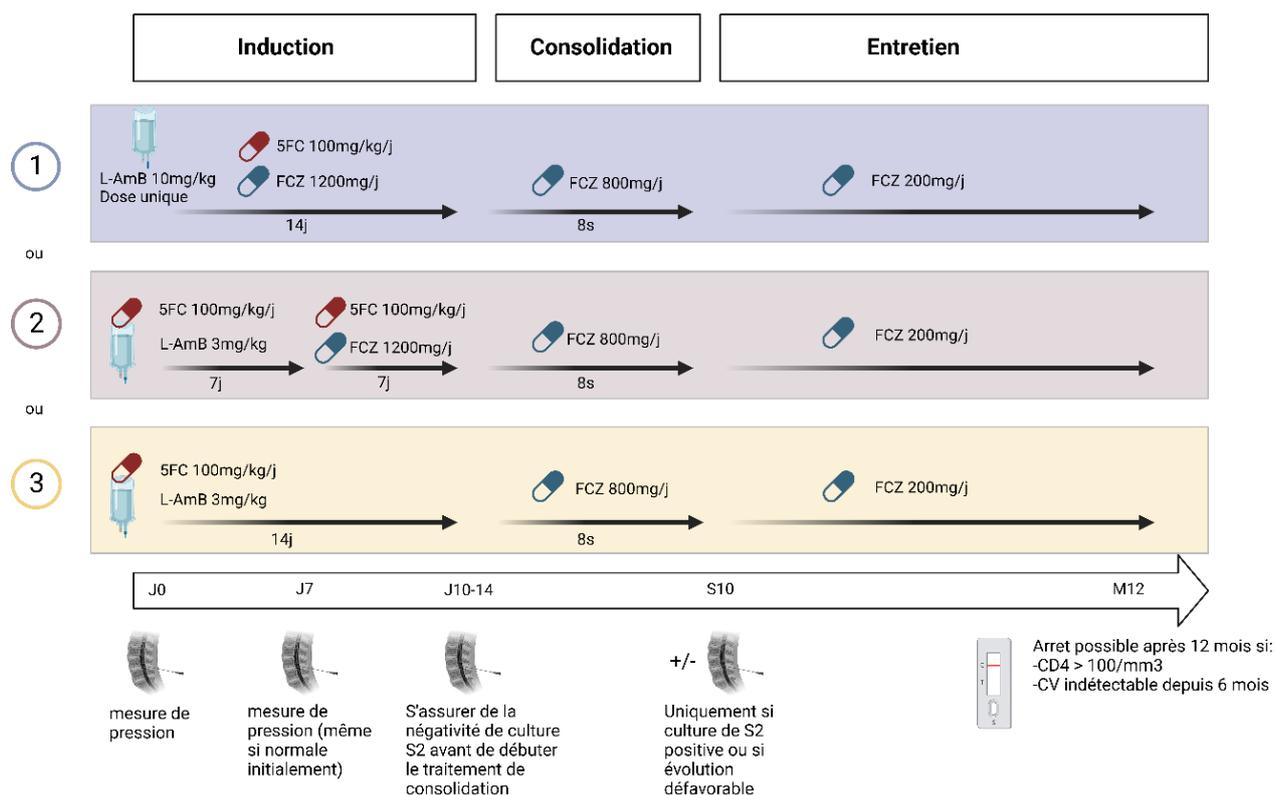


Figure 2. Recommandations thérapeutiques pour la cryptococcose neuroméningée chez les PVVIH.

5FC, flucytosine ; CrAg, antigène cryptococcique ; FCZ, fluconazole ; L-AmB, amphotéricine B liposomale (créé avec Biorender.com)

Traitement d'induction

Le traitement d'induction repose sur une association d'amphotéricine B liposomale et de flucytosine (19,28). Il est nécessaire d'adapter la dose de flucytosine à la fonction rénale, auquel cas il est recommandé de réaliser des dosages médicamenteux (mesures des concentrations pic) (4,19).

Il existe plusieurs schémas thérapeutiques d'induction possibles :

- L'association d'amphotéricine B liposomale (IV, 3 mg/kg/j) et de flucytosine (PO, 100 mg/kg/j en 4 prises journalières) pour une durée de 14 jours. Cette association est recommandée par l'IDSA et l'EACS en traitement de première intention (4,28). En cas de non-amélioration clinique après 2 semaines de traitement et si les cultures sur LCS sont toujours positives, la bithérapie d'induction peut être poursuivie jusqu'à 6 semaines (19). Ce schéma thérapeutique est basé sur les résultats de l'essai ACTG, montrant la supériorité de l'association d'amphotéricine B déoxycholate et de flucytosine à une monothérapie d'amphotéricine B déoxycholate (135), et sur une meilleure tolérance de la formulation liposomale de l'amphotéricine B par rapport à la l'amphotéricine B déoxycholate (136), mais n'a néanmoins pas été spécifiquement évalué dans un essai clinique (137).
- L'association d'amphotéricine B liposomale (IV, 3 mg/kg/j) et de flucytosine (PO, 100 mg/kg/j en 4 prises journalières) pour une durée de 7 jours, suivi de 7 jours d'une association per os de flucytosine et de fluconazole 1200 mg/j. Ce schéma, repose sur les résultats de l'essai ACTA, démontrant l'efficacité d'un traitement raccourci à 7 jours par amphotéricine B deoxycholate et flucytosine puis relayé par fluconazole à 1200 mg/j par rapport au schéma de référence de 14 jours. Cet essai a par ailleurs montré l'équivalence d'une combinaison per os de flucytosine et

de fluconazole pendant 14 jours par rapport au traitement de référence (138). De ce fait, il est proposé d'associer la flucytosine au fluconazole pendant la deuxième semaine de traitement à la place de la monothérapie de fluconazole telle que recommandée par l'OMS en 2018 (118).

- Plus récemment, l'essai multicentrique AMBITION portant sur 844 sujets dans 5 pays d'Afrique Subsaharienne, a montré qu'un traitement d'induction comprenant une dose unique d'amphotéricine B liposomale (10 mg/kg), suivi de 14 jours de l'association de flucytosine (100 mg/kg/j) et de fluconazole (1200 mg/j) était non-inférieur au traitement OMS 2018 ci-dessus (139), et est maintenant le schéma thérapeutique recommandé par l'OMS en 2022 (124) et par la European Confederation of Medical Mycology (ECMM) en 2023, y compris dans les pays à hauts niveaux de ressources.

Aucun de ces deux derniers schémas thérapeutiques n'a été directement comparé au schéma comprenant 14 jours d'amphotéricine B liposomale et de flucytosine (137). Il n'existe cependant aucun argument pour soutenir que l'association de traitements évaluée dans l'essai AMBITION ne soit pas également efficace dans les pays à hauts niveaux de ressources (140). De plus, ce schéma thérapeutique serait associé à un profil de tolérance plus favorable que les autres (140,141). De ce fait, il représente une option thérapeutique de première intention.

Quelques soit le schéma thérapeutique privilégié, il sera important de contrôler la stérilité de la culture mycologique sur une ponction lombaire de contrôle à S2 avant de passer du traitement d'induction au traitement de consolidation. La ponction lombaire sera également à contrôler à J7 avec une prise de la pression intracrânienne, mais les résultats de la culture mycologique à J7 ne doivent pas influencer la durée du traitement d'induction.

Il est important de souligner que dans l'évaluation de l'efficacité du traitement d'induction, la positivité de l'examen direct sur une ponction lombaire de contrôle ne suffit pas pour définir l'échec thérapeutique, et que seuls les résultats de la culture mycologique importent. Il n'y a par ailleurs pas d'indication à réaliser un suivi de l'antigène cryptococcique au cours des phases d'induction et de consolidation, compte tenu de la positivité persistante de l'antigénémie plusieurs semaines/mois malgré un traitement efficace.

En cas de cryptococcose neuroméningée, l'introduction des ARV sera différée de 4 à 6 semaines compte tenu du risque d'IRIS sévère. (Voir chapitre 21)

Traitement de consolidation

Le traitement de consolidation repose sur le fluconazole (PO, 800 mg/j) pour une durée de 8 semaines (19,28,124). Il est recommandé de poursuivre cette posologie de 800 mg/j pendant toute la durée du traitement de consolidation (124), en raison de l'activité fongicide moindre du fluconazole à des posologies de 400 mg/j et d'un risque de rechute précoce (135,142,143). En cas de mauvaise tolérance, la dose de fluconazole peut néanmoins être diminuée à 400 mg/j, notamment si les ARV ont été débutés et si les cultures de contrôle sur LCS sont négatives (4,19). Un contrôle de la ponction lombaire à S10 est recommandé uniquement en cas de non-stérilisation de la culture mycologique lors de la ponction lombaire de S2, ou en cas d'évolution clinique défavorable.

Traitement d'entretien/prophylaxie secondaire.

Le traitement d'entretien repose sur la poursuite du fluconazole (PO, 200 mg/j) (144–146). L'arrêt de cette prophylaxie secondaire peut être discuté après au moins un an, à condition que les CD4 soient >100/μL et la charge virale indétectable depuis au moins 6 mois (147,148).

4.2.2. Quelles sont les modalités de prise en charge de l'hypertension intracrânienne associée à la cryptococcose ?

Il convient de toujours rechercher une hypertension intracrânienne objectivée par une mesure à l'aide si possible d'un manomètre ou d'une tubulure de perfusion, en position allongée, de la pression d'ouverture du LCS >25 cmH₂O. Présente dans 60% des cas où la mesure est effectuée, elle serait responsable de 90 % des décès pendant les deux premières semaines de traitement (135). La prise en charge repose alors sur les ponctions lombaires évacuatrices 2 à 3 fois par semaine, voire quotidiennes (20 à 30 mL) pour obtenir une pression <20 cmH₂O. Une seule PL soustractive peut suffire à améliorer le pronostic (122). Même en cas de pression d'ouverture normale au diagnostic, elle devra être contrôlée au moins à S1, voire plus précocement (à H48-H72) pour rechercher une hyperpression intracrânienne apparaissant de manière retardée (19). L'administration d'une corticothérapie pour réduire l'hypertension intracrânienne n'a pas démontré son efficacité en termes de réduction de la mortalité, et était associée à la survenue d'effets indésirables (149), et n'est donc pas recommandée en dehors d'une vascularite cérébrale documentée.

4.2.3. Quelles sont les modalités du traitement des autres formes, incluant l'antigénémie asymptomatique ?

Antigénémie isolée

En cas de détection du CrAg chez une PVVIH asymptomatique, et sous réserve d'un bilan diagnostic complet ne montrant pas d'argument pour une localisation identifiée de cryptococcose, le traitement repose sur le fluconazole en traitement d'induction (PO, 1200 mg/j pendant 2 semaine), suivi d'un traitement de consolidation (fluconazole 800 mg/j pendant 8 semaines supplémentaires), puis du traitement d'entretien (200 mg/j), selon les modalités citées ci-dessus (19,28,124).

Autres formes cliniques

Le traitement des formes disséminées (cryptococcémie ou atteinte d'au moins deux sites non contigus), ainsi que des formes pulmonaires sévères est le même que celui des méningites (19).

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère (après avoir exclu une atteinte méningée), le fluconazole est utilisé en première intention, à la posologie de 400 mg/j pour une durée de 6 à 12 mois.

Propositions de recommandations

La recherche de l'antigène cryptococcique sur un prélèvement sanguin périphérique 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. (AE)

Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée repose sur les résultats de la culture du LCS et/ou sur la détection de l'antigène cryptococcique (CrAg) dans le LCS, et/ou sur le test à l'encre de Chine. La positivité du CrAg sur sang périphérique en présence de symptômes neuroméningés permet également de poser un diagnostic présomptif de cryptococcose neuroméningée.

Les formes disséminées de cryptococcose sont fréquentes chez les PVVIH, ce qui nécessite la réalisation systématique d'un bilan d'extension, comprenant une hémoculture, une

ponction lombaire, une culture d'urine (chez l'homme), un scanner thoracique, et une IRM cérébrale en cas de méningite.

La mesure de la pression intracrânienne lors de la ponction lombaire est une étape fondamentale dans la prise en charge thérapeutique de la cryptococcose.

Le traitement curatif de la cryptococcose neuroméningée se déroule en trois phases : une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase d'entretien.

Pour la phase d'induction, 3 schémas thérapeutiques sont possibles :

- Une dose unique d'amphotéricine B liposomale (IV, 10mg/kg), suivie de 14 jours de l'association de flucytosine (PO, 100 mg/kg/j en 4 prises journalières) et de fluconazole (1200 mg/j). (Grade A) Ce schéma thérapeutique n'a pas spécifiquement été évalué dans les pays à hauts niveaux de ressources, mais il s'agit du schéma thérapeutique actuellement recommandé par l'OMS.
- L'association d'amphotéricine B liposomale (IV, 3 mg/kg/j) et de flucytosine (PO, 100 mg/kg/j en 4 prises journalières) pour une durée de 7 jours, (Grade A) suivie d'une association PO de flucytosine 100 mg/kg/j en 4 prises et de fluconazole (1200 mg) pendant 7 jours. (AE)
- L'association d'amphotéricine B liposomale (IV, 3 mg/kg/j) et de flucytosine (PO, 100 mg/kg/j en 4 prises journalières) pour une durée de 14 jours. (Grade A)

Le traitement de consolidation repose sur le fluconazole (PO, 800 mg/j) pour une durée de 8 semaines. (Grade A)

Le traitement d'entretien repose sur la poursuite du fluconazole (PO, 200 mg/j). L'arrêt de cette prophylaxie secondaire peut être discuté après au moins un an, à condition que les CD4 soient $>100/\mu\text{L}$ et que la charge virale soit indétectable depuis >6 mois. (Grade A)

Il est recommandé dans la majorité des cas de différer l'introduction des ARV à 4-6 semaines après le début du traitement de la cryptococcose neuroméningée. (Grade A)

En cas d'atteinte neuroméningée, une ponction lombaire de contrôle doit être systématique à S1, afin de s'assurer de l'absence d'hypertension intracrânienne survenant de façon retardée, ainsi qu'à S2 pour s'assurer de la négativité de la culture mycologique avant de débiter le traitement d'entretien. Une ponction lombaire de contrôle n'est à réaliser à S10 que si la culture était positive à S2 ou que l'évolution clinique n'est pas favorable.

Le traitement préemptif de l'antigénémie cryptococcique chez une PVVIH asymptomatique, sous réserve d'un bilan diagnostique ne montrant pas d'argument pour une localisation identifiée de cryptococcose, repose sur le fluconazole en traitement d'induction (PO, 1200 mg/j pendant 2 semaines), suivi d'un traitement de consolidation (800 mg/j pendant 8 semaines supplémentaires), puis du traitement d'entretien (200 mg/j). (Grade A)

Le traitement des formes disséminées (cryptococcémie ou atteinte d'au moins deux sites non contigus), ainsi que des formes pulmonaires sévères est le même que celui des méningites. (AE)

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère (après avoir exclu une atteinte méningée), le fluconazole est utilisé en première intention, à la posologie de 400 mg/j pour une durée de 6 à 12 mois. (AE)

5. Quelle est la prise en charge thérapeutique des infections à *Candida* spp. chez les PVVIH ?

5.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la candidose oropharyngée et œsophagienne ?

La candidose oropharyngée est l'une des manifestations opportunistes les plus fréquentes chez les PVVIH, et la candidose œsophagienne reste parmi les premiers événements classant SIDA dans l'histoire naturelle du VIH en Europe et en Amérique du Nord (150–152). Le diagnostic de la candidose oropharyngée est avant tout clinique. Celle-ci peut se manifester sous forme érythémateuse, pseudo-membraneuse (dépôts blanchâtres dont l'ablation à l'aide d'un abaisse langue est aisée), ou de chéilite. La candidose œsophagienne se manifeste généralement par une odynophagie, des brûlures rétrosternales, ou une dysphagie (153). La présence de ces symptômes associés à des lésions de candidose oropharyngée suffit à poser un diagnostic présomptif de candidose œsophagienne (28), mais la candidose œsophagienne peut également survenir en l'absence de lésions oropharyngées visibles (154,155). La réalisation d'une endoscopie digestive n'est généralement nécessaire qu'en l'absence de lésions oropharyngées (19,156), ou en l'absence d'amélioration clinique malgré un traitement antifongique (157). Elle permet dans ces cas de confirmer le diagnostic (visualisation de dépôts blanchâtres), de réaliser des prélèvements microbiologiques (par brossage de lésions ou biopsie (155,156)), et enfin d'éliminer un diagnostic différentiel, notamment un carcinome œsophagien, à fortiori en cas de coexistence de facteurs de risque (tabagisme, éthyliste chronique) (158). La réalisation de prélèvements microbiologiques pour confirmer le diagnostic et pour tester la sensibilité *in vitro* est recommandée en cas d'échec du traitement antifongique, de récurrences multiples, ou de préexposition à un traitement antifongique (159,160).

5.2. Quelles sont les modalités du traitement curatif de première intention de la candidose oropharyngée et œsophagienne ?

Candidose oropharyngée

Le traitement d'un premier épisode de candidose oropharyngée repose sur le fluconazole (PO, 200 mg en dose de charge, puis 100 mg/j) pour une durée de 7 jours, pouvant éventuellement être prolongée à 14 jours en fonction de la sévérité et de la réponse au traitement (4,19,157,161)). L'utilisation d'itraconazole en solution orale (200 mg x2/j) n'apporte pas de bénéfice par rapport au fluconazole, et serait moins bien toléré (162,163). Les formulations topiques d'antifongiques sont efficaces dans les formes peu profuses, mais sont associées à un risque plus élevé de rechute et une tolérance moindre que les traitements systémiques (164–167). Ces traitements sont donc à réserver aux rares cas d'intolérance au fluconazole. Il s'agit de l'amphotéricine B (suspension orale 1-2 g 2-'x/j) et du miconazole (un comprimé muco-adhésif à appliquer sur la gencive 1x/j) (162,167,168). La nystatine serait en revanche associée à des taux inférieurs de réponse clinique et mycologique par rapport au fluconazole (165,167).

Candidose œsophagienne

Le traitement de première intention de la candidose œsophagienne repose sur le fluconazole (PO, 400 mg en dose de charge, puis 200 mg/j, ou intraveineux en cas de troubles de déglutition) pour une durée de 14 jours, pouvant être prolongé à 21 jours en fonction de la sévérité et de la réponse thérapeutique. Les traitements topiques ne sont pas efficaces dans la candidose œsophagienne (159).

5.3. Quelles sont les modalités du traitement de la candidose oropharyngée ou œsophagienne récidivante/réfractaire ?

En cas de candidoses œsophagiennes ou oropharyngées réfractaires au traitement antifongique, il est nécessaire de réaliser un prélèvement microbiologique pour identifier l'espèce responsable et tester sa sensibilité *in vitro*, et le cas échéant de confirmer un diagnostic présomptif de candidose œsophagienne à l'endoscopie digestive. Peuvent être utilisés selon les résultats des tests de sensibilité : le posaconazole en suspension (100 mg x2/j) à administrer avec un aliment gras, le voriconazole (200 mg x2/j), l'isavuconazole (200 mg en dose de charge, puis 50 mg/j), ou une échinocandine (caspofungine, micafungine) (144,169–173). Les durées de traitement sont les mêmes que lors d'un premier épisode.

La prévention la plus efficace des rechutes est la restauration immunitaire grâce à l'instauration d'un traitement ARV. Si la prophylaxie secondaire doit rester un cas de figure exceptionnel, elle peut être néanmoins discutée en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. Le fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence (19).

Tableau 4 : 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 gencive 1x/j	Ne pas utiliser les formulations topiques
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)	

Propositions de recommandations

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 nécessaire qu'en l'absence de lésions oropharyngées associées, ou en l'absence d'amélioration clinique malgré le traitement antifongique.

La réalisation de prélèvements microbiologiques pour confirmer le diagnostic et pour tester la sensibilité *in vitro* n'est recommandée qu'en cas d'échec du traitement antifongique, de récurrences multiples, ou de préexposition à un traitement antifongique.

Le traitement d'un premier épisode de candidose oropharyngée repose sur le fluconazole (PO, 200 mg en dose de charge, puis 100 mg/j) pour une durée de 7 jours, (Grade A) pouvant éventuellement être prolongée à 14 jours en fonction de la sévérité et de la réponse au traitement. (AE)

Les formulations topiques d'antifongiques sont efficaces dans les formes peu profuses de candidose oropharyngées, mais sont associées à un risque plus élevé de rechute et une tolérance moindre que les traitements systémiques. Ces traitements sont à réserver aux formes peu profuses, en cas d'intolérance au fluconazole. (AE) Il s'agit de l'amphotéricine B (suspension orale 1-2 g 2-4 x/j) et du miconazole (un comprimé muco-adhésif à appliquer sur la gencive 1x/j). (Grade A)

Le traitement de première intention de la candidose œsophagienne repose sur le fluconazole (PO, 400 mg en dose de charge, puis 200 mg/j, ou intraveineux en cas de troubles de déglutition) pour une durée de 14 jours, (Grade A) pouvant être prolongée à 21 jours en fonction de la sévérité et de la réponse thérapeutique. (AE) Les traitements topiques ne sont pas efficaces dans la candidose œsophagienne. (Grade A)

Il est recommandé de débiter les ARV dans les deux semaines suivant le début du traitement de la candidose oropharyngée et œsophagienne. (Grade A)

En cas de candidoses œsophagienne ou oropharyngée réfractaires au traitement antifongique, il est nécessaire de réaliser un prélèvement microbiologique pour identifier l'espèce responsable et tester sa sensibilité *in vitro*, et le cas échéant de confirmer un diagnostic présumé de candidose œsophagienne à l'endoscopie digestive. Peuvent être utilisés selon les résultats des tests de sensibilité : le posaconazole en suspension (100 mg x2/j) à administrer avec un aliment gras, le voriconazole (200mg x2/j), l'isavuconazole (200mg en dose de charge, puis 50mg/j [hors AMM]), ou une échinocandine (caspofungine [hors AMM], micafungine). (Grade C) Les durées de traitement sont les mêmes que lors d'un premier épisode. (AE)

6. Quelle est la prise en charge thérapeutique et la prophylaxie secondaire d'une infection à Cytomégalovirus chez les PVVIH ?

6.1. Quelles sont les modalités du diagnostic des atteintes d'organe du cytomégalovirus ?

Chez les PVVIH, la maladie à cytomégalovirus (CMV) survient chez des patients sévèrement immunodéprimés (CD4 <100/μL, le plus souvent <50/μL). Le diagnostic de maladie à CMV repose sur l'association de symptômes évocateurs d'atteinte d'organe cible (les principales étant la rétine, le colon, l'œsophage, le système nerveux central (SNC), et les poumons), et le cas échéant sur la mise en évidence du virus au sein du tissu atteint.

Rétinite

Dans le cas de la rétinite à CMV, l'examen du fond d'œil par un ophtalmologue expérimenté et la réponse favorable au traitement antiviral permettent généralement de poser le diagnostic (28). Il est recommandé de réaliser un examen du fond d'œil à titre systématique au moment du diagnostic du VIH pour toute PVVIH ayant des IgG anti-CMV et des CD4 <100/μL, du fait de la fréquence importante de lésions asymptomatiques (19,174). Dans les rares cas de doute, la PCR CMV sur liquide vitréen ou sur humeur aqueuse permet de confirmer le diagnostic (175,176), et permet également de rechercher d'autres causes de rétinite (HSV, VZV, *Toxoplasma gondii*, syphilis). En cas de diagnostic de maladie à CMV extra-oculaire chez une PVVIH, il est recommandé de réaliser systématiquement une évaluation ophtalmologique avec fond d'œil à la recherche d'une atteinte rétinienne. La présence de celle-ci peut en effet guider une décision d'instauration d'une prophylaxie secondaire antivirale.

Atteintes digestives

Le diagnostic de colite et d'œsophagite à CMV repose sur la mise en évidence à l'endoscopie digestive d'ulcérations ou d'érosions muqueuses, associées sur l'histologie à des lésions évocatrices (inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques, nécrose) et/ou à l'identification du CMV à l'immunohistochimie ou par une détection d'ADN de CMV par PCR (177–179). La détection isolée d'ADN de CMV par PCR sur muqueuse digestive est fréquente chez des sujets asymptomatiques ayant des CD4 bas et n'est pas suffisante pour poser le diagnostic en l'absence des autres arguments (4).

Atteinte neurologique

Le diagnostic des atteintes neurologiques centrales repose sur la présence de symptômes neurologiques évocateurs, d'une imagerie compatible du SNC (atteinte périventriculaire), et la mise en évidence d'une PCR CMV positive dans le LCS (28). Contrairement aux atteintes digestives, la sensibilité et spécificité de la PCR CMV dans le LCS sont élevées (de l'ordre de 87-93% et 88-94%, respectivement (180,181)).

Pneumopathie à CMV

La mise en évidence de CMV dans un LBA résulte généralement d'une excrétion virale sans atteinte tissulaire (182–185). La pneumopathie à CMV est exceptionnelle, et survient chez des sujets ayant

des CD4 <50/μL, souvent associée à des manifestations extra-pulmonaires liées au CMV (182,186). Elle associe des signes cliniques (pneumopathie fébrile, souvent hypoxémiante), radiologiques (syndrome interstitiel diffus), et anatomopathologiques (immunohistochimie, inclusions, détection d'ADN de CMV par PCR), en l'absence d'autre agent étiologique pouvant expliquer le tableau clinique (4,186,187).

6.2. Dans quelles indications monitorer la PCR CMV et débiter un traitement préemptif ?

Il est recommandé de réaliser une PCR CMV sur sang périphérique dans le bilan diagnostique d'une maladie à CMV organique, car en cas de positivité, celle-ci sera utilisée comme biomarqueur de suivi de la réponse thérapeutique (188). La négativité de la PCR CMV sur sang périphérique n'élimine cependant pas le diagnostic, en raison de la faible sensibilité du test (189).

Chez une PVVIH asymptomatique avec des CD4 <100/μL, la positivité de la PCR CMV sanguine est prédictive du risque d'évolution vers une maladie à CMV (190–193), et vers le décès (194,195). Le traitement préemptif, qui consiste en l'administration d'un traitement antiviral anti-CMV (valganciclovir 900 mg x2/j jusqu'à une semaine après négativation de la PCR (19)) aux sujets virémiques sans arguments pour une atteinte d'organe et en prévention du développement de la maladie, est une stratégie largement utilisée en greffe d'organe solide et de cellules souches hématopoïétiques (196,197). Les données concernant l'efficacité de cette stratégie chez les PVVIH sont discordantes (198–203). Dans une étude prospective récente portant sur 53 patients, dont 17 (32%) avaient une PCR CMV initiale positive (valeur médiane de 15 000 UI/mL), tous ont négativé la PCR à 48 semaines en l'absence de traitement anti-CMV et après la mise sous ARV, et un seul a développé une maladie à CMV. La majorité ont par ailleurs restauré un degré d'immunité cellulaire anti-CMV, attestée par la positivité d'un test de production d'interféron après stimulation spécifique (202). Les études ayant évalué l'efficacité du traitement préemptif n'ont à ce jour pas démontré l'efficacité de cette stratégie, soit sur le risque de maladie à CMV (203), soit sur la mortalité (198), et cette stratégie serait accompagnée d'effets indésirables de grade 3-4 dans 23-31% des cas (198,203). Pour ces raisons, cette stratégie ne figure pas dans de nombreuses recommandations internationales (4,187). Il n'existe par ailleurs pas de données permettant de recommander un seuil de PCR au-delà duquel initier, le cas échéant, un tel traitement préemptif. Un seuil de >1000 (3 log₁₀) UI/mL, à fortiori en cas de cinétique ascendante de la PCR, serait néanmoins associé à un surrisque de maladie à CMV (HR à 15,3 [5,6-42] à 6 mois selon les données de la Swiss HIV Cohort Study (192)) ainsi qu'un surrisque de décès (pour un seuil à >500 UI/mL (204), ou >1000 UI/mL (192,205)). L'instauration d'une corticothérapie systémique chez une PVVIH avec des CD4 bas et la nécessité de différer l'instauration du traitement ARV sont des situations particulières à risque de réactivation du CMV (206,207). Si le traitement préemptif n'est donc pas systématiquement recommandé chez les PVVIH, celui-ci peut être discuté au cas par cas. En cas de PCR CMV isolée élevée (>10 000 UI/mL ou >1000 UI/mL sur 2 prélèvements), un traitement préemptif peut se discuter : 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, ou si nécessité de différer l'introduction des ARV pour une autre raison. En l'absence de prescription antivirale, la PCR CMV doit donc être contrôlée deux fois par semaine, afin de dépister précocement une cinétique ascendante de la charge virale.

6.3. Quelles sont les modalités de traitement de la maladie à CMV ?

6.3.1. Quelles sont les modalités du traitement curatif de la rétinite à CMV ?

Le traitement d'induction d'une rétinite jugée périphérique par l'ophtalmologue référent repose sur le valganciclovir (PO, 900 mg x 2/j, pris au cours du repas). La non-infériorité du valganciclovir par rapport au ganciclovir intraveineux en traitement d'induction a en effet été démontrée dans une étude randomisée portant sur 141 patients (dont seulement 24% avaient une atteinte de la zone centrale de la rétine) (208).

Il n'existe pas d'essai comparant l'efficacité d'un traitement intraveineux (ganciclovir ou foscarnet) au traitement par valganciclovir pour les rétinites centrales, mais les recommandations internationales préconisent néanmoins de privilégier un traitement d'induction intraveineux (4,28), a fortiori en cas de pronostic fonctionnel jugé engagé par l'ophtalmologue référent. Dans un essai randomisé en ouvert comparant les deux traitements intraveineux ayant inclus 234 patients, dont ¾ avaient des lésions centrales ou étendues, les taux de progression de rétinite et l'acuité visuelle post-traitement ne différaient pas (209,210).

Ainsi, les traitements possibles en cas d'atteinte centrale de rétine, ou d'atteinte périphérique étendue ou bilatérale sont (19) :

- le ganciclovir (intraveineux, 5 mg/kg x 2/j)
- le foscarnet (intraveineux, 90 mg/kg x 2/j, pouvant également être administré en trois perfusions de 60 mg/kg). L'administration du foscarnet nécessite des précautions d'emploi pour éviter la survenue d'effets indésirables (insuffisance rénale, troubles ioniques, ulcérations urétrales/labiales, neuropathie périphérique) : utilisation d'un abord veineux central, perfusion simultanée en 'Y' de sérum salé isotonique et supplémentation ionique (Ca, K, Ph) systématique, toilette intime après les mictions. L'action antirétrovirale sur le VIH du foscarnet doit également être prise en compte, notamment assortie d'un risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS).
- le valganciclovir (PO, 900 mg x 2/j) (hors AMM), à prendre au cours du repas.

Du fait de sa meilleure tolérance, le ganciclovir est habituellement prescrit en première intention et le foscarnet uniquement en cas de toxicité sévère du ganciclovir (cytopénies), de pancytopenie préexistante, et en l'absence d'insuffisance rénale.

En cas d'atteinte rétinienne centrale, des injections intravitréennes de ganciclovir ou de foscarnet (1-4 doses sur 7-10 jours (28)) sont parfois proposées, en concertation avec l'ophtalmologue référent, en plus du traitement systémique (4,19,28). Ceci se base sur les résultats d'un essai randomisé ayant inclus 188 patients comparant le traitement local seul (implants de ganciclovir à délivrance continue, actuellement non commercialisés) au traitement systémique, dans lequel le risque de progression de la rétinite était moindre avec le traitement local (211). L'efficacité de l'association des deux voies de traitement n'a en revanche pas été évaluée, notamment en cas d'injections intravitréennes sporadiques. Le traitement local seul ne doit pas être utilisé en traitement d'induction du fait du risque de progression de la rétinite à l'œil controlatéral (211), hormis en cas d'intolérance empêchant l'utilisation d'un traitement systémique.

La durée du traitement de la rétinite à CMV est de 21 jours. Certaines situations peuvent justifier une prolongation du traitement : évolution clinique défavorable, absence de reconstitution immunitaire,

absence de contrôle de la charge virale CMV systémique. La fréquence du suivi ophtalmologique sera à décider en concertation avec l'ophtalmologue référent, en fonction de la sévérité de l'atteinte initiale et de l'évolution sous traitement.

Il est recommandé de débiter le traitement ARV dans les deux semaines suivant le traitement du CMV.

6.3.2. Quelles sont les modalités du traitement curatif des atteintes digestives, neurologiques centrales, et pulmonaires ?

- En cas d'atteinte digestive (œsophagienne ou colique), 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/j) peut être discuté au cas par cas [hors AMM], d'emblée en cas d'atteinte modérée n'impactant pas l'absorption médicamenteuse, ou en relais du traitement intraveineux dès lors que la prise orale est possible. En cas de lésions pouvant compromettre l'absorption médicamenteuse au moment de la mise sous ARV, des dosages médicamenteux (ARV et valganciclovir le cas échéant) peuvent être proposés (187).
- En cas d'atteinte pulmonaire avérée, le traitement repose sur le ganciclovir (IV, 5 mg/kg/12h) ou le foscarnet (IV, 90 mg/kg/12h) (182,212).
- Il n'existe que très peu de données permettant de guider le choix thérapeutique en cas d'atteinte neurologique centrale (encéphalite, myélite). Les recommandations préconisent l'utilisation d'un traitement intraveineux par ganciclovir (5 mg/kg/12h) ou foscarnet (90 mg/kg/12h) (213,214), voire l'association des deux antiviraux (19,28). Ceci est basé principalement sur des considérations pharmacocinétiques (215,216), et sur les résultats d'une étude ouverte non comparative portant sur 31 patients avec encéphalite ou myélite à CMV montrant que l'association de ganciclovir/foscarnet aux doses standards était associée à une amélioration ou stabilisation clinique pour 74% des patients, avec néanmoins un arrêt de traitement pour effet indésirables pour 10 patients (217).

La durée du traitement d'induction pour les formes extra-rétiniennes n'a pas fait l'objet de réévaluation récente (218,219). Par analogie au traitement de la rétinite, une durée de 21 jours est en règle appliquée, pouvant être prolongée jusqu'à 6 semaines en fonction de la réponse au traitement, de la profondeur de l'immunodépression initiale, ou de la coexistence de facteurs favorisants (corticothérapie, traitement ARV différé).

6.3.3. Dans quelles situations faire des dosages médicamenteux et une recherche de résistance ?

Les dosages médicamenteux des antiviraux (taux résiduel de ganciclovir) sont encouragés dans les situations suivantes (4,187):

- en cas de pronostic fonctionnel visuel engagé
- en l'absence de réponse clinique et/ou virologique sous traitement antiviral anti-CMV bien conduit.
- en cas de doutes sur l'absorption digestive du valganciclovir, notamment en cas d'atteinte digestive du CMV ou si mise en évidence d'autres pathogènes opportunistes digestifs concomitants.
- lorsque les posologies de ganciclovir ou de valganciclovir nécessitent un ajustement de posologie lié à la fonction rénale, à l'utilisation d'interacteurs médicamenteux, ou pour le traitement de formes présentant un bas niveau de résistance au ganciclovir.

Le valganciclovir, le ganciclovir et le foscarnet inhibent l'ADN polymérase du CMV, et la résistance à ces antiviraux est causée par des mutations dans les gènes codant pour la protéine kinase UL97 ou l'ADN polymérase UL54. La résistance de bas niveau au ganciclovir est causée par des mutations de l'UL97, et celle de haut niveau par des mutations de l'UL97 et de l'UL54. Ces mutations de l'UL54 peuvent conférer également une résistance au foscarnet (220–222). Dans le cas de la rétinite à CMV, les souches virales circulantes dans le sang périphérique et dans le vitré étant généralement identiques, les tests génotypiques réalisés sur sang périphérique sont de bons marqueurs du risque de résistance in situ (223,224). Il peut néanmoins exister un phénomène de compartimentalisation en cas de forme réfractaire, ce qui implique d'envisager de réaliser un prélèvement intravitréen avec génotypage de résistance, et le cas échéant de proposer des injections intra-vitréennes d'antiviral anti-CMV. La réalisation d'un test génotypique de résistance dans un laboratoire expert est à envisager devant une évolution clinique défavorable en cas de virémie persistante (absence de diminution de la charge virale en log₁₀ après 2 semaines de traitement antiviral bien conduit et en l'absence de sous-dosage médicamenteux) (225). Il est important de répéter ce test après 2 semaines en l'absence de réponse virologique si le test initial n'a pas mis en évidence de résistances.

6.3.4. Quelles sont les options thérapeutiques chez les PVVIH en cas de résistance aux antiviraux ?

En cas de résistance de bas niveau au ganciclovir, confirmée par la mise en évidence de mutations du gène UL97, il est proposé d'augmenter les doses de ganciclovir (7,5-10 mg/kg x2/j) du traitement d'induction (226), ou alternativement un relais par foscarnet aux posologies usuelles (IV, 90 mg/kg/12h ou 60 mg/kg/8h). L'association de ganciclovir et de foscarnet a été utilisée avec succès en traitement de sauvetage dans les rétinites à CMV et pourrait être proposée en cas de mutations de l'UL97 et de l'UL54, mais est associée au risque d'effets indésirables (227).

Deux nouveaux antiviraux, le maribavir et le letermovir, qui restent efficaces en cas de mutations de l'UL97 et de l'UL54, sont des options prometteuses en cas de résistance avérée ou de contre-indication au ganciclovir et au foscarnet. L'efficacité du maribavir a été démontrée en traitement curatif en cas de CMV réfractaire/résistant dans le contexte de greffe d'organe solide et de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (maribavir), et celle du letermovir en traitement prophylactique post-allogreffe, mais ces traitements n'ont pas été évalués chez les PVVIH (228,229). Il est important de souligner la mauvaise pénétration du maribavir dans l'œil et le CNS, ainsi qu'une barrière génétique relativement faible, ce qui impose des précautions d'utilisation en cas de charge virale élevée et la réalisation de dosages médicamenteux en cas d'utilisation dans les formes digestives.

On ne dispose également que de très peu de données sur l'efficacité du letermovir (utilisation hors AMM) dans le traitement de la rétinite à CMV (230,231), et aucune pour le maribavir. Le traitement des formes résistantes de CMV doit dans tous les cas être décidé en concertation avec un centre de référence.

6.3.5. Quelles sont les modalités de la prophylaxie secondaire ?

La prophylaxie secondaire de la rétinite à CMV repose sur la poursuite du valganciclovir à demi-dose (PO, 900 mg 1x/j) (19). L'arrêt du traitement d'entretien peut être envisagé lorsque les CD4 sont remontés >100/μL pendant 3 mois, et sous réserve d'une évolution favorable de la rétinite (189,232). La décision d'arrêt doit être prise conjointement avec l'ophtalmologue référent, et la reconstitution immunitaire sous ARV ne dispense pas d'un suivi ophtalmologique régulier après arrêt de traitement, initialement trimestrielle (19), des cas de récurrence à distance ayant été décrits malgré une reconstitution immunitaire CD4 (233–235).

L'indication d'une prophylaxie secondaire pour les autres atteintes d'organes cibles (atteintes digestives, neurologiques et pulmonaires) n'est pas systématique, et est à discuter au cas par cas. Celle-ci est généralement proposée uniquement en cas de sévérité initiale, ou après une première rechute (4,19,28).

Propositions de recommandations

L'examen du fond d'œil à titre systématique au moment du diagnostic du VIH est recommandé chez toute PVVIH ayant des IgG anti-CMV et des CD4 <100/μL.

Il est recommandé de réaliser une PCR CMV sur sang périphérique dans le bilan d'une atteinte organique du CMV, afin de pouvoir monitorer une éventuelle décroissance de la charge virale sous traitement. En cas de localisation extra-rétinienne, il est également recommandé de réaliser systématiquement un examen du fond d'œil.

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. (Grade C) 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 (AE) :

- 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

En l'absence de prescription d'un traitement antiviral anti-CMV, il est recommandé de surveiller la PCR CMV au moins une fois par semaine. (AE)

Traitement de la rétinite à CMV

Le traitement d'induction d'une rétinite jugée périphérique par l'ophtalmologue référent repose sur le valganciclovir (PO, 900 mg x 2/j, pris au cours du repas). (Grade A)

Les traitements possibles en cas d'atteinte centrale de rétine, ou d'atteinte périphérique étendue ou bilatérale sont :

- le ganciclovir (intraveineux, 5 mg/kg x 2/j) (Grade A)
- le foscarnet (intraveineux, 90 mg/kg x 2/j, pouvant également être administré en trois perfusions de 60 mg/kg) (Grade A)
- le valganciclovir (PO, 900 mg x 2/j) [hors AMM], à prendre au cours du repas (Grade B)

Il est recommandé de privilégier un traitement d'induction intraveineux, a fortiori en cas de pronostic fonctionnel engagé jugé par l'ophtalmologue référent. Du fait de sa meilleure tolérance, le ganciclovir est habituellement prescrit en première intention et le foscarnet uniquement en cas de toxicité sévère du ganciclovir (cytopénies), de pancytopenie préexistante, et en l'absence d'insuffisance rénale. (AE)

En cas d'atteinte rétinienne centrale, des injections intravitréennes de ganciclovir ou de foscarnet (1-4 doses sur 7-10 jours) peuvent être proposées, en concertation avec l'ophtalmologue référent, en plus du traitement systémique. (Grade B)

La durée du traitement de la rétinite à CMV est de 21 jours. (Grade A)

Certaines situations peuvent justifier une prolongation du traitement : évolution clinique défavorable, absence de reconstitution immunitaire, absence de contrôle de la charge virale CMV systémique. (AE)

La prophylaxie secondaire de la rétinite à CMV repose sur la poursuite du valganciclovir à demi-dose (PO, 900 mg 1x/j). (Grade A)

L'arrêt du traitement d'entretien peut être envisagé lorsque les CD4 sont remontés $>100/\mu\text{L}$ pendant >3 mois, et sous réserve d'une évolution favorable de la rétinite.

Traitement des autres atteintes du CMV :

Le traitement des atteintes digestives du CMV repose sur le ganciclovir (IV, 5 mg/kg/12h) ou le foscarnet (IV, 90 mg/kg/12h). (Grade B)

Par analogie au traitement des atteintes rétiniennes, le valganciclovir (PO, 900 mg x 2/j) peut être discuté au cas par cas [hors AMM], d'emblée en cas d'atteinte modérée n'impactant pas l'absorption médicamenteuse, ou en relais du traitement intraveineux dès lors que la prise orale est possible. (AE)

Le traitement des atteintes pulmonaires avérées repose sur le ganciclovir (IV, 5 mg/kg/12h) ou le foscarnet (IV, 90 mg/kg/12h) (Grade B)

Le traitement des formes neurologiques repose sur un traitement intraveineux par ganciclovir (5 mg/kg/12h) ou foscarnet (90 mg/kg/12h), (B) voire l'association des deux antiviraux. (Grade C)

La durée de traitement pour les formes extra-rétiniennes est de 21 jours, (Grade C) pouvant être prolongée à 6 semaines en fonction de la réponse au traitement, de la profondeur de l'immunodépression initiale, ou de la coexistence de facteurs favorisants (corticothérapie, traitement ARV différé). (AE)

L'indication d'une prophylaxie secondaire pour les autres atteintes d'organes cibles (atteintes digestives, neurologiques et pulmonaires) n'est pas systématique, et est à discuter au cas par cas. Celle-ci est généralement proposée uniquement en cas de sévérité initiale, ou après une première rechute.

Il est recommandé de débiter le traitement ARV dans les deux semaines suivant le traitement du CMV. (Grade A)

Les dosages médicamenteux des antiviraux (ganciclovir et valganciclovir) sont encouragés dans les situations suivantes (AE) :

- en cas de pronostic fonctionnel visuel engagé
- en l'absence de réponse clinique et/ou virologique sous traitement antiviral anti-CMV bien conduit
- en cas de doutes sur l'absorption digestive du valganciclovir, notamment en cas d'atteinte digestive du CMV ou si mise en évidence d'un/plusieurs autres pathogènes opportunistes digestifs concomitants
- lorsque les posologies de ganciclovir ou de valganciclovir nécessitent un ajustement lié à la fonction rénale ou à l'utilisation d'interacteurs médicamenteux, ou le traitement de formes présentant un bas niveau de résistance au ganciclovir.

La réalisation d'un test génotypique de résistance, à envoyer dans un laboratoire spécialisé, est à envisager devant une évolution clinique défavorable en cas de virémie persistante : absence de

diminution de la charge virale en \log_{10} après deux semaines de traitement antiviral bien conduit et en l'absence de sous-dosage médicamenteux. (AE)

En cas de résistance de bas niveau au ganciclovir, il est proposé d'augmenter les doses de ganciclovir (7,5-10 mg/kg x2) du traitement d'induction, ou alternativement un relais par foscarnet aux posologies usuelles (IV, 90 mg/kg/12h ou 60 mg/kg/8h). (Grade A)

Dans les autres cas, la prise en charge d'une maladie à CMV doit impérativement être décidée en concertation avec un centre expert. (AE)

7. Quelle sont les particularités de la prise en charge des infections à HSV et à VZV chez les PVVIH ?

7.1. Quelles sont les particularités de prise en charge des infections à HSV chez les PVVIH ?

Les primo-infections HSV-1 ou HSV-2 sont rares chez les PVVIH, ces personnes ayant fréquemment déjà contracté ces virus avant l'infection par le VIH. Lorsqu'elles surviennent, elles sont volontiers décrites comme plus sévère que chez les personnes VIH-négatives, notamment en cas d'immunodépression (236). Du fait de ce faible nombre de patients, aucune étude n'a pu évaluer l'efficacité des traitements antiviraux dans ce contexte spécifique de primo-infection HSV chez les PVVIH. Le traitement repose sur le valaciclovir 500 mg x 2/j pendant 5 jours chez l'immunocompétent et 1000 mg x2/j pendant 10 jours pour les patients avec CD4 <350/ μ L (236). Une abstention thérapeutique est une autre option en cas de primo-infection à HSV-1 au niveau labial d'intensité modérée et chez un patient non immunodéprimé. En cas d'atteinte sévère extensive le traitement initial reposera sur l'aciclovir 5 mg/kg/8h IV, sans qu'aucune étude ne permette de valider cette option. Un relais oral par valaciclovir (1000 mg x2/j) pourra s'envisager après 3 à 5 jours si l'évolution est favorable pour une durée totale de 10 jours. En cas d'atteinte viscérale, la posologie d'aciclovir IV sera de 10 mg/kg/8h et la durée de traitement sera de 14 jours (ou 21 jours en cas d'encéphalite).

Les récurrences labiales n'ont pas de spécificité chez les PVVIH. Par contre, les récurrences génitales sont volontiers plus fréquentes, plus sévères et plus chroniques que dans la population générale. Toutes les récurrences génitales devront être traitées par valaciclovir par 500 mg x2/j pendant 5 jours (237,238). Les atteintes sévères doivent être traitées selon les mêmes modalités que celles proposées pour les primo-infections sévères.

Le valaciclovir en traitement prolongé à la posologie de 500 mg x 2/j a prouvé son efficacité sur la prévention des récurrences cliniques d'herpès génital (237,238). Mais un tel traitement prolongé chez les PVVIH expose à un risque de résistance à l'aciclovir beaucoup plus important que dans la population générale (236). Une prophylaxie secondaire ne doit donc s'envisager qu'en cas de récurrences fréquentes (> 4/an), de lésions extensives chez les patients très immunodéprimés (<100 CD4/ μ L) ou de lésions chroniques. Elle doit être réévaluée tous les 6 mois par un arrêt probatoire.

Aucune prophylaxie primaire n'est à envisager.

7.2. Quelles sont les particularités de prise en charge de la varicelle chez les PVVIH ?

Chez les sujets adultes non-immuns, ainsi que chez les enfants vivant avec le VIH, les manifestations cliniques habituelles de la varicelle sont similaires à celles retrouvées en population générale (239–241). Il est cependant fréquemment décrit un surrisque de formes viscérales (notamment pulmonaires, hépatiques, ou cérébrales) et/ou une évolution clinique prolongée chez les PVVIH (242–246).

La prise en charge de la varicelle n'a pas fait l'objet d'évaluation spécifique chez les PVVIH. Pour les atteintes non graves et non compliquées du sujet ayant des CD4 >350/ μ L et une charge virale

contrôlée, le traitement antiviral n'est probablement pas utile. Pour les patients immunodéprimés, le traitement habituellement recommandé est le valaciclovir (PO, 1 g x3/j) pendant 5-7 jours (4,28). En cas d'atteinte viscérale, le traitement repose sur l'aciclovir (IV, 10 mg/kg/8h, ou 15 mg/kg/8h en cas d'encéphalite). La durée de traitement est de 10-14 jours en cas d'atteinte pulmonaire ou hépatique, et 14-21j cas d'encéphalite (19), en fonction de l'évolution.

7.3. Quelles sont les particularités de prise en charge du zona chez les PVVIH ?

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 de moins de 50 ans. Selon les données de la cohorte FHDH-ANRS CO4, l'incidence du zona chez les PVVIH est passée de près de 3000 cas par personnes-années avant l'ère des ARV efficace à 628 par personne-années en 2009-2011. Ce risque, après ajustement sur l'âge, le sexe, reste environ 3 fois plus élevé que dans la population générale (247), et est associé chez les PVVIH à un âge de survenue plus précoce (âge médian de survenue de 40 ans (248–250)). Les principaux facteurs de risque de zona chez les PVVIH sont des CD4 bas, une charge virale VIH élevée, un ratio CD4/CD8 bas, et le stade SIDA (247,250–252). Chez les sujets jusqu'alors naïfs d'ARV, il existe un surrisque de zona dans les 6 premiers mois suivant la mise sous traitement ARV (247). Le taux de complications (douleurs post-zostériennes, méningites et méningoencéphalites, rétinites) est également plus important chez les PVVIH que dans la population générale (248,253–255).

Le traitement du zona chez les PVVIH repose sur le valaciclovir (PO, 1 g x3/j pendant 7-10 jours) en cas de forme non compliquée, et sur l'aciclovir (IV, 10 mg/kg/8h, voir 15 mg/kg/8h) en cas d'atteinte méningée ou rétinienne (19). Chez le sujet immunodéprimé, il peut être proposé une prophylaxie secondaire (valaciclovir 500 mg x2/j) jusqu'à l'obtention de CD4 >200/μL (256).

Tableau 5 : 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/μL	valaciclovir 500 mg x 2/j

Propositions de recommandations

HSV :

Primo-infection : traitement systématique des primo-infections génitales. Traitement des primo-infections labiales uniquement en cas d'atteinte sévère et/ou de CD4 <350/μL. Traitement par valaciclovir 500 mg x 2/j pendant 5 jours si immunocompétent et 1000 mg x 2/j pendant 10 jours si CD4 <350/μL. (AE)

Récurrence : toute récurrence génitale doit être traitée. Les récurrences labiales ne seront traitées qu'en cas de forme sévère. Traitement par valaciclovir 500 mg x 2/j pendant 5 jours. (Grade B)

Formes sévères (primo-infection ou récurrence) : (AE)

- Atteinte cutané-muqueuse : aciclovir IV 5 mg/kg/8h avec un relai oral par valaciclovir 1000 mg x 2/j dès 3 à 5 jours si évolution favorable, pour 10 jours de traitement au total
- Atteinte viscérale : aciclovir IV 10 mg/kg/8h pendant 14 jours (21 jours si encéphalite)

Prophylaxie secondaire : en cas d'infections fréquentes (>4/an), de lésions extensives chez les patients très immunodéprimés (<100 CD4/μL) ou de lésions chroniques : valaciclovir 500 mg x 2/j, à réévaluer à 6 mois. (Grade A)

Varicelle :

Le traitement antiviral n'est pas systématiquement indiqué pour les atteintes non graves et non compliquées du sujet contrôlé sur le plan virologique et immunologique. (AE)

Pour les patients immunodéprimés, le traitement habituellement recommandé est le valaciclovir (PO, 1 g x 3/j, [hors AMM]) pendant 5-7 jours au minimum et jusqu'à disparition des lésions croûteuses. (Grade A)

En cas d'atteinte viscérale, le traitement repose sur l'aciclovir (IV, 10 mg/kg/8h, voire 15 mg/kg/8h en cas d'encéphalite). La durée de traitement est de 10-14 jours en cas d'atteinte pulmonaire ou hépatique, et 14-21 jours cas d'encéphalite, (Grade B) en fonction de l'évolution clinique.

Zona :

Traitement systématique du zona chez les PVVIH reposant sur le valaciclovir (PO, 1 g x 3/j pendant 7-10 jours) en cas de forme non compliquée, et sur l'aciclovir (IV), 10 mg/kg/8h ; 15 mg/kg/8h en cas d'atteinte méningée ou rétinienne. (Grade A)

Chez le sujet immunodéprimé, il peut être proposé une prophylaxie secondaire (valaciclovir 500 mg x 2, [hors AMM]) jusqu'à l'obtention de CD4 >200 CD4/ μ L. (Grade B)

8. Quelle est la prise en charge thérapeutique d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive chez les PVVIH ?

8.1. Quelles sont les modalités de diagnostic de la LEMP chez les PVVIH ?

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection opportuniste virale du système nerveux central due au polyomavirus JC. L'infection par le VIH en est toujours la première pathologie prédisposante en France (257). L'infection persistante asymptomatique par le virus JC est présente de façon ubiquitaire, avec une séroprévalence dépendante de l'âge, estimée entre 35 à 68% en population générale (258–260). La LEMP survient généralement chez des PVVIH avec une infection non contrôlée et un taux de CD4 <200/ μ L (261,262), mais peut se manifester dans les 6 premiers mois de l'initiation du traitement ARV (62,262,263). La LEMP est caractérisée, suite à l'infection lytique des oligodendrocytes et des astrocytes, par l'apparition progressivement centrifuge de foyers de démyélinisation de la substance blanche sus et/ou sous-tentorielle (263). La présentation clinique typique est l'apparition puis l'aggravation sur plusieurs semaines de signes neurologiques centraux (troubles cognitifs, déficits moteurs et sensitifs, troubles visuels corticaux, troubles du langage, syndrome cérébelleux, céphalées, comitialité (264)). La fièvre est en règle absente, de même qu'une méningite à la ponction lombaire (hormis en cas de réaction cellulaire en lien avec un autre processus). L'imagerie cérébrale par IRM met en évidence des lésions de la substance blanche en hyposignal T1 et en hypersignal T2 et FLAIR, associées à un hypersignal péri-lésionnel en diffusion correspondant au front de démyélinisation, site d'infection actif et de lyse cellulaire. Ces plages ont pour caractéristiques d'atteindre les fibres en U sous-corticales avec en séquence T2 une limite nette avec le cortex. Classiquement, les lésions ne se rehaussent pas après injection de gadolinium et ne présentent ni œdème ni effet de masse (hors contexte d'IRIS, cf infra). La confirmation diagnostique de la LEMP repose sur l'identification de l'ADN du virus JC dans le LCS par PCR. Les performances diagnostiques de la PCR, excellentes chez les patients naïfs d'ARV (sensibilité de 72-92% et spécificité de 92-100% (265)), sont réputées réduites chez les patients sous ARV (sensibilité de l'ordre de 58%) notamment dans un contexte de potentiel IRIS (266). La réalisation de la PCR avec une technique optimisée sur un grand volume de LCS (>1 mL) permet d'améliorer sa sensibilité (267). La probabilité de détecter le virus dans le LCS augmente avec la progression de l'infection, ce qui implique de répéter le test au cours de l'évolution de la maladie en cas de négativité initiale (268), ou de procéder à une biopsie cérébrale stéréotaxique afin d'asseoir le diagnostic de LEMP. Le virus peut également être détecté par PCR dans le sang périphérique, avec une sensibilité et spécificité de 37% et 92% respectivement (269), et peut aider au diagnostic lorsque la PCR est négative sur le LCS. La sensibilité et spécificité de la PCR sur les urines n'est en revanche pas suffisante pour être d'utilité dans le diagnostic (269), et surtout ne permet pas de distinguer en routine un virus archétypal d'un virus prototypique neuro-virulent. De même, la séroprévalence élevée du virus JC en population générale implique que la sérologie n'a que peu d'intérêt dans le diagnostic positif de LEMP. La biopsie cérébrale stéréotaxique permet en dernier recours de confirmer le diagnostic (histologie caractéristique et confirmation virologique sur tissu

cérébral), mais est rarement pratiquée. Des critères diagnostiques ont été définis par l'American Association of Neurology (AAN) en 2013 (264).

Tableau 6 : Critères diagnostiques de la leucoencéphalopathie multifocale progressive de l'American Association of Neurology, 2013 (264)

	Signes cliniques évocateurs*	Imagerie cérébrale compatible**	PCR JC dans le LCS
Prouvée	+	+	+
Probable	+	-	+
	-	+	+
Possible	+	+	- / NF
	-	-	+
Diagnostic écarté	-	-	-
	+	-	-
	-	+	-

+ : présent ; - : absent ; NF : non fait

* signes neurologiques centraux (troubles cognitifs, déficits moteurs et sensitifs, troubles visuels corticaux, troubles du langage, syndrome cérébelleux, céphalées, comitialité)

** lésions de la substance blanche en hyposignal T1 et en hypersignal T2 et FLAIR, associées à un hypersignal péri-lésionnel en diffusion. Atteinte des fibres en U sous-corticales avec en séquence T2 une limite nette avec le cortex. Classiquement, les lésions ne se rehaussent pas après injection de gadolinium et ne présentent ni œdème ni effet de masse (hors contexte d'IRIS).

8.2. Quelles sont les modalités du traitement de la LEMP chez les PVVIH ?

8.2.1. Quelles sont les possibilités thérapeutiques dans la LEMP chez les PVVIH ?

Malgré une diminution d'incidence de la LEMP et une augmentation de la survie des patients atteints à l'ère des ARV efficaces (262,270,271), la LEMP reste l'une des principales causes de décès par infection opportuniste du système nerveux central chez les PVVIH (272).

Il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique spécifique du JC virus ayant démontré son efficacité *in vivo*. Seule la mise en route précoce d'un traitement ARV, ou l'optimisation du traitement en cas de virémie VIH sous traitement, a montré son efficacité dans cette indication (273–276). L'utilisation privilégiée de molécules ARV à score élevé de pénétration intra-cérébrale n'a pas démontrée sa supériorité par rapport aux combinaisons actuellement recommandées en situation habituelle d'initiation de traitement (277,278). Des stratégies d'intensification du traitement ARV (jusqu'à l'utilisation d'une pentathérapie initiale (275)) ont été proposées, mais n'ont pas fait l'objet d'études comparatives (275).

Il est recommandé de débiter un traitement ARV dès que possible suivant le diagnostic de LEMP.

Des traitements ayant montré une activité *in vitro* contre le virus JC comme le cidofovir, le brincidofovir, la mirtazapine, et la méfloquine ont été proposés, mais leur utilisation n'est pas recommandée en raison de leur inefficacité et/ou toxicité (279–281). Parmi les approches immunomodulatrices actuellement en cours d'évaluation, on peut citer l'interleukine-7 recombinante humaine (282), les inhibiteurs de molécules de check-point immunitaire (hors AMM) (283), ou le transfert de lymphocytes T antiviraux (284), dont l'efficacité a été rapportée dans des cas isolés et séries de cas chez les PVVIH et d'autres contextes d'immunodépression (283,285–287). Si l'utilisation de ces agents est envisagée, celle-ci devrait être faite dans le cadre d'essais thérapeutiques. Si l'utilisation hors AMM de ces stratégies est envisagée, elle doit faire l'objet d'une décision pluridisciplinaire personnalisée tenant compte de l'absence de preuve d'efficacité de la procédure et du risque d'effet indésirable, notamment d'IRIS.

L'IRIS survenant au décours de l'initiation du traitement ARV est une complication fréquente (16,7% (288)), parfois inaugurale de la LEMP (IRIS « révélateur ») dans les semaines suivant l'introduction ou la reprise d'un traitement ARV (289,290). La présentation clinique et radiologique diffère de celle de la LEMP « classique » par la rapidité d'évolution des symptômes et classiquement par la présence de lésions inflammatoires à l'IRM avec un rehaussement des lésions après injection de gadolinium, et éventuellement de l'œdème et/ou un effet de masse. Ces stigmates inflammatoires peuvent toutefois manquer, la sensibilité des prises de contraste étant dans ce contexte de 50% seulement (289). L'absence de prises de contraste chez une PVVIH ayant une LEMP et présentant une dégradation clinique survenant dans les semaines qui suivent l'initiation d'un traitement ARV ne doit pas faire exclure le diagnostic d'IRIS, ce qui doit faire discuter soit une corticothérapie d'épreuve, soit une biopsie cérébrale stéréotaxique afin d'affirmer le diagnostic d'IRIS (infiltration parenchymateuse par des lymphocytes T CD8 (291)). Le traitement ARV doit être poursuivi si un IRIS survient. Les données sur l'efficacité et les risques de la corticothérapie dans ce contexte, ainsi que sur les modalités d'administration sont inexistantes. La corticothérapie est généralement à réserver aux formes sévères d'IRIS, notamment lorsqu'il existe un risque d'engagement cérébral (19,289), et ne doit pas être utilisée en cas de prises de contraste isolées à l'IRM sans dégradation clinique. Les posologies n'ont pas fait l'objet d'évaluation spécifique (4,28). Toutefois l'effet potentiellement délétère sur les réponses immunitaires T antivirales des corticoïdes peut plaider contre l'utilisation de doses fortes lorsque l'IRIS ne met pas en jeu le pronostic vital (292).

8.2.2. Quelles sont les modalités du suivi de la LEMP ?

Sous traitement ARV, les données font état d'une réponse thérapeutique chez approximativement la moitié des sujets (268,274,293,294), sous la forme d'une stabilisation de la leucoencéphalopathie avec persistance des déficits neurologiques, et plus rarement une amélioration de l'état neurologique (295,296). D'après les données du Système National des Données de Santé (SNDS), la survie à 12 mois des PVVIH atteints de LEMP en France entre 2012 et 2017 était de 66% (257). La mortalité survient surtout dans les 3 mois qui suivent le diagnostic de LEMP, en lien avec une dégradation neurologique liée à la LEMP ou l'IRIS-LEMP, ou des complications comme la survenue notamment de pneumopathies d'inhalation (295). La prise en charge de la LEMP implique de ce fait nécessairement une approche multidisciplinaire (neurologue, infectiologue, kinésithérapie, orthophonie, pose de gastrostomie, optimisation nutritionnelle...).

Les modalités de suivi de la LEMP ne sont pas codifiées. L'évolution clinique potentiellement rapide et le risque d'IRIS impliquent un suivi clinique rapproché après mise sous traitement ARV. Le contrôle de l'imagerie doit être guidé par l'évolution clinique (4,268), et n'est pas forcément nécessaire en l'absence de dégradation clinique. Le suivi virologique (PCR sur LCS (280,297), voire sanguine (269)) peut être un élément de discussion en cas d'aggravation clinique. L'aggravation des lésions ou

l'apparition de prises de contraste à l'imagerie à la phase initiale est fréquente, et ne doit pas modifier la prise en charge en l'absence de traduction clinique (298).

Propositions de recommandations

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection opportuniste du système nerveux central due au polyomavirus JC, survenant généralement chez des PVVIH avec une infection VIH non contrôlée et un taux de CD4 <200/ μ L.

Le diagnostic repose sur l'apparition progressive d'un tableau neurologique central associé à l'IRM à des lésions de la substance blanche en hyposignal T1 et en hypersignal T2 et FLAIR, atteignant les fibres en U sous-corticales, et ne se rehaussant pas après injection de gadolinium, et à la positivité de la PCR JC dans le LCS. (AE)

Il faut distinguer les LEMP « classiques » dénuées de stigmates inflammatoires en l'absence de réponses immunitaires antivirales JC, des formes inflammatoires survenant au décours de l'initiation du traitement ARV dans un contexte d'IRIS (chronologie par rapport au début du traitement ARV, cinétique de l'aggravation clinique, présence de prises de contraste à l'IRM, pouvant toutefois manquer sans écarter le diagnostic). (AE)

En l'absence de traitement antiviral spécifique, la prise en charge repose sur l'initiation précoce d'un traitement ARV efficace, (Grade A) dès que possible suivant le diagnostic de LEMP.

L'utilisation d'immunothérapies adjuvantes devrait avoir lieu dans le cadre d'essais cliniques, et en pondérant le risque d'effets indésirables, et notamment d'IRIS, et sur avis spécialisé. (AE)

Le suivi de la charge virale du virus JC dans le LCS et le sang peut être un élément de discussion en cas d'aggravation clinique. (AE)

La LEMP reste une maladie grave avec 66% de survie à 1 an sous traitement ARV.

9. Quelles sont les modalités de prise en charge de la tuberculose chez les PVVIH ?

9.1. Quelle est la stratégie de dépistage et de traitement de la tuberculose infection chez les PVVIH ?

9.1.1. Quelles sont les modalités du dépistage de la tuberculose infection chez les PVVIH ?

Qui dépister ?

L'infection par le VIH représente le principal facteur de risque de passage d'une tuberculose infection (infection tuberculeuse latente) à une tuberculose maladie, avec un taux d'incidence de réactivation environ 10 fois plus important chez les PVVIH par rapport aux sujets séronégatifs, en particulier dans les pays de forte endémie tuberculeuse (299,300). Chez les PVVIH ayant une tuberculose infection, le taux annuel de survenue d'une tuberculose maladie en l'absence de traitement ARV est estimé à 1,4-7% (300–304). Sous traitement ARV, le risque de progression de la tuberculose infection diminue considérablement, mais reste plus élevé qu'en population générale (305,306). Dans la cohorte UK CHIC incluant près de 74 000 PVVIH sous ARV (médiane de CD4 à l'entrée dans la cohorte de 385/ μ L), l'incidence de la tuberculose maladie de 2011 à 2017 était en effet de 0,6/1000 personne-année de suivi, contre 0,13/1000 personne-année en population générale sur la même période (305). Cette incidence était particulièrement élevée chez des sujets originaires de zones de forte endémie (risque relatif ajusté de 5 par rapport aux autres sujets) (305). Si l'OMS, l'ECDC, l'IDSA et le HCSP recommandent un dépistage systématique de la tuberculose infection au moment de la prise en charge initiale d'une PVVIH, indépendamment des origines géographiques et du statut immuno-virologique (4,307–309), le dépistage doit surtout être ciblé sur les populations les plus à risque : sujets originaires de zones géographiques de forte endémie et/ou vivant en situation de précarité. En effet, dans les pays à faible incidence, le dépistage de la tuberculose chez les PVVIH ayant des CD4 <200/ μ L doit en premier lieu passer par une recherche de tuberculose maladie active, avec la réalisation au moindre doute d'une imagerie thoracique (radiographie thoracique systématique, complétée par un scanner si besoin) (310,311).

Comment dépister ?

Le diagnostic d'une tuberculose infection repose classiquement soit sur l'intradermo réaction (IDR) à la tuberculine, soit sur les tests de détection d'interféron gamma ou IGRA pour Interferon gamma release assay (T-Spot TB ou Quantiferon-TB Gold Plus) (312,313). Les IGRA ont l'avantage de ne pas nécessiter une deuxième consultation pour la lecture du test, et leur interprétation n'est pas influencée par les antécédents de vaccination par le BCG, ni par l'expérience de celui qui réalise l'IDR et de celui qui la lit (314). En l'absence de standard de diagnostic de la tuberculose infection, les données disponibles ne permettent pas de privilégier le Quantiferon-TB ou le T-SPOT.TB (315–319). Chez les PVVIH vivant dans des régions de faible incidence de tuberculose, le Quantiferon-TB serait associé à une meilleure sensibilité, et le T-SPOT à une meilleure spécificité (317,320). Les performances de l'IDR et des IGRA varient selon la prévalence de la tuberculose et le taux de CD4, et il est important de souligner que la sensibilité des tests est diminuée chez les sujets avec des CD4 <150/ μ L (317,321).

-En cas de test positif, la recherche de signes de tuberculose maladie doit être réalisée par l'interrogatoire, l'examen clinique, et une imagerie systématique (radiographie de thorax, voire

tomodensitométrie). En l'absence d'arguments pour une tuberculose maladie, la positivité de l'IGRA signe le diagnostic de tuberculose infection.

-En cas de test négatif ou indéterminé, l'interprétation du test dépend du niveau d'immunodépression. Chez les sujets avec des CD4 <200/μL, du fait de la diminution de la valeur prédictive négative du test, le diagnostic de tuberculose infection ne peut pas être complètement écarté. Chez ces patients immunodéprimés originaires de zone de forte endémie tuberculeuse, il est essentiel de rechercher activement une tuberculose maladie. Une décision de traitement d'une éventuelle tuberculose infection pourra être prise au cas par cas, selon l'évaluation du niveau de risque (sujet originaire d'une région de forte endémie, présence de facteurs de risque additionnels [dialyse, greffe d'organe, corticothérapie...]).

9.1.2. Quelles sont les modalités du traitement de la tuberculose infection chez les PVVIH ?

En l'absence d'arguments pour une tuberculose maladie et en l'absence de notion de traitement antérieur d'une tuberculose maladie ou d'une tuberculose infection, il est recommandé de discuter un traitement de toute tuberculose infection chez les PVVIH originaires de zones de forte endémie, en particulier si la migration est récente (moins 2 ans) et en cas de déficit immunitaire avec CD4 <200/μL. En effet, dans une méta-analyse regroupant principalement des sujets issus de zone de forte endémie, un traitement préventif était associé à une réduction du risque de développer une tuberculose maladie de 64% (RR : 0,36 [0,22-0,61] (322)). Une stratégie alternative est la recherche active d'une tuberculose maladie chez toute personne ayant des CD4 <100-200/μL avec au minimum la réalisation d'une imagerie thoracique.

La prise en charge d'une tuberculose infection suivant un contact avec un sujet ayant une tuberculose résistante relève d'une prise en charge personnalisée sur les bases d'un avis spécialisé. Les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS et l'ECDC, pour les pays à faible incidence de tuberculose lorsque la souche de tuberculose est présumée sensible sont (307,308) :

-Isoniazide (PO, 3-5 mg/kg/j ou 300 mg/j) pour une durée de 6 mois. La co-prescription de pyridoxine (vitamine B6, 50 mg/j, non remboursé) n'est pas systématique, et est à envisager selon les mêmes indications qu'en population générale (dénutrition, consommation alcoolique chronique). L'utilisation de posologies de pyridoxine à plus forte doses (supérieures à 100 mg/j) s'accompagne d'une diminution d'efficacité de l'isoniazide, et l'utilisation prolongée de pyridoxine à des doses supérieures à 50 mg/j expose à un surrisque de neuropathie secondaire (323–325). Il n'existe pas d'études comparant 6 mois d'isoniazide et 9 mois d'isoniazide. Le traitement de 6 mois est néanmoins privilégié par l'OMS dans les pays à faible incidence de tuberculose (308), en raison d'une meilleure acceptabilité des schémas thérapeutiques plus courts (326).

- Isoniazide (PO, 3-5 mg/kg/j ou 300 mg/j) et rifampicine (PO, 10 mg/kg/j ou 600 mg/j) pour une durée de 3 mois.
- Rifampicine (PO, 10 mg/kg/j ou 600 mg/j) pour une durée de 4 mois

En raison de l'induction enzymatique liée à la prise répétée de rifampicine, un ajustement du schéma posologique des médicaments co-prescrits et victimes de cette induction, est à prévoir/anticiper (Voir annexe « *Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral* » du chapitre « *Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH* »).

L'efficacité de ces trois schémas thérapeutiques est comparable (327). Le choix du traitement est à discuter en fonction du risque d'hépatotoxicité et des interactions prévisibles entre le traitement antituberculeux et le traitement ARV.

Un schéma thérapeutique associant la rifapentine (1 x/sem) et l'isoniazide (900 mg 1 x/sem) pour une durée de 3 mois est également non-inférieur à la monothérapie d'isoniazide (328), y compris chez les PVVIH (329). Ce schéma est actuellement proposé en alternative par l'OMS (308), et positionné en traitement de première intention pour l'IDSA (4), mais la rifapentine n'est pas actuellement disponible en Europe (330). Récemment, un essai randomisé incluant 3000 patients avec une tuberculose infection ou vivant en zone de forte incidence de tuberculose a démontré la non-infériorité de l'association rifapentine (600 mg/j) et isoniazide (300 mg/j) pendant 4 semaines par rapport à 9 mois d'isoniazide (331).

Du fait du bénéfice attendu des traitements de durée raccourcie dans la prise en charge de la tuberculose infection, ces schémas à base de rifapentine, sous réserve de leur disponibilité prochaine en Europe, sont susceptibles de remplacer ceux actuellement utilisés.

9.2. Quelles sont les particularités de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose maladie chez les PVVIH ?

Parmi les cas de tuberculose diagnostiqués en France (données du réseau Azay-Mycobactéries), la proportion de cas de tuberculose diagnostiqués chez des PVVIH est stable sur les 10 dernières années, aux alentours de 5-6% (332).

Le traitement antituberculeux ne diffère pas chez les PVVIH de celui recommandé chez les patients non infectés, et repose sur une quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, éthambutol, et pyrazinamide) pendant 2 mois (arrêt de l'éthambutol en cas de souche confirmée phénotypiquement sensible à l'isoniazide, et éventuellement génotypiquement en l'absence de facteurs de risque de résistance à l'isoniazide [notamment, un contexte de traitement antérieur antituberculeux (333)]), suivie d'une bithérapie (isoniazide et rifampicine) pendant 4 mois (sous réserve d'une évolution clinique favorable, une négativation des cultures, et l'absence de modification du schéma initial nécessitant un allongement du traitement), à l'exception de l'atteinte neuroméningée et l'atteinte osseuse pour laquelle la durée de la bithérapie est de 7 à 10 mois (soit 9-12 mois au total). Il n'existe pas d'indication à prolonger le traitement antituberculeux dans la tuberculose sensible chez les PVVIH, sous réserve que les ARV aient été débutés (334). Il n'existe pas de données évaluant l'efficacité de la rifabutine en remplacement de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose maladie chez les PVVIH. La rifabutine présente néanmoins une interaction plus faible que la rifampicine avec les inhibiteurs de protéase boostés, et est donc recommandée en remplacement de la rifampicine dans le cas de cette co-prescription, à la posologie de 150 mg/j (4,28). (Voir annexe « *Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral* » du chapitre « *Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH* »).

Récemment, l'utilisation de schémas thérapeutiques de durée raccourcie a été évaluée dans plusieurs essais randomisés (335,336). Ces schémas ne sont actuellement pas recommandés chez les PVVIH (indisponibilité de la rifapentine en Europe, peu ou pas de données chez les PVVIH, et absence de dépistage en routine de la sensibilité aux fluoroquinolones en France pour les schémas utilisant la moxifloxacin).

Comme pour les patients non infectés par le VIH, il est recommandé d'utiliser dans les atteintes méningées une corticothérapie à posologie élevée (dose initiale de 0,4 mg/kg/j de dexaméthasone pendant 1 semaine, puis 0,3 mg/kg pendant 2 semaines, puis 0,2 mg/kg pendant 3 semaines, 0,1 mg/kg pendant 4 semaines). Celle-ci est en effet associée dans ce contexte à un bénéfice sur la mortalité, sous réserve qu'elle n'a pas été évaluée chez les PVVIH (337). Dans la péricardite tuberculeuse, l'efficacité de la corticothérapie pour prévenir l'évolution vers la constriction chez les PVVIH est

débatte. En effet, dans une étude portant sur 1400 sujets ayant une péricardite tuberculeuse, dont 2/3 étaient séropositifs pour le VIH, l'utilisation de 6 semaines de prednisolone était associée à une diminution du risque de péricardite constrictive, mais sans bénéfice sur la mortalité ou sur le risque de tamponnade (338).

Choix du traitement antirétroviral

Les spécificités de la gestion du traitement antituberculeux dans le cadre de l'infection VIH sont d'une part les interactions médicamenteuses entre les ARV et la rifampicine, et d'autre part, le risque d'aggravation paradoxale des lésions de tuberculose après la mise sous ARV (voir question 21). Par ailleurs, la co-administration des ARV, des traitements anti-tuberculeux, et de la prophylaxie par cotrimoxazole nécessite une surveillance renforcée du risque d'effets indésirables (éruption cutanée, hépatite), en raison d'une toxicité des médicaments parfois partagée entre les molécules. Le traitement ARV de référence en cas de co-infection VIH-tuberculose repose sur l'association d'efavirenz et de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. 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. Dans l'essai de phase II ANRS Reflate TB, chez les sujets recevant du raltegravir à la dose standard de 400 mg x 2/j, les concentrations résiduelles de raltegravir associées à rifampicine/isoniazide étaient abaissées de 30 % environ mais avec maintien d'une AUC équivalente à la période sans antituberculeux. L'efficacité virologique était similaire à 24 et 48 semaines (339). L'essai complémentaire de phase III, Reflate TB 2, portant sur 460 sujets, n'a cependant pas démontré la non-infériorité du raltegravir 400 mg x 2/j en comparaison de l'efavirenz (suppression virologique chez 61% des sujets sous raltegravir à 48 semaines vs 66% sous efavirenz) après 48 semaines de traitement, alors qu'à la semaine 24 il n'y avait pas de différence entre les 2 bras. L'adhésion au traitement ARV était moins bonne dans le bras raltegravir, ce qui pourrait en partie expliquer les résultats (340). L'utilisation du dolutegravir est également possible dans ce contexte. Dans l'essai non comparatif INSPIRING, 113 PVVIH en cours de traitement pour une tuberculose ont été randomisés pour recevoir un traitement ARV comprenant soit de l'efavirenz soit du dolutegravir (50 mg x 2/j jusqu'à S24, puis 50 mg/j jusqu'à S48). Les taux de suppression virale étaient similaires dans les 2 groupes (341). Bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun essai comparatif sur l'efficacité du dolutegravir dans ce contexte, c'est une option thérapeutique largement utilisée en Afrique subsaharienne, avec des résultats virologiques comparables aux associations comprenant de l'efavirenz (342,343). Le dolutegravir (50 mg x 2/j) ou le raltegravir (400 mg x2/j) représentent donc deux alternatives à l'efavirenz dans le choix du traitement ARV en cas de co-infection VIH/tuberculose en France. Il est important de souligner la nécessité d'une surveillance particulière de l'observance thérapeutique dans le cas de co-prescription de rifampicine et de dolutegravir ou de raltegravir, du fait de la description d'émergence de mutations de résistance aux anti-intégrase dans ce contexte (344).

9.3. Quelles sont les particularités de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose résistante chez les PVVIH ?

Le traitement des souches résistantes à la rifampicine et de la tuberculose multirésistante a récemment fait l'objet de recommandations issues de l'OMS ainsi que des sociétés Européennes et Américaines de pathologie thoracique (ATS/CDC/IDSA/ERS) (345,346), résumées dans une revue récente en Français (347).

Le traitement des souches résistantes à l'isoniazide et sensibles à la rifampicine et aux fluoroquinolones repose sur une association de rifampicine, éthambutol, pyrazinamide, et moxifloxacine pendant

6 mois. Bien que ce schéma thérapeutique n'ait pas fait l'objet d'un essai comparatif, il peut être proposé un relais par rifampicine et moxifloxacine après 2 mois de quadrithérapie et en cas d'évolution favorable, en particulier en cas d'atteinte peu sévère (348,349).

Le traitement de la tuberculose multirésistante diffère peu chez les PVVIH par rapport aux sujets séronégatifs pour le VIH. Celui-ci a fait l'objet d'essais thérapeutiques récents (350–354). Chez les PVVIH, la prise en charge d'une tuberculose résistante présente néanmoins des complexités supplémentaires liées au risque d'interactions médicamenteuses avec les ARV et au risque d'IRIS, et celle-ci doit impérativement être décidée en équipe multidisciplinaire, avec notamment l'avis du centre national de référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (<https://cnrmyrma.fr/>). Lorsque cela est possible, il est recommandé d'avoir systématiquement recours au dosage médicamenteux des antituberculeux pour guider d'éventuelles adaptations thérapeutiques dans une approche thérapeutique personnalisée (suivi de l'observance thérapeutique, troubles de l'absorption, risque de toxicité liée à certaines molécules dont le linezolid (355–357)).

Propositions de recommandations

Dépistage de la tuberculose infection (*i.e.* tuberculose latente)

Le dépistage de la tuberculose infection repose de préférence sur les tests de détection d'interféron gamma (IGRA), ou sur l'intradermo réaction (IDR) à la tuberculine, et doit préférentiellement être ciblé sur les populations les plus à risque : sujets originaires de zones géographiques de forte endémie et/ou vivant en situation de précarité, présentation tardive (CD4 <350/μL). (AE)

Chez les PVVIH ayant des CD4 <200/μL, le dépistage de la tuberculose doit en premier lieu passer par une recherche de tuberculose maladie active, avec réalisation systématique d'une radiographie thoracique, et au moindre doute complétée par un scanner thoracique. (AE)

Prise en charge de la tuberculose infection

En l'absence d'arguments pour une tuberculose maladie et en l'absence de notion de traitement antérieur d'une tuberculose maladie ou d'une tuberculose infection, il est recommandé de traiter toute tuberculose infection chez les PVVIH originaires de zones de forte endémie, en particulier si la migration ou le contage est récent (<2 ans) et en cas de déficit immunitaire avec des CD4 <200/μL. (Grade A) Pour les autres situations, si une tuberculose infection est diagnostiquée, le traitement est à discuter au cas par cas.

Les schémas thérapeutiques possibles pour le traitement de la tuberculose infection sont :

- isoniazide (PO, 3-5 mg/kg/j ou 300 mg/j) associé à de la vitamine B6, (Grade A) pour une durée de 6 mois (AE)
- isoniazide (PO, 3-5 mg/kg/j ou 300 mg/j) associé à de la vitamine B6 + rifampicine (PO, 10 mg/kg/j ou 600mg/j) pour une durée de 3 mois (Grade A)
- rifampicine (PO, 10 mg/kg/j ou 600 mg/j) pour une durée de 4 mois (Grade A)

Le choix du traitement est à discuter en fonction du risque d'hépatotoxicité et des interactions prévisibles entre le traitement antituberculeux et le traitement ARV.

Traitement de la tuberculose maladie

Le traitement antituberculeux ne diffère pas chez les PVVIH de celui recommandé chez les patients non infectés :

-Quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, éthambutol, et pyrazinamide) pendant 2 mois (arrêt de l'éthambutol en cas de souche confirmée sensible à la rifampicine et phénotypiquement sensible à l'isoniazide et éventuellement génotypiquement en l'absence de facteurs de risque de résistance à l'isoniazide [notamment, un contexte de traitement antérieur antituberculeux]), suivie d'une bithérapie (isoniazide et rifampicine) pendant au moins 4 mois (sous réserve d'une évolution clinique favorable, négativation des cultures, modification du schéma initial nécessitant un allongement du traitement), à l'exception de l'atteinte neuroméningée et l'atteinte osseuse pour laquelle la durée de la bithérapie est de 7 à 10 mois. (Grade A)

-Le traitement ARV de référence en cas de co-infection VIH-tuberculose repose sur l'association d'efavirenz et de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. (Grade A) Bien qu'il y ait moins de données de littérature sur leur utilisation dans ce contexte, le dolutegravir (50 mg x 2/j) et le raltegravir (400 mg x2/j) sont des alternatives possibles à l'efavirenz. (Grade B) Un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé

Le traitement de la tuberculose résistante à l'isoniazide et sensible à la rifampicine repose sur une association de rifampicine, d'éthambutol, de pyrazinamide, et de moxifloxacine pour une durée de 6 mois. (Grade A) Il peut être proposé un relais par rifampicine et moxifloxacine après 2 mois de quadrithérapie et en cas d'évolution favorable, en particulier en cas d'atteinte peu sévère. (AE)

Le traitement de la tuberculose multirésistante diffère peu chez les PVVIH par rapport aux sujets séronégatifs pour le VIH. Chez les PVVIH, la prise en charge d'une tuberculose résistante présente néanmoins des complexités supplémentaires liées au risque d'interactions médicamenteuses et au risque d'IRIS, et celle-ci doit impérativement être décidée en équipe multidisciplinaire. (AE)

10. Quelles sont les modalités de prise en charge des infections à *Mycobacterium avium* chez les PVVIH ?

Les infections à *Mycobacterium avium* surviennent essentiellement chez les PVVIH ayant des CD4 <100/μL (358,359), et la grande majorité des cas surviennent à <50/μL (360,361)). La présentation habituelle est celle d'une infection disséminée : fièvre, asthénie, amaigrissement, douleurs abdominales, diarrhées, hépatosplénomégalie, et adénopathies profondes/périphériques (358,362,363). Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *M. avium* dans les hémocultures, en myéloculture, ou sur culture d'une biopsie (ganglionnaire, hépatique...). L'incidence des infections à *Mycobacterium avium* a considérablement diminuée sur les 20 dernières années, passant de plus de 27-60 cas par 1000 personnes-années avant 1995, à moins de 2 cas par 1000 personnes-années actuellement (152,364,365).

Le traitement des infections disséminées à *M. avium* repose sur l'association d'un macrolide (clarithromycine 500 mg x2/j ou azithromycine 500 mg/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j). L'ajout de la rifabutine (300 mg/j) à cette bithérapie n'est pas systématiquement proposée dans les recommandations internationales (4,19,28). Dans le traitement des mycobactéries non-tuberculeuses pulmonaires, l'ajout de la rifabutine est néanmoins systématiquement recommandé, dans le but d'éviter l'émergence de résistances aux macrolides (366). Pour les formes disséminées des PVVIH, l'ajout de la rifabutine a été associé à une meilleure survie et un moindre risque d'émergence de résistance aux macrolides dans deux essais réalisés avant l'utilisation d'ARV efficaces (367,368). De ce fait, il est recommandé de systématiquement associer la rifabutine au macrolide et à l'éthambutol, en particulier en cas de forme sévère ou de bactériémie, ainsi qu'en cas de risque de résistance aux macrolides (28,369). La durée de traitement est d'au moins 12 mois après négativation des prélèvements mycobactériologiques.

La prophylaxie primaire n'est actuellement plus recommandée chez les sujets pour lesquels est débuté un traitement ARV (19,28).

Propositions de recommandations

Le traitement des infections disséminées à *M. avium* repose sur une association d'un macrolide (clarithromycine 500 mg x2/j ou azithromycine 500 mg/j), d'éthambutol (15 mg/kg/j), (Grade A) et de la rifabutine 300 mg/j (ou 150 mg/j voire 150 mg 1j/2 si association avec ritonavir ou cobicistat). (Grade B)

La durée de traitement est de 12 mois après négativation des prélèvements mycobactériologiques. (AE)

La rifabutine est un inducteur enzymatique, et la clarithromycine et l'azithromycine des inhibiteurs enzymatiques, qui peuvent occasionner des interactions médicamenteuses, notamment avec certains ARV. Un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé. (AE)

11. Quelles sont les particularités de la prise en charge des pneumopathies bactériennes invasives chez les PVVIH ?

11.1. Quelle est l'épidémiologie des pneumopathies bactériennes invasives chez les PVVIH ?

Les pneumopathies bactériennes invasives restent la première cause de morbi-mortalité d'origine infectieuse chez les PVVIH, avec une incidence augmentée par rapport à celle de la population générale (370–373). Dans une étude récente de la Swiss HIV cohort portant sur 12 927 PVVIH (contrôle virologique chez 80% des patients et taux de CD4 médian à 476/ μ L), les facteurs associés à la survenue d'une pneumopathie bactérienne étaient l'âge avancé, un bas niveau socio-économique, un tabagisme actif, l'usage de drogues intraveineuses, une bronchopathie obstructive, un antécédent de pneumopathie, une charge virale VIH élevée, et un taux de CD4 bas (374). Dans cette cohorte, l'incidence a diminué de 13 (IC 95% : 10-18) à 7 (IC 95% : 5-9) cas/1000 personnes-année entre 2008 et 2018, expliquée par la diminution du tabagisme, le meilleur contrôle virologique, et l'augmentation des CD4, approchant ainsi l'incidence estimée dans la population générale de pays Européens (375,376) ou des Etats-Unis (377).

Il est difficile de dresser une représentation précise des micro-organismes responsables, étant donné le faible nombre de travaux récents chez les PVVIH. De plus, la documentation bactérienne est le plus souvent prise à défaut dans les pneumopathies aiguës communautaires alors que la documentation virale a largement été optimisée ces 20 dernières années, modifiant ainsi l'épidémiologie récente. Néanmoins, si la plupart des pneumopathies ne sont pas documentées, la répartition des microorganismes diffère peu de celle des sujets séronégatifs (378,379). *Streptococcus pneumoniae* est la principale cause bactérienne des pneumopathies aiguës communautaires chez les PVVIH, et est associée aux mêmes facteurs favorisants que dans la population générale (âge avancé, consommations tabagique et éthylique chroniques, usage de drogue intraveineuse) (370,372). Parmi l'ensemble des cas de pneumopathie pneumococcique en réanimation en France en 2014, 32/1665 (2%) survenaient chez des PVVIH, avec une mortalité à 28 jours de 34% dans ce sous-groupe de patients (380). Les pneumopathies à *H. influenzae* sont principalement décrites chez des sujets très immunodéprimés (CD4 <100/ μ L) (381). Les pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, et *Legionella pneumophila* sont rares, et ne présentent pas de particularités chez les PVVIH par rapport aux sujets séronégatifs (378,382). Les pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* sont essentiellement retrouvées chez les sujets très immunodéprimés (taux de CD4 <50/ μ L) et/ou ayant des facteurs de risque surajoutés (neutropénie, comorbidités dont une pathologie respiratoire chronique) (383). Les pneumopathies à *Staphylococcus aureus* sont plus volontiers décrites en contexte post-grippal (384). Enfin, le rôle des virus respiratoires dans la pathogénèse des co-infections virales/bactériennes a peu été étudié chez les PVVIH, mais les données obtenues dans la population générale suggèrent un plus mauvais pronostic (385,386).

11.2. Quelles sont les particularités de la prise en charge des pneumopathies invasives bactériennes chez les PVVIH ?

Les principes de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la pneumopathie aigue communautaire chez les PVVIH avec contrôle virologique sous traitement ARV sont les mêmes que chez les sujets séronégatifs (387).

L'infection par le VIH, à elle seule, ne justifie pas un élargissement du spectre ou un allongement de la durée du traitement antibiotique. Ainsi, chez les PVVIH avec un bon contrôle immunovirologique, les recommandations thérapeutiques pour la population générale s'appliquent.

Chez le sujet immunodéprimé (CD4 <200/μL), ainsi qu'au moindre doute diagnostique, la réalisation d'un bilan microbiologique et d'une tomodensitométrie est impérative afin d'exclure la possibilité d'une infection opportuniste (en particulier une pneumocystose ou une tuberculose pulmonaire) et de guider le traitement anti-infectieux probabiliste. L'utilisation des fluoroquinolones, en particulier antipneumococciques, doit être réfléchi compte tenu du risque de retarder le diagnostic d'une éventuelle tuberculose. L'arrêt du tabac est associé à une réduction considérable du risque d'infection bactérienne pulmonaire et doit être systématiquement recommandé (388).

Propositions de recommandations

Les pneumopathies bactériennes restent la première cause de morbi-mortalité d'origine infectieuses chez les PVVIH. L'incidence approche celle de la population générale lorsque la charge virale est contrôlée et les CD4 sont élevés.

Le tabagisme est un facteur de risque modifiable majeur.

Streptococcus pneumoniae est la principale bactérie responsable.

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. (AE)

Chez les PVVIH immunodéprimées (CD4 <200/μL, autre), la réalisation d'un bilan microbiologique et d'une tomodensitométrie thoracique est impérative afin d'exclure une pathologie opportuniste et de guider le traitement anti-infectieux. (AE)

12. Quelles sont les particularités de la prise en charge de la grippe chez les PVVIH ?

Chez les PVVIH, la grippe est associée à une durée plus importante de symptômes et à un surrisque d'hospitalisation et de décès par rapport à la population générale (389–392). Ce risque de complications diminue considérablement sous traitement ARV et lorsque le taux de CD4 augmente, sans disparaître complètement (393–395), même si des données plus récentes de pays du Nord suggèrent un risque identique à la population générale en cas de contrôle immunovirologique (396). Les PVVIH font à ce titre partie des populations ciblées par la vaccination antigrippale annuelle (voir chapitre « Vaccination des PVVIH ») et des recommandations comportementales et d'hygiène habituelles pour limiter les contacts à risque.

Dans la plus récente mise à jour (2018) de son avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière (397), le Haut Conseil de Santé Publique recommande une utilisation ciblée des inhibiteurs de neuraminidase, quel que soit le statut vaccinal, chez les PVVIH. Il n'existe aucune étude évaluant l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase spécifiquement chez les PVVIH. Ces recommandations sont particulièrement à appliquer pour les PVVIH ayant au moins un autre facteur de risque de grippe compliquée (charge virale non contrôlée, CD4 <400/μL, autre pathologie chronique éligible à la vaccination antigrippale) :

- Le traitement curatif des personnes symptomatiques repose sur l'oseltamivir (PO, 75 mg x2/j chez l'adulte) pour une durée de 5 jours. L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié le plus rapidement possible sans attendre le résultat d'un éventuel test de confirmation virologique. L'intérêt de doses plus élevées d'oseltamivir n'a pas été démontré (398).
- Un traitement préemptif (idem schéma curatif) est recommandé chez les patients encore asymptomatiques mais jugés à risque très élevé de complications (exemple : CD4 <200/μL et/ou pathologie chronique sévère ou décompensée) en cas de contact étroit avec un cas confirmé ou suspect de grippe.
- Un traitement prophylactique post-exposition est recommandé pour les PVVIH en cas de contact étroit de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou suspect de grippe (oseltamivir, PO, 75 mg/j durant 10 jours).

Propositions de recommandations

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 ARV et lorsque le taux de CD4 augmente.

La prescription d'antiviraux anti-grippaux repose sur les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique. En l'absence de données sur les populations cibles, la HAS a rendu un avis favorable au remboursement uniquement en situation de pandémie grippale.

Les recommandations d'antiviraux [hors AMM] doivent être plus particulièrement appliquées chez les PVVIH ayant au moins un autre facteur de risque (charge virale non contrôlée, CD4 <400/μL, autre pathologie chronique éligible à la vaccination antigrippale). (AE)

13. Quelles sont les modalités de prise en charge du COVID-19 chez les PVVIH ?

L'infection COVID-19 ne semble pas plus fréquente chez les PVVIH que dans la population générale (399). Les premières études publiées montrent que les PVVIH, en comparaison à la population générale, sont plus à risque de développer une forme grave et à risque de mortalité (399–403). Une méta-analyse compilant les données de 16 études (71 millions de personnes, dont 800 000 PVVIH), fait état d'un surrisque relatif de décès de 1,3 (IC 95% : 1,09-1,56) après ajustement sur certains facteurs confondants (âge, sexe, comorbidités) (399). Ce surrisque semble néanmoins maximal pour les sujets présentant d'autres comorbidités associées à un risque de forme grave de COVID-19 (notamment un âge avancé, l'obésité, cardiopathies) (401,404), et/ou une immunodépression (CD4 bas, charge virale non contrôlée) (400,405–408). Ces résultats restent débattus, car les résultats de certaines études sont contradictoires, possiblement expliqués par une importante hétérogénéité des populations étudiées, des groupes comparateurs, et par la difficulté à prendre en compte les facteurs confondants associés à la mortalité (409). De plus, la majorité des résultats proviennent des pays du Sud alors que certains travaux menés dans les pays du Nord ne rapportent pas d'association significative entre l'infection par le VIH et la survenue de formes graves de COVID-19 (410). Ainsi, peu de données sont disponibles en Europe et prenant compte les effets d'une généralisation de la vaccination anti-COVID-19 et la circulation de variants plus récents. En effet, la définition des groupes particulièrement à risque d'évolution défavorable a été établie sur les bases des études principalement menées lors de la 1^{re} vague. Dans une étude réalisée entre juin et décembre 2021 et portant sur 3649 sujets (dont 1241 étaient des PVVIH) ayant présenté une infection COVID-19 (48,5% d'infections au variant Delta et 41% de variant Omicron) après avoir reçu deux doses vaccinales de vaccin ARN messager, le risque de forme sévère était similaire (hazard ratio ajusté à 1,02) chez les PVVIH et les sujets séronégatifs. Ce surrisque de forme grave était néanmoins supérieur chez les sujets ayant des CD4 <350/ μ L (hazard ratio 1,59 [0,99-2,46]) (411).

Ainsi, en cas d'infection par le SARS-CoV-2 avérée chez une PVVIH, les recommandations Américaines et Européennes s'accordent sur le fait que la stratégie thérapeutique ne diffère pas de celle proposée en population générale, considérant comme populations à risque de forme grave, les personnes âgées, ayant des comorbidités à risque, et/ou une immunodépression (CD4 bas) (28,412,413).

En l'absence d'un de ces facteurs de risque, l'infection par le VIH ne justifie pas à elle seule un traitement antiviral précoce (nirmaltrevir/ritonavir, remdesivir) en cas de d'infection récente ne nécessitant pas d'oxygénothérapie.

Il peut néanmoins être discuté une prise en charge spécifique au cas par cas, telle que l'utilisation d'un traitement antiviral précoce chez une PVVIH, notamment en cas d'immunodépression (CD4 <200/ μ L) ou en cas de comorbidités à risque de forme grave définies par la HAS.

Il est également important de noter que l'utilisation du nirmaltrevir/ritonavir expose au risque d'interactions avec certains traitements ARV (à vérifier sur <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>, ou <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>).

En cas d'indication à un traitement par dexaméthasone chez une PVVIH, à fortiori en cas d'immuno-dépression, une attention particulière devra être portée sur le risque de réactivation d'une infection à CMV sous corticothérapie.

Enfin, chez un PVVIH avec une immunodépression qui présente une pneumonie, la documentation d'une infection à SARS-CoV-2 n'élimine pas la possibilité d'une autre infection, en particulier opportuniste. Des cas de co-infection COVID-19/pneumocystose pulmonaire ont été rapportés, en particulier chez des patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de pneumocystose pulmonaire (414). Une série autopsique de patients décédés à domicile dont 1/3 étaient des PVVIH, a aussi mis en évidence des cas de co-infections COVID-19/tuberculose pulmonaire (415). Une tomodensitométrie thoracique est aussi recommandée pour aider au diagnostic étiologique et ne pas méconnaître des signes de surinfection bactérienne ou une infection opportuniste associée.

Propositions de recommandations

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.

En revanche, ce dernier peut être décidé au cas par cas, en présence de comorbidités, et/ou d'un non-contrôle immuno-virologique VIH (CD4 <200/ μ L). (AE)

14. Quelles sont les particularités de la prise en charge des infections bactériennes digestives chez les PVVIH ?

14.1. Quelle est l'épidémiologie des infections bactériennes digestives chez les PVVIH ?

Les infections bactériennes digestives sont plus fréquentes chez les PVVIH que dans la population générale, l'incidence diminuant sous ARV et avec la restauration immunitaire (416,417). Elles sont principalement dues à *Clostridioides difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* et *Escherichia coli*, et peuvent se présenter sous la forme d'une gastroentérite simple, ou d'une forme plus prolongée ou sévère, associant parfois un syndrome dysentérique (416,417). Les formes bactériémiques, parfois sans signes digestifs associés, sont plus fréquentes chez les PVVIH que dans la population générale, davantage lorsque le taux de CD4 est $<200/\mu\text{L}$, en particulier pour les infections invasives à *Salmonella* non typhiques (418–421). Des cas de diarrhée bactérienne par transmission sexuelle sont de plus en plus rapportés, en particulier liées à *Shigella*, mais aussi à *Campylobacter* ou *E. coli* entéropathogène ou -toxinique chez des PVVIH hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ayant des pratiques oro-anales, avec un taux de résistance anormalement élevé aux antibiotiques (422–425). Un voyage dans un pays à ressources limitées, ou dans des conditions sanitaires non optimales est aussi à risque d'infection bactérienne à transmission oro-fécale. Parallèlement à l'augmentation d'incidence en population générale, les infections à *C. difficile* représentent l'une des principales causes de diarrhée d'origine bactérienne chez les PVVIH, avec une incidence estimée à 2,9-8,3 cas par 1000 personnes-années (417,426,427). En plus des facteurs favorisants habituels (hospitalisation antérieure, antibiothérapie, prise d'inhibiteurs de la pompe à proton), le niveau d'immunodépression (CD4 $<50/\mu\text{L}$) est un facteur indépendamment associé à la survenue d'une colite à *C. difficile* chez les PVVIH (426).

Chez les PVVIH, la prévalence d'entérobactéries multirésistantes était plus importante que dans la population générale dans une étude européenne (23,9 vs 8,3%) et américaine (21,5 vs 16,5%) (428,429). Une méta-analyse montrait un surrisque non significatif de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux céphalosporines de troisième génération (C3G) chez les PVVIH (OR 1,59 ; IC 95% : 0,83-3,05) (430). Les données du CNR en population générale rapportent en 2020 des niveaux moyens de résistance à la ciprofloxacine, l'azithromycine, le céfotaxime chez respectivement 9,4%, 0,3% et 0,7% des souches de *Salmonella* et 33%, 45% et 7% des souches de *Shigella* (431).

14.2. Quelles sont les particularités du traitement des infections à *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, et *Clostridioides difficile* chez les PVVIH ?

La prise en charge d'une diarrhée supposée infectieuse chez une PVVIH dépend du statut immunovirologique du patient, de la sévérité de l'épisode, et du contexte géographique. Une diarrhée aiguë sans signe de gravité chez une PVVIH sous traitement ARV avec des CD4 $>200/\mu\text{L}$ 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 et de l'antibiogramme. En effet, une résistance croissante aux fluoroquinolones est rapportée pour *Salmonella*,

Shigella, et *Campylobacter* (432–434), ce qui rend impératif la réalisation d'un antibiogramme, particulièrement chez les PVVIH HSH, ou en provenance d'Afrique ou d'Asie.

En cas d'immunodépression (CD4 <200/μL ou autre facteur surajouté), de diarrhée d'intensité marquée avec retentissement sur les activités, ou de syndrome dysentérique, une antibiothérapie probabiliste est recommandée : azithromycine (1 g 1 fois ou 500 mg/j 3 jours) ou ciprofloxacine (500 mg x 2/j) en alternative. En cas de retour d'Asie, l'azithromycine est à privilégier, du fait de la prévalence élevée de *Salmonella* ou de *Campylobacter* résistants aux quinolones (435).

En cas de forme sévère nécessitant une hospitalisation, la ceftriaxone intraveineuse est privilégiée (étant donné la prévalence de la résistance aux autres molécules), associée à l'amikacine en cas de sepsis.

En cas de salmonellose non Typhique ou de shigellose, selon les résultats de l'antibiogramme, l'azithromycine (500 mg/j) (436) ou la ciprofloxacine (500 mg x 2/j) peuvent être proposées en première intention, et la ceftriaxone lorsque la voie orale est impossible (437). Un traitement de 3 jours est préconisé, pouvant être allongé à 7 jours en cas d'immunodépression et selon la sévérité du tableau (438–440). En cas de bactériémie à *Salmonella* ou *Shigella*, une durée de 14 jours est justifiée en cas d'immunodépression (CD4 <200/μL, autre facteur surajouté) (439,441,442). La présence d'un foyer profond peut justifier des durées plus longues. Des récurrences sont possibles en cas d'infection invasive à *Salmonella*, particulièrement chez le PVVIH avec un taux de CD4 <200/μL et/ou avec une non réponse virologique (441). Elles représentent un événement classant SIDA, imposent de rechercher un foyer profond, et peuvent justifier de prolonger la durée du traitement (442).

En cas de fièvre typhoïde, la ciprofloxacine reste le traitement de première intention si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est <0,125 mg/L, et l'azithromycine l'alternative (443,444).

En cas d'infection simple à *Campylobacter*, l'azithromycine est le traitement de première intention, et la ciprofloxacine l'alternative si la souche est sensible (436). En cas de bactériémie, la monothérapie de macrolide ou fluoroquinolone est déconseillée. L'utilisation d'une β-lactamine sensible (amoxicilline-clavulanate, imipenem) ± associée à la gentamicine est proposée (445).

La prise en charge des infections digestives à *C. difficile* chez les PVVIH ne présente pas de particularités en termes de présentation clinique ou de sévérité par rapport aux sujet séronégatifs, et a fait l'objet de recommandations récentes de l'IDSA et de l'ESCMID (446,447). Le traitement recommandé du premier épisode est la fidaxomicine (PO, 200 mg/j pendant 10 jours) ou en cas d'indisponibilité la vancomycine (PO, 125 mg x4/j pendant 10 jours). Le traitement des formes récidivantes relève d'un avis spécialisé.

Propositions de recommandations

Les infections bactériennes digestives sont plus fréquentes chez les PVVIH que dans la population générale, l'incidence diminuant sous ARV 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 du patient, de la sévérité de l'épisode, et du contexte géographique.

Une diarrhée aigue sans signe de gravité chez une PVVIH sous traitement ARV avec des CD4 >200/ μ L ne nécessite généralement pas de prescription systématique d'antibiotiques. (Grade A) 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, autre), de diarrhée d'intensité marquée, ou de syndrome dysentérique, une antibiothérapie probabiliste est recommandée : azithromycine (1 g 1 fois ou 500 mg/j pendant 3 jours), ou ciprofloxacine (500 mg x 2/j) en alternative. (AE)

En cas de forme sévère nécessitant une hospitalisation, la ceftriaxone intraveineuse est privilégiée, associée à l'amikacine en cas de sepsis. (AE)

Selon les résultats de l'antibiogramme :

- En cas de salmonellose non Typhique ou de shigellose, l'azithromycine (500 mg/j) ou la ciprofloxacine (500 mg x 2/j) sont proposées en première intention, et la ceftriaxone si la voie orale impossible. (AE) Des récurrences sont possibles en cas d'infection invasive à *Salmonella*, particulièrement chez le PVVIH avec un taux de CD4 <200/ μ L et/ou avec une non-réponse virologique. Elles imposent de rechercher un foyer profond et peuvent justifier de prolonger la durée du traitement.
- En cas de fièvre typhoïde, la ciprofloxacine reste le traitement de première intention si la CMI est <0,125 mg/L, et l'azithromycine l'alternative. (Grade A)

La prise en charge des infections digestives à *C. difficile* chez les PVVIH ne présente pas de particularités par rapport aux sujets séronégatifs.

15. Quelles sont les modalités de prise en charge des infections à *Bartonella* chez les PVVIH ?

Chez les PVVIH, les bactéries du genre *Bartonella* sont responsables de manifestations cliniques polymorphes: lymphadénite de la maladie des griffes du chat, fièvre prolongées, endocardites à hémocultures négatives, rétinites, angiomatose bacillaire, et péliose hépatique (448). Chez les PVVIH sévèrement immunodéprimées (CD4 <50/μL), l'infection se manifeste par l'angiomatose bacillaire, la péliose hépatique, ou l'endocardite. Le tableau le plus caractéristique de l'angiomatose bacillaire associe une fièvre prolongée, des sueurs nocturnes, une altération de l'état général d'évolution progressive avec des lésions cutanées papulo-nodulaires violacées. D'autres tableaux sont également décrits (fièvre isolée prolongée, hépatosplénomégalie, adénopathies). *B. henselae*, transmise par le chat, est le plus souvent en cause. Plus rarement, dans un contexte de précarité, des cas liés *B. quintana* transmise par les poux, ont aussi été décrits. La prévalence des infections à *Bartonella* chez les PVVIH présentant une fièvre prolongée est vraisemblablement sous-estimée (449). Le diagnostic de bartonellose n'est pas toujours aisé et repose habituellement sur une combinaison de plusieurs modalités. L'histologie et la PCR sont les outils les plus informatifs en contexte d'immunodépression profonde (450–453). La culture (hémoculture, ou culture de tissus) peut parfois aider au diagnostic, mais elle est le plus souvent négative (449,454), et la sérologie est souvent prise à défaut dans l'angiomatose bacillaire (454). Le traitement des infections à *Bartonella* n'a pas fait l'objet d'évaluation particulière chez les PVVIH, et repose (hors endocardite) sur les macrolides (azithromycine PO, 500 mg/j) ou la doxycycline (PO, 100 mg x2/j). La durée de traitement est fonction de la sévérité de l'atteinte et du statut immunologique du patient. En cas de forme systémique, la durée est d'au moins 3 mois (4,19,28). Le traitement des endocardites à *Bartonella* repose sur l'association de doxycycline pendant 4 à 6 semaines et de gentamicine pendant 2 semaines.

Propositions de recommandations

Chez les PVVIH, les bactéries du genre *Bartonella* sont responsables de manifestations cliniques polymorphes, et en cas d'immunodépression profonde (CD4 <50/μL), de l'angiomatose bacillaire, de la péliose hépatique, ou d'endocardite.

L'histologie et la PCR sont les outils diagnostiques les plus informatifs en contexte d'immunodépression profonde.

Le traitement des infections à *Bartonella* repose sur les macrolides (azithromycine PO, 500 mg/j) ou la doxycycline (PO, 100 mg x2/j). (Grade A)

La durée de traitement est fonction de la sévérité de l'atteinte et du statut immunologique du patient. En cas de forme systémique, la durée est d'au moins 3 mois. (Grade B)

Le traitement des endocardites à *Bartonella* repose sur l'association de doxycycline pendant 4 à 6 semaines et de gentamicine pendant 2 semaines. (Grade B) Le traitement des endocardites à *Bartonella* repose sur l'association de doxycycline pendant 4 à 6 semaines et de gentamicine pendant 2 semaines (Grade B).

16. Quelle sont les modalités de prise en charge de l'histoplasmose chez les PVVIH ?

16.1. Quelle est la présentation clinique de l'histoplasmose chez les PVVIH ?

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* est endémique aux Etats-Unis (Ohio, Mississippi), dans les Caraïbes (Haïti, Antilles), et en Amérique Latine. Il existe également des foyers en Afrique Subsaharienne, en Asie, et en Australie (455,456). En Amérique Latine, l'histoplasmose est la principale infection opportuniste chez les PVVIH en terme d'incidence et de mortalité (457). L'histoplasmose disséminée des PVVIH semble toutefois massivement sous-diagnostiquée en Amérique latine et serait possiblement la cause d'un nombre important de décès chez les PVVIH sur ce continent, mais aussi peut-être en Afrique et en Asie (457–460). En Guyane française, si l'histoplasmose disséminée reste la première infection opportuniste en termes d'incidence (1,5/100 personnes-années infectées par le VIH), la létalité associée a été divisée par 10, désormais durablement <5% (461–463).

Chez les PVVIH, l'histoplasmose est associée à des CD4 <150/μL (même si elle peut également survenir chez des patients avec des CD4 >150/μL) (464), et se manifeste généralement sous forme d'infection disséminée (3). Les principaux symptômes de l'histoplasmose disséminée sont la fièvre, l'amaigrissement, les signes digestifs (douleur abdominale, diarrhée), les signes respiratoires (toux, dyspnée, douleur thoracique), une polyadénopathie, et une hépatosplénomégalie (464–467). Des signes cutanéomuqueux (papules, nodules, érosions ou ulcérations cutanées ou muqueuses) sont retrouvés dans <10% des cas (466,468). L'atteinte neurologique (méningite, méningo-encéphalite) est beaucoup plus rare (466,469). La pancytopénie peut parfois traduire un syndrome d'activation macrophagique, dont l'histoplasmose est la principale cause en zone d'endémie (470). Les symptômes de l'histoplasmose disséminée ne sont pas spécifiques, et il peut être difficile de les distinguer de ceux d'autres infections opportunistes, et notamment de la tuberculose disséminée, qui en est le principal diagnostic différentiel (471,472). La présence de signes digestifs, d'une hépatosplénomégalie, d'une pancytopénie, ou d'une élévation des transaminases orienteraient dans ces cas plus vers une histoplasmose (471). De plus, la co-infection tuberculose-histoplasmose est relativement fréquente en zone d'endémie (9-38% des cas selon la région (473)).

L'histoplasmose à *H. capsulatum* var. *duboisii*, ou histoplasmose Africaine, est plus rare, et n'est endémique qu'en Afrique sub-Saharienne. Les principales atteintes de l'histoplasmose à *H. capsulatum* var. *duboisii* sont cutanées, ganglionnaires, et osseuses (460). Chez les PVVIH, les atteintes disséminées avec fièvre, amaigrissement, et hépatosplénomégalie sont néanmoins fréquentes (474). Cette forme clinique n'est pas actuellement considérée comme une pathologie classant SIDA.

16.2. Quelles sont les modalités du diagnostic de l'histoplasmose chez les PVVIH ?

L'examen de référence dans le diagnostic de l'histoplasmose disséminée est l'examen direct et la culture mycologique (hémoculture, myélogramme, urines, liquide broncho-alvéolaire, liquide cérébrospinal, tout tissu) (475,476). Celle-ci présente néanmoins des limites, notamment des délais de positivité de plusieurs semaines (2-6 semaines, pour une médiane à 2 semaines), et la nécessité de manipuler

la culture dans un laboratoire P3. Le diagnostic peut également être posé, selon la disponibilité locale des différents examens, par la détection de l'antigène *Histoplasma* dans le sang ou les urines, ainsi que par la positivité de la PCR *Histoplasma* dans le sang, le liquide broncho alvéolaire ou sur tissu (477), ou enfin par la mise en évidence d'*H. capsulatum* à l'anatomopathologie de biopsie d'organe atteint (aspect caractéristique des levures de 2-4µm de diamètre). Dans une méta-analyse récente évaluant les modalités diagnostiques de l'histoplasmose disséminée chez les PVVIH, la détection de l'antigène et la PCR étaient associées aux meilleures performances diagnostiques : sensibilité et spécificité de 95% et 97% pour la détection de l'antigène, et de 95% et 99% pour la PCR, comparé à une sensibilité de 77% pour la culture (478). Les performances diagnostiques de ces tests sont en revanche plus faibles dans les atteintes non disséminées d'histoplasmose (479). Les tests rapides de détection de l'antigène (par technique du Lateral Flow Assay) permettent un diagnostic plus rapide et sont plus facilement disponibles dans des contextes de ressources limitées que la recherche d'antigène par technique ELISA. Ces tests sont également associés à de très bonnes performances diagnostiques (sensibilité et spécificité de 92% et 94%, respectivement) (480). L'antigène *Histoplasma* représente de ce fait un outil important pour le diagnostic de l'histoplasmose chez les PVVIH provenant de régions d'endémie, dont la disponibilité nécessiterait d'être plus large en France. La sérologie *Histoplasma* est associée à une sensibilité relativement faible de 58% chez les sujets VIH immunodéprimés, et n'a donc pas sa place dans le panel diagnostique de l'histoplasmose chez les PVVIH (478). D'autres examens biologiques tels que le bêta-D-glucane (pour sa valeur prédictive négative élevée (481)) et l'antigène galactomannane (par réaction croisée) peuvent contribuer au diagnostic d'histoplasmose, mais leur intérêt diagnostique n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation détaillée chez les PVVIH (482). En cas de méningite, la culture sur liquide cébrospinal est fréquemment non-contributive, et le diagnostic peut être aidé par la PCR sur liquide cébrospinal (483).

De plus en plus discuté, par analogie avec la cryptococcose, le screening systématique de l'histoplasmose clinique ou infra-clinique à l'aide des nouveaux outils de détection d'antigène d'*Histoplasma* tend à se démocratiser dans certains centres en Amérique Latine pour le diagnostic étiologique au stade d'histoplasmose maladie, mais également au stade d'histoplasmose « infectieuse ou latente » infraclinique chez des patients immunodéprimés (CD4 <200/µL) devant initier un traitement visant une restauration immunitaire rapide afin d'éviter la morbidité parfois importante d'un IRIS (484–486). Il est donc recommandé de réaliser une recherche de l'antigène *Histoplasma* chez toute PVVIH en provenance d'une zone d'endémie connue ou suspectée, en cas de symptômes compatibles avec une histoplasmose. De même, il est recommandé de réaliser une recherche de l'antigène *Histoplasma* à titre systématique chez une personne asymptomatique en provenance d'une zone d'endémie, à fortiori en cas de CD4 bas (487). La positivité de l'antigène dans ce contexte doit impérativement faire rechercher activement une histoplasmose maladie, et peut également faire discuter l'introduction d'un traitement antifongique préemptif par itraconazole. Cependant, à la différence de la stratégie de dépistage systématique de l'antigène cryptococcique chez les PVVIH, il n'existe cependant pas encore de données concernant la prise en charge de l'antigénémie *Histoplasma* isolée.

16.3. Quelles sont les modalités du traitement de l'histoplasmose ?

16.3.1. Quelles sont les modalités du traitement curatif de l'histoplasmose ?

Le traitement d'attaque des formes sévères d'histoplasmose repose sur l'administration d'amphotéricine B liposomale (IV, 3 mg/kg/j) pour une durée de 2 semaines (4,19). Si la sévérité est classiquement

définie dans les recommandations de l’OMS par la présence d’une défaillance circulatoire ou respiratoire, de signes neurologiques, de troubles de la coagulation, d’une insuffisance rénale, ou d’une altération franche de l’état général (488), l’utilisation d’un score pronostic basé sur des caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques simples à l’admission peut également guider le choix du traitement antifongique initial (<http://cicec-antilles-guyane.org/hfs>) (489).

Un relais per os (itraconazole) plus précoce peut être envisagé en cas d’évolution clinique favorable (490). En cas de méningite, la dose d’amphotéricine B liposomale recommandée est augmentée à 5 mg/kg/j, et le traitement d’attaque est prolongé à 4-6 semaines (490). L’amphotéricine B deoxycholate est associée à des taux de succès inférieurs et un surrisque important d’effets indésirables rénaux, et doit donc être évitée (491).

Pour les formes non sévères, le traitement repose sur l’itraconazole (PO, en solution liquide à jeun, ou en gélules au cours du repas, 200 mg 3x/j pendant 72 h, puis 2x/j) (492). Un dosage résiduel d’itraconazole doit être réalisé après 7-15 jours de traitement (493). L’utilisation concomitante d’inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. En cas d’intolérance à l’itraconazole, le posaconazole et l’isavuconazole ont été utilisés en traitement de sauvetage dans des petites séries de cas, et peuvent donc être proposés sur avis d’un centre expert (494–496).

L’utilisation de traitements antifongiques triazolés expose au risque d’interactions médicamenteuses, notamment aux ARV, et leur administration chez les PVVIH doit systématiquement être précédée d’une vérification de l’ordonnance du patient (<https://www.hiv-druginteractions.org/>). En cas de co-infection histoplasme-tuberculose chez une PVVIH, l’utilisation concomitante de rifampicine et d’itraconazole ne doit pas être utilisée en raison de l’interaction entre les deux molécules. Dans ce cas, la prise en charge repose sur l’utilisation d’autres schémas thérapeutiques et doit impérativement être décidée en accord avec l’avis d’un centre expert.

Dans un essai thérapeutique de phase II portant sur 188 PVVIH pris en charge au Brésil pour une histoplasme disséminée (médiane de CD4 à 25/ μ L [de 1 à 361/ μ L]), un traitement dose unique par amphotéricine B liposomale 10 mg/kg suivi d’un relais oral par itraconazole était associé à un taux de réponse clinique similaire au traitement de référence d’amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) pendant 14 jours (84% vs. 74%). Ce traitement était par ailleurs associé à un taux similaire d’effets indésirables à J7 et J14, avec cependant une moindre toxicité néphrologique à J14 (12% vs. 30%). Sous réserve d’une confirmation de la non-infériorité de ce schéma thérapeutique dans un essai de phase III dédié, celui-ci pourra être susceptible d’être proposé en première ligne dans le traitement d’induction de l’histoplasme disséminée chez les PVVIH (292).

16.3.2. Quelles sont les modalités de la prophylaxie secondaire de l’histoplasme ?

L’itraconazole (PO, 200 mg x2/j) doit être poursuivi en relais du traitement d’attaque. Un dosage résiduel d’itraconazole doit être réalisé après 7-15 jours de traitement (493). La durée optimale de la prophylaxie secondaire n’a pas fait l’objet d’une réévaluation récente (497,498). La majorité des recommandations préconisent une durée d’au moins 12 mois, à condition d’être indétectable depuis au moins 6 mois avec des CD4 >150/ μ L (4,19,28). Il pourrait néanmoins être envisagé de raccourcir la durée de la prophylaxie secondaire à 3-6 mois, à condition d’une évolution clinique favorable, d’une indétectabilité sous ARV, et d’une reconstitution immunitaire (CD4 >200/ μ L) (488). Il n’existe aucune donnée permettant de recommander ce raccourcissement de durée de traitement dans les formes neurologiques (4,488).

16.3.3. Y a-t-il une indication à une prophylaxie primaire de l'histoplasme ?

L'efficacité d'une prophylaxie primaire par itraconazole (200 mg/j) pour diminuer le risque d'histoplasme chez des sujets ayant des CD4 <150/μL a été démontrée dans une étude randomisée contre placebo aux USA, mais cette prophylaxie n'était pas associée à un bénéfice sur la mortalité (499). La mesure la plus efficace pour limiter le risque d'histoplasme dans ce contexte reste la restauration immunitaire par l'instauration d'un traitement ARV efficace. Une prophylaxie par itraconazole (PO, 200 mg/j) peut néanmoins être discutée au cas par cas chez des sujets vivant en zone d'endémie et ayant des CD4 <150/μL, notamment lorsque les possibilités de dépister une éventuelle histoplasme sont limitées (4,500). Cette prophylaxie pourra être arrêtée lorsque les CD4 sont >150/μL et la charge virale indétectable sous traitement ARV.

Proposition de recommandations

Diagnostic :

L'examen de référence pour le diagnostic de l'histoplasme disséminée est la culture mycologique. Le diagnostic peut également être posé, selon la disponibilité locale des différents examens, par la positivité de la PCR *Histoplasma* dans le sang, dans le lavage broncho alvéolaire, ou sur tissu, ou par la détection de l'antigène *Histoplasma* dans le sang ou les urines, ou enfin par la mise en évidence d'*H. capsulatum* sur l'anatomopathologie de biopsie d'organe atteint.

Lorsque l'antigène *Histoplasma* est disponible, il est recommandé de réaliser une recherche de celui-ci chez toute PVVIH en provenance d'une zone d'endémie connue ou suspectée, en cas de symptômes compatibles avec une histoplasme. De même, il est recommandé de réaliser une recherche de l'antigène *Histoplasma* à titre systématique chez une personne asymptomatique en provenance d'une zone d'endémie, a fortiori en cas de CD4 bas. (AE) La positivité de l'antigène dans ce contexte doit impérativement faire rechercher activement une histoplasme maladie, et peut également faire discuter l'introduction d'un traitement antifongique préemptif par itraconazole. (AE) La disponibilité des tests antigéniques d'*Histoplasma* nécessiterait d'être plus large en France.

Traitement :

Le traitement d'attaque des formes sévères d'histoplasme repose sur l'administration d'amphotéricine B liposomale (IV, 3 mg/kg/j) pour une durée de 2 semaines. (Grade A) Un relais PO (itraconazole) plus précoce peut être envisagé en cas d'évolution clinique favorable. (Grade B) En cas de méningite, la dose d'amphotéricine B liposomale recommandée est augmentée à 5 mg/kg/j, et le traitement d'attaque est prolongé à 4-6 semaines. (Grade C)

Pour les formes non sévères, le traitement repose sur l'itraconazole (PO, en solution liquide à jeun, ou en gélules au cours du repas, 200 mg 3x/j pendant 72 h, puis 2 x/j). (Grade A) Un dosage résiduel d'itraconazole doit être réalisé après 7-15 jours de traitement. En cas d'intolérance à l'itraconazole, il peut être proposé le posaconazole [hors AMM] ou l'isavuconazole [hors AMM]. (Grade C)

L'itraconazole (PO, 200 mg x2/j) doit être poursuivi en relais du traitement d'attaque pour une durée de 12 mois. Ce traitement pourra être arrêté si la charge virale VIH est indétectable depuis >6 mois avec des CD4 >150/μL. (Grade A)

Il peut être envisagé de raccourcir la durée de la prophylaxie secondaire à 3-6 mois, si l'évolution clinique est favorable, avec une charge virale VIH indétectable et une bonne reconstitution immunitaire (CD4 >200/μL) sous ARV. (Grade B)

17. Quelles sont les particularités de prise en charge de la talaromyose (ex pénicilliose) chez les PVVIH ?

La talaromyose, anciennement appelée pénicilliose, est endémique en Asie du Sud-est (Thaïlande, Vietnam, Birmanie), au Sud de la Chine, et en Asie Centrale (Nord Est de l'Inde) (501,502). Chez les PVVIH, la talaromyose survient essentiellement chez des sujet ayant des CD4 <50/μL (503–505), et se présente dans près de 90% des cas sous forme disséminée avec fièvre, amaigrissement, hépatosplénomégalie, polyadénopathie, symptômes respiratoires (toux) et digestifs (douleurs abdominales, diarrhée), des lésions cutanées papulo-nécrotiques du visage, du tronc, et des extrémités, et plus rarement une méningoencéphalite (503,505–507).

Le diagnostic microbiologique repose sur l'examen microscopique de raclage/grattage de lésions cutanées, de ponctions de ganglions ou de moelle osseuse, de frottis de sang périphérique ainsi que sur les hémocultures périphériques et l'examen histopathologique de tissus infectés. La qPCR a une spécificité élevée (100%) dans les échantillons de sang total ou de plasma, mais la sensibilité varie de 70% à 86% (508). Ces examens sont cependant souvent mis en défaut (la sensibilité des hémocultures ne serait que d'environ 50% (503,509), et les lésions cutanées, bien que caractéristiques, sont inconstantes [présentes dans 44,5-83% des cas] (505,506,510)). Les tests antigéniques sont en cours de développement (501), et n'ont pas été validés prospectivement. En l'absence de test spécifique disponible, l'antigène galactomannane pourrait être un test diagnostique intéressant (sensibilité de 95,8% et spécificité de 90,9% pour un seuil à 1,0, dans une étude rétrospective de petite taille) (511).

Le traitement de référence de la talaromyose est l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) pendant 2 semaines, suivi d'un traitement d'entretien par itraconazole (200 mg 2x/j) pendant 10 semaines (512,513). La supériorité de l'amphotéricine B par rapport à l'itraconazole en traitement d'induction sur la mortalité à 6 mois a été démontrée dans un essai randomisé portant sur 440 PVVIH (513). La mortalité à 2 semaines était en revanche similaire dans les deux groupes (513,514). L'itraconazole d'emblée est donc parfois proposé dans le traitement des formes légères à modérées de talaromyose (28), mais sans que cette option thérapeutique n'ait été validée. Le voriconazole pourrait être une alternative à l'itraconazole (515,516). Après les 10 semaines de traitement d'entretien, une prophylaxie secondaire par itraconazole 200 mg/j est nécessaire, jusqu'à atteindre des CD4 >100/μL pendant au moins 6 mois (517).

Propositions de recommandations

Le traitement de référence de la talaromyose est l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) pendant 2 semaines, suivi d'un traitement d'entretien par itraconazole (200 mg 2x/j, [hors AMM]) pendant 10 semaines. (Grade A) Dans les formes de sévérité légère à modérée, l'itraconazole peut être proposé d'emblée. (Grade B) Le voriconazole pourrait être une alternative à l'itraconazole. (Grade C)

Après les 10 semaines de traitement d'entretien, une prophylaxie secondaire par itraconazole 200 mg/j est nécessaire, jusqu'à atteindre des CD4 >100/μL pendant >6 mois. (Grade A)

18. Quelles sont les particularités de prise en charge de la coccidioïdomycose chez les PVVIH ?

La coccidioïdomycose, causée par *Coccidioides immitis* et *C. posadasii*, est endémique dans les états du Sud-Ouest des USA (Arizona, Californie, Utah, Nevada, Nouveau Mexique), ainsi que dans certaines zones arides d'Amérique latine : Nord du Mexique, Venezuela, Brésil, et Argentine. Celle-ci est exceptionnellement rapportée en France chez des voyageurs provenant de ces régions. Chez les PVVIH, la coccidioïdomycose est associée à des CD4 <250/μL (518), et se présente volontiers sous forme disséminée avec une pneumopathie diffuse ou multinodulaire, parfois sous forme pulmonaire chronique fibro-cavitaire, accompagnée de manifestations extra-pulmonaires (519). Les principales manifestations extrapulmonaires sont cutanées : nodules, ulcères, infiltrations ; ostéoarticulaires : localisations vertébrales multiples avec respect des disques, métaphyses des os longs, côtes, crâne, atteinte symétrique des petits os des mains ; abcès des tissus mous en regard des lésions osseuses avec orifices fistuleux ; lésions lytiques avec réaction périostée modérée ; ténosynovite ; ganglionnaire périphérique et enfin méningée au pronostic dramatique avec céphalées initiales puis déficit neurologiques focaux avec atteinte des paires crâniennes et infarctus cérébraux.

Le diagnostic repose sur l'examen direct puis la mise en culture sur prélèvement respiratoire, et plus rarement sur tout type de prélèvement clinique, notamment dans les hémocultures ou dans le liquide cébrospinal (520,521). La détection d'antigène dans le sang, les urines, ou le liquide cébrospinal est particulièrement utile au diagnostic dans les formes extra-pulmonaires, notamment en cas de méningite (522). La PCR serait associée à une spécificité de 100%, et une sensibilité variable en fonction des localisations (74% globalement, de 54% pour le liquide cébrospinal à 91-94% pour les prélèvements respiratoires) (523).

Dans les formes pulmonaires non sévères, le traitement repose sur l'administration d'un antifongique triazolé (fluconazole, 400 mg/j, ou itraconazole 200mg x 3/j pendant 3 jours, puis 200mg x 2/j sont les deux traitements les plus utilisés) (524). Les données concernant le voriconazole, le posaconazole, et l'isavuconazole sont limitées, mais ceux-ci ont été utilisés dans les formes réfractaires (494,525–527).

Dans les formes pulmonaires sévères, l'amphotéricine B liposomale à la dose de 3-5 mg/kg/j est à privilégier jusqu'à amélioration clinique, avec un relais secondairement par itraconazole ou fluconazole.

Dans les méningites, le traitement de première intention est le fluconazole à forte dose (800-1200 mg/j). En cas d'évolution défavorable malgré des doses maximales de fluconazole, il peut être recommandé d'ajouter des injections intrathécales d'amphotéricine B à doses progressives. Des ponctions lombaires quotidiennes à hebdomadaires sont parfois nécessaires en cas d'hypertension intracrânienne (19,524).

La prophylaxie secondaire par fluconazole ou itraconazole doit être maintenue tant que les CD4 sont <250/μL (524), et il est parfois recommandé de la poursuivre à vie, notamment en cas de méningite (19,524), du fait du risque élevé de rechutes à l'arrêt du traitement, même sous traitement ARV bien suivi (4).

Propositions de recommandations

Dans les formes pulmonaires non sévères, le traitement repose sur l'administration d'un antifongique triazolé (fluconazole, 400 mg/j, ou itraconazole 200 mg x 3 pendant 3 jours, puis 200 mg x 2/j). (Grade A)

Dans les formes pulmonaires sévères, l'amphotéricine B liposomale à la dose de 3-5 mg/kg/j IV est à privilégier jusqu'à amélioration clinique, avec un relais secondairement par itraconazole ou fluconazole. (Grade A)

Dans les méningites, le traitement de première intention est le fluconazole à forte dose (800-1200 mg/j). (Grade A)

La prophylaxie secondaire par doit être maintenue tant que les CD4 sont $<250/\mu\text{L}$. (Grade A)

19. Quelle sont les modalités de prise en charge de leishmaniose viscérale chez les PVVIH ?

19.1. Quelles sont les modalités du diagnostic de la leishmaniose viscérale chez les PVVIH ?

La leishmaniose est due aux protozoaires *Leishmania infantum* (bassin Méditerranéen, Asie Centrale, Moyen-Orient, et Amérique Centrale et Amérique du Sud) et *Leishmania donovani* (Afrique de l'Est, Inde, Bangladesh, Népal) (528). Sur les 517 cas de leishmaniose autochtone notifiés au Centre National de Référence de la Leishmaniose entre 1998 et 2020 en France métropolitaine, dont 79% était des formes viscérales, tous les cas étaient dus à *L. infantum* et 31% étaient chez des PVVIH. Les départements où l'incidence était la plus élevée étaient méditerranéens : Alpes-Maritimes, Var, Bouches-du-Rhône, Gard, Hérault and Pyrénées Orientales. Parmi les 1725 cas de leishmanioses importées, 167 étaient des formes viscérales dont 94% étaient dues à *L. infantum* et 6% à *L. donovani* (529). Les patients avaient majoritairement contracté l'infection en Europe du Sud (52%), au Maghreb (25%) et en Afrique subsaharienne (16%). Les signes classiques de la leishmaniose viscérale sont une fièvre subaiguë/chronique, un amaigrissement, une hépatosplénomégalie, et une pancytopénie (528,530). De nombreuses manifestations atypiques sont possibles chez les PVVIH. Initialement décrites chez les PVVIH en Europe avec *L. infantum*, elles sont également retrouvées en Afrique de l'Est avec *L. donovani* (531), et comprennent des atteintes de la muqueuse digestive, des adénopathies superficielles ou profondes, et des atteintes cutanées (macules, papules, nodules (532)) survenant avant ou de façon concomitante aux autres symptômes (530,531).

Les méthodes conventionnelles pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale sont la mise en évidence du parasite par l'examen direct ou la culture sur prélèvement invasif (frottis de moelle, biopsie/ponction ganglionnaire) (533), avec une sensibilité variable en fonction du site (93-99% pour la ponction de rate, non réalisée en Europe (534), et 53-86% pour le frottis de moelle et ponction ganglionnaire (528)). La sensibilité du frottis sanguin est en revanche plus faible, de l'ordre de 56% pour les techniques les plus sensibles (535). La sérologie n'a que très peu d'intérêt dans le diagnostic de leishmaniose viscérale chez les PVVIH ; la sensibilité de celle-ci est faible chez les PVVIH (<50%), et elle peut également être positive en l'absence de symptômes (536). La PCR sur sang périphérique, sur frottis de moelle, ou éventuellement sur prélèvement de biopsie hépatique, est associée aux meilleurs performances diagnostiques (sensibilité de 92% et 98% pour le sang périphérique et le frottis de moelle, respectivement, et spécificité de 96% dans une méta-analyse récente (537)) ; elle permet un diagnostic rapide et a progressivement remplacé le diagnostic microscopique en France (533). La PCR quantitative permet également le suivi de la réponse au traitement curatif et le cas échéant à la prophylaxie des rechutes (538,539).

19.2. Quelles sont les modalités du traitement de la leishmaniose viscérale chez les PVVIH ?

19.2.1. Quelles sont les modalités du traitement curatif de la leishmaniose viscérale ?

Le traitement de la leishmaniose viscérale à *L. infantum* chez les PVVIH repose sur l'amphotéricine B liposomale (4,19,28,540). Les posologies optimales du traitement ne sont pas clairement établies, et différents schémas thérapeutiques existent (19,28,540). Le schéma le plus fréquemment recommandé est le suivant : 10 administrations de 4 mg/kg (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38, pour une dose cumulée de 40 mg/kg). Bien que n'ayant pas été évalué comparativement, un traitement continu (3-4mg/kg sur 10 jours) est parfois également proposé (4,28). Des schémas à posologies plus faibles ont été utilisés, notamment en Inde (20-25 mg/kg de dose totale (541)), ou en Éthiopie (avec 30 mg/kg (542)), où *L. donovani* est majoritaire, mais seraient associés à un risque accru d'échec thérapeutique ou de rechute (541,542). Il n'existe par ailleurs pas de données concernant l'efficacité de ces schémas sur *L. infantum*, or l'efficacité de l'amphotéricine B varie en fonction de l'espèce infectante et du foyer de transmission. La dose cumulée nécessaire pour guérir plus de 95% des sujets immunocompétents est faible (environ 10 mg/kg) pour *L. donovani* du sous-continent Indien(543), élevée pour *L. donovani* d'Afrique de l'Est (>40 mg/kg) et intermédiaire pour *L. infantum* (environ 20 mg/kg) (544). L'extrapolation à *L. infantum* de résultats obtenus dans les foyers à *L. donovani* doit donc être prudente. Les traitements à base de sels d'antimoine (antimoine pentavalent [Antimoniate de méglumine], 20 mg d'antimoine pentavalent/kg/j IV ou IM pendant 28 jours) seraient associés à une efficacité parasitologique comparable à celle de l'amphotéricine B liposomale, mais sont associés, chez le patient co-infecté par le VIH, à un risque plus important de toxicité cardiaque (545) et de mortalité (546,547), et ne sont donc pas recommandés en première intention.

L'utilisation de combinaisons thérapeutiques (bithérapie d'amphotéricine B liposomale et miltéfosine) a été étudiée dans deux essais randomisés portant sur la leishmaniose viscérale due à *L. donovani* chez des PVVIH (548,549). Dans le premier essai réalisé en Éthiopie, une bithérapie d'amphotéricine B liposomale (dose totale 30 mg/kg) et de miltéfosine (100 mg/kg) était associée à une efficacité supérieure (80% vs 70% en analyse non ajustée) à une monothérapie d'amphotéricine B liposomale (dose totale 40 mg/kg) (548). Dans la seconde étude, réalisée en Inde, et portant sur 150 PVVIH, la bithérapie d'amphotéricine B liposomale (30 mg/kg sur 14 jours) et miltéfosine (100 mg/kg) était également associée à des taux de survie sans rechute supérieurs (96% vs 85% à 210 jours), comparé au traitement de référence plus long par l'amphotéricine B liposomale seule (40 mg/kg sur 24 jours) (549). Ces traitements combinés sont actuellement recommandés par l'OMS pour le traitement de la leishmaniose viscérale en Afrique de l'Est et en Asie du Sud Est (due à *L. donovani*) (550). Cette association thérapeutique n'a pas été évaluée dans les infections dues à *L. infantum* et le délai de rechute dans ce contexte est souvent supérieur à 6 mois et peut atteindre plusieurs années, en particulier quand une prophylaxie secondaire est prescrite. L'évaluation d'une guérison sans rechute à 6 mois avait l'avantage de la faisabilité mais n'a pas la pertinence clinique qu'aurait eu l'évaluation d'une guérison pérenne avec restauration immunitaire (taux de lymphocytes CD4 >200/ μ L) dépassant 6 mois et permettant l'arrêt de la prophylaxie secondaire.

En cas de non-réponse primaire ou secondaire à l'amphotéricine B liposomale, le recours aux dérivés de l'antimoine (dose quotidienne adaptée à la fonction rénale) semble justifié par des données limitées en nombre mais semblant reproductibles indiquant un effet de sauvetage fréquent.

Quel que soit le schéma thérapeutique, il est recommandé de réaliser un suivi hebdomadaire de la PCR *Leishmania* dans le sang périphérique jusqu'à négativation.

19.2.2. Quelles sont les modalités de la prophylaxie secondaire de la leishmaniose viscérale ?

Les modalités et la durée de la prophylaxie secondaire de la leishmaniose viscérale chez les PVVIH sont mal codifiées. Les options thérapeutiques en traitement prophylactique sont l'administration d'amphotéricine B liposomale (3-4 mg/kg) toutes les 3 semaines (19,28), la pentamidine intraveineuse (4 mg/kg toutes les 4 semaines) (551,552), et la miltéfosine (50 mg x 3/j) (553). Seule l'amphotéricine B liposomale a fait l'objet d'une évaluation dans un essai randomisé portant sur de faibles effectifs (17 patients) (554). Si l'utilisation de la miltéfosine n'est pas recommandée en monothérapie dans le traitement curatif de la leishmaniose viscérale du fait d'une barrière de résistance génétique faible et d'une efficacité moindre que pour l'amphotéricine B liposomale (555), la formulation orale offre un avantage considérable dans le contexte d'un traitement prophylactique. De plus, il est préférable de préserver l'amphotéricine B liposomale pour le cas d'une éventuelle rechute, ainsi que les dérivés de l'antimoine pour les cas de non-réponse primaire ou secondaire (556). En cas d'utilisation de la miltéfosine, une attention particulière sera à porter au suivi de l'observance thérapeutique du traitement et à la survenue d'effets indésirables : gastro-intestinaux avec nausées et vomissements pouvant être amoindris par la consommation d'aliments gras, élévation des transaminases et de la créatinine (557), sclérites et kératites (558,559), et tératogénicité devant faire envisager une contraception efficace durant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement (557).

Le traitement prophylactique secondaire peut être débuté une fois la négativation de la PCR *Leishmania* sur sang périphérique obtenue. De plus, la demi-vie longue de la miltéfosine implique que le traitement peut être initié avant la fin du traitement d'attaque. Il est important de noter que le risque de rechute reste important malgré la mise sous ARV, notamment pour les patients ayant déjà rechuté (552), et ne disparaît pas sous traitement prophylactique secondaire (552,556). Ce risque serait néanmoins moindre en cas de CD4 >200/μL et de contrôle virologique (551,552). Il est donc recommandé de poursuivre la prophylaxie secondaire jusqu'à ce que le taux de CD4 soit >200/μL de façon stable (3-6 mois) (19), voire >350/μL pour certains auteurs (4,28).

La PCR *Leishmania* sur prélèvement sang périphérique est associée à d'excellentes performances diagnostiques pour la rechute de leishmaniose viscérale après un traitement d'attaque (sensibilité de 86-100% (560,561)). La PCR est donc un examen important pour le suivi après traitement (561). Celle-ci doit être réalisée à un rythme mensuel pendant la durée du traitement prophylactique secondaire. Ce suivi peut être espacé en tous les trois mois en situation stable, et à contrario doit être réalisée de façon plus rapprochée en cas de symptômes ou d'évènements intercurrents, ainsi qu'en cas de problèmes d'observance.

Propositions de recommandations

Le diagnostic est fait grâce à la PCR *Leishmania* sur sang périphérique, sur frottis de moelle, ou sur prélèvement de biopsie hépatique. Elle peut être complétée par les méthodes conventionnelles pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale que sont la mise en évidence du parasite par l'examen direct ou la culture sur prélèvement invasif (frottis de moelle, biopsie/ponction ganglionnaire).

Le traitement de la leishmaniose viscérale à *L. infantum* chez les PVVIH repose sur l'amphotéricine B liposomale (AmBL) : 10 administrations de 4 mg/kg (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38, pour une dose cumulée de 40 mg/kg), (Grade A) ou un traitement continu (3-4 mg/kg sur 10 jours). (Grade B) Pour les cas dus à *L. donovani*, le traitement repose sur une bithérapie d'AmBL (dose totale 30 mg/kg) et de miltéfosine (100 mg/kg). (Grade A) En cas de non-réponse primaire ou secondaire à l'AmBL, le recours aux dérivés de l'antimoine (dose quotidienne adaptée à la fonction rénale) semble justifié (données limitées en nombre mais semblant reproductibles). (Grade B)

Concernant le suivi biologique, il est proposé de réaliser un suivi hebdomadaire de la PCR *Leishmania* sur sang périphérique jusqu'à négativation. (AE)

Les modalités et la durée de la prophylaxie secondaire de la leishmaniose viscérale chez les PVVIH sont mal codifiées. Celle-ci peut être débutée après négativation de la PCR *Leishmania* sur sang périphérique. Les options thérapeutiques en traitement prophylactique sont l'administration d'AmBL (3-4 mg/kg) toutes les 3 semaines, (Grade B) la pentamidine intraveineuse (4 mg/kg toutes les 4 semaines), (Grade C) et la miltéfosine (50 mg x 3/j PO). (Grade C) La miltéfosine, seul traitement disponible par voie orale, est le traitement à privilégier. (AE) Une attention particulière sera à porter au suivi de l'observance thérapeutique et à la surveillance de la survenue d'effets indésirables : gastro-intestinaux, élévation des transaminases et de la créatinine, sclérites et kératites et tératogénicité devant faire envisager une contraception efficace durant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

En l'absence de toxicité et en fonction de la sévérité, il peut être recommandé, de poursuivre la prophylaxie secondaire jusqu'à ce que le taux de CD4 soit >200/μL de façon stable (>3-6 mois). (Grade A) Il est recommandé de surveiller la PCR *Leishmania* sur sang périphérique durant le traitement d'entretien. (Grade B) Celle-ci doit être réalisée à un rythme mensuel pendant la durée du traitement prophylactique secondaire. Ce suivi peut être espacé à tous les trois mois en situation stable, et à contrario doit être réalisé de façon plus rapprochée en cas de symptômes ou d'évènements intercurrents, ainsi qu'en cas de problèmes d'observance. (AE)

20. Quelles sont les modalités de prise en charge des parasitoses/mycoses digestives opportunistes (cryptosporidiose, microsporidiose, cystoisosporose, cyclosporose) chez les PVVIH ?

20.1. Quelles sont les modalités du diagnostic ?

Ce chapitre aborde les infections opportunistes digestives d'origine parasitaire : la cryptosporidiose, due principalement aux espèces *Cryptosporidium parvum* et *C. hominis*, la cystoisosporose (anciennement isosporose) due à *Cystoisospora (ex-Isospora) belli* et la cyclosporidiose due à *Cyclospora cayetanensis* et celles d'origine fongique comme la microsporidiose principalement dues à *Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalitozoon intestinalis*. Elles se manifestent généralement par une diarrhée aqueuse non glairo-sanglante subaiguë ou chronique, pouvant être associée à des nausées, des vomissements, et des douleurs abdominales. Ce tableau s'accompagne volontiers d'un syndrome de malabsorption (562–564). Une fièvre est décrite dans jusque 1/3 des cas (563,565–567). Une atteinte biliaire, responsable de cholangites ou de pancréatites, est également possible (le plus fréquemment rapportée dans la cryptosporidiose (568,569)). Des cas sporadiques de formes extra-digestives et/ou disséminées ont également été décrits chez les PVVIH dans la cryptosporidiose (570–572), la microsporidiose (573–575), et la cystoisosporose (576,577).

L'examen diagnostique de référence est l'examen microbiologique des selles. L'examen direct microscopique permet en effet la visualisation d'oocystes (pour la cryptosporidiose, l'isosporose, et la cyclosporose) ou de spores (pour la microsporidiose). Celui-ci fait appel à l'utilisation de colorations spécifiques, ce qui implique que le laboratoire soit prévenu du diagnostic évoqué et qu'une demande spécifique de recherche de ces pathogènes soit faite, (578). Leur excrétion parfois intermittente dans les selles, en particulier pour *Cystoisospora belli*, implique que cet examen soit répété en cas de négativité des prélèvements. Lorsque disponibles, la détection d'antigène dans les selles (pour la cryptosporidiose) et l'identification moléculaire par PCR – notamment dans le cadre de l'utilisation d'un panel PCR multiplex adapté au sujet immunodéprimé, sous réserve que ceux-ci incluent l'ensemble de ces pathogènes - peuvent faciliter le diagnostic microbiologique (579–582).

20.2. Quelles sont les modalités du traitement ?

Dans les formes très symptomatiques, La prise en charge repose avant tout sur les mesures symptomatiques (hydratation, traitement antidiarrhéique) et sur la restauration de l'immunité par l'initiation précoce d'un traitement ARV (583). En effet, en dehors de la cystoisosporose et la cyclosporose pour lesquelles un traitement reconnu est disponible, les autres infections opportunistes digestives ne disposent pas de traitement d'efficacité prouvée. Un traitement spécifique peut néanmoins être proposé au cas par cas sur avis spécialisé, en gardant en mémoire que 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 (584).

20.2.1. Cystoisosporose

Le traitement de référence de la cystoisosporose est le triméthoprim-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole). (PO ou intraveineux en cas de suspicion de malabsorption) (566,585,586). Si la posologie de référence est de 160/800 mg, 4x/j pendant 7-10 jours (566,585,586), l'utilisation de posologies moindres (160/800 mg 2x/j) semble également efficace (586). De ce fait, il est habituellement recommandé d'initier le traitement à posologie réduite (160/800 mg 2x/j), en gardant la possibilité d'augmenter la durée et/ou la posologie en cas de diarrhées persistantes ou de forme initialement grave (4,28). La ciprofloxacine (PO, 500 mg x2/j) est une alternative possible, mais serait associée à une efficacité moindre (586). Du fait du risque important de rechutes à l'arrêt du traitement (565,585), il est nécessaire de poursuivre un traitement prophylactique secondaire (cotrimoxazole 160/800 mg, 1cp 3x/sem, pouvant être augmenté à 1 cp/j, ou ciprofloxacine 500 mg 3x/sem) jusqu'à l'obtention de CD4 >200/ μ L.

20.2.2. Cyclosporose

Le traitement de référence de la cyclosporose est le triméthoprim-sulfaméthoxazole. Comme pour la cystoisosporose, la posologie initiale recommandée est de 160/800 mg x2/j pendant 7-10 jours (586,587), pouvant être augmentée à 160/800 mg x4/j en l'absence de réponse clinique (588). La ciprofloxacine (PO, 500 mg x2/j) peut aussi être utilisée (586). Il est également nécessaire de poursuivre un traitement prophylactique secondaire (cotrimoxazole 160/800mg, 1 cp 3x/sem) jusqu'à l'obtention de CD4 >200/ μ L.

20.2.3. Cryptosporidiose

L'utilisation du nitazoxanide (PO, 1 g deux fois par jour, en ATU), seul ou en association à l'azithromycine, a été associée à une efficacité sur la résolution des symptômes chez des sujets immunocompétents (589,590), mais son efficacité par rapport au placebo n'a pas été démontrée chez les PVVIH (591–593). Dans une analyse non comparative de l'utilisation compassionnelle du nitazoxanide chez 343 adultes PVVIH aux Etats-Unis (médiane de CD4 à 23/ μ L), celui-ci était néanmoins associé à une efficacité clinique dès la première semaine de traitement chez 65% des sujets (594).

La paromomycine (PO 500 mg x 4/j), seule ou en association à l'azithromycine (595,596), a également été proposée, mais sa supériorité par rapport au placebo n'a pas non plus été démontrée chez les PVVIH (593,597).

20.2.4. Microsporidiose

Pour les infections à *E. intestinalis*, on peut proposer un traitement par albendazole (PO, 400 mg 2x/j) pendant 21 jours (598).

Pour les infections à *E. bienewisi*, on peut proposer un traitement par fumagilline (20 mg 3x/j pendant 14 jours, statut de préparation magistrale, Hospices Civils de Lyon) (599). Sur 166 patients immunodéprimés (dont seuls 13% étaient des PVVIH) recevant un traitement par fumagilline en France entre 2007 et 2018, une clairance fongique dans les selles était retrouvée chez 94% des participants à la fin du traitement, mais était associée à un risque d'effets indésirables sévères (thrombopénie et neutropénie notamment) chez 25% des sujets (600).

Proposition de recommandations

Cystoisosporose et cyclosporose :

Le traitement de référence de la cystoisosporose est le triméthoprime-sulfaméthoxazole. (Grade A) pendant 7-10 jours, à la posologie de 160/800 mg, 2 x/j, pouvant être augmentée à 160/800 mg, 4x/j en cas de diarrhées persistantes ou de sévérité initiale. (Grade B) La ciprofloxacine (PO, 500 mg x2/j) est une alternative possible. (Grade A)

Du fait du risque important de rechutes à l'arrêt du traitement, il est nécessaire de poursuivre un traitement prophylactique secondaire (cotrimoxazole 160/800 mg 3x/sem, pouvant être augmenté à 1/j, ou ciprofloxacine 500 mg 3x/sem) jusqu'à l'obtention de CD4 >200/ μ L. (Grade B)

Cryptosporidiose et microsporidiose :

La cryptosporidiose et la microsporidiose ne disposent pas de traitement d'efficacité prouvée. Un traitement spécifique peut néanmoins être proposé au cas par cas sur avis spécialisé. (Grade C)

Cryptosporidiose :

- nitazoxanide (PO, 1 g 2x/j), seul ou en association à l'azithromycine
- paromomycine (PO, 500 mg x4/j), seule ou en association à l'azithromycine

Microsporidiose :

Pour les infections à *Encephalitozoon intestinalis*, il peut être proposé un traitement par albendazole (PO 400 mg 2x/j) pendant 21 jours.

Pour les infections à *Enterocytozoon bieneusi*, il peut être proposé un traitement par fumagilline (20 mg 3x/j) pendant 14 jours

21. Quels sont les délais recommandés d'introduction des ARV et le risque d'IRIS en cas d'infection opportuniste ?

21.1. Délai d'introduction des ARV

Dans les suites d'une IO, la mise sous ARV expose, outre le risque de réaction allergique et d'interactions entre les traitements de l'IO et les ARV, au risque de survenue d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS). Ce risque est d'autant plus élevé que l'introduction des ARV est précoce (601,602). Toutefois, l'initiation retardée des ARV pour permettre un meilleur contrôle de la charge microbienne de l'infection opportuniste expose, surtout chez les patients les plus immunodéprimés, à un risque élevé de survenue d'autres IO et d'un surrisque de mortalité.

- Dans la tuberculose (hors tuberculose neuro-méningée), le bénéfice de l'introduction précoce (dans les deux semaines) des ARV chez les sujets avec un déficit immunitaire profond ($CD4 < 50/\mu L$) repose sur les résultats de quatre essais internationaux (ANRS Camélia, STRIDE, SAPIT, et TB-HAART (603–606)). En effet, dans l'étude ANRS Camélia incluant 661 sujets avec un taux médian de $CD4$ de $25/\mu L$, l'introduction précoce des ARV (2 semaines) était associée à une réduction de 38% du risque de décès par rapport à une introduction différée (8 semaines) (604). Ce bénéfice sur la mortalité n'a été démontré que chez les sujets ayant des $CD4 < 50/\mu L$, sans bénéfice chez ceux qui ont un taux de $CD4 > 50/\mu L$ [3–10]. Une étude spécifiquement dédiée à l'initiation du traitement ARV chez des patients ayant $> 200 CD4$ (médiane 367 (IQR : 289-456)) ne montrait par ailleurs pas de bénéfice (606). Les recommandations actuelles sont de débiter les ARV dans les deux premières semaines du début du traitement antituberculeux, avec un bénéfice maximal attendu chez les patients ayant $< 50 CD4/\mu L$, au risque d'un surcroît d'IRIS (607,608).
- Dans les autres IO, il n'existe que très peu de données pour guider les délais d'introduction des ARV. Dans un essai randomisé portant sur 282 patients (médiane de $CD4$ à $29/\mu L$) présentant une infection opportuniste hors tuberculose, (dont la majorité [63%] avaient une pneumocystose), l'introduction précoce du traitement ARV (médiane de 12 jours de l'initiation du début de traitement de l'infection opportuniste) était associée à un moindre risque de mortalité par rapport au groupe ARV différé (médiane de 45 jours) (609). Par analogie à la tuberculose, et à fortiori du fait de la moindre fréquence de l'IRIS dans ces IO par rapport à la tuberculose, l'ensemble des recommandations internationales s'accordent pour recommander de débiter les ARV dans les 2 semaines suivant le début du traitement de l'IO (19,28,608). De même, concernant les IO pour lesquelles il n'existe aucun traitement spécifique efficace (LEMP, cryptosporidiose...), le traitement ARV doit également être introduit dès que possible dans le but de favoriser la restauration immunitaire, seule capable de contrôler l'infection.

Il convient dans tous les cas de tenir compte de la co-prescription de sulfamides (cotrimoxazole) en traitement curatif ou prophylactique, dont les manifestations immuno-allergiques surviennent avec un pic de fréquence vers le 10^e jour.

Les deux IO pour lesquelles l'introduction différée des ARV doit être discutée sont la tuberculose neuro-méningée et la cryptococcose :

- En cas de méningite tuberculeuse, les IRIS sont fréquents et graves (610). Dans un essai randomisé réalisé au Vietnam incluant 253 patients atteints de méningite tuberculeuse, l'initiation des ARV de façon précoce (dans les 7 jours) n'augmentait pas le risque de décès par rapport à une initiation différée à 2 mois, mais était associée à une augmentation du risque d'effets indésirables graves des traitements (611). Le délai optimal d'introduction des ARV n'a cependant pas été établi. Les recommandations Européennes et l'OMS recommandent actuellement d'attendre au moins 4 semaines avant d'introduire les ARV (19,607). En l'absence de données, et considérant la corticothérapie forte dose systématiquement associée au traitement antituberculeux en cas de méningite, une introduction plus précoce des ARV, à partir de deux semaines, peut être envisagée chez certains patients.
- En cas de cryptococcose neuro-méningée, les IRIS sont également fréquents et graves et sont plus fréquents en cas d'initiation précoce des ARV (610,612). Dans un essai conduit en Afrique du Sud et en Ouganda, la mortalité était de 45% chez les patients 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/μL à l'inclusion (613). Il semble donc préférable d'attendre au moins 4-6 semaines de traitement antifongique bien conduit, à fortiori en l'absence de réaction cellulaire à la ponction lombaire initiale. En cas d'évolution rapidement favorable, et sur avis d'un centre référent, une introduction plus précoce peut néanmoins être discutée.

Dans la toxoplasmose cérébrale, le risque d'IRIS est faible, indépendamment du délai d'introduction des ARV (614). Il est donc recommandé d'initier le traitement ARV dans les deux semaines.

21.2. Syndrome Inflammatoire de Restauration Immunitaire (IRIS)

21.2.1. Quelle est la définition et les facteurs de risque de l'IRIS ?

Au cours de l'infection par le VIH, les ARV permettent une restauration, au moins partielle, des réponses immunes à l'origine d'une diminution de la fréquence des infections opportunistes (IO). Cette restauration immunitaire protectrice par nature mais délétère par intensité peut entraîner des manifestations pathologiques qui sont regroupées sous le terme d'IRIS.

Dans une méta-analyse datant de 2010 (610), 16% (IC95 11-22) des patients initiant un traitement ARV développent un IRIS. Dans une cohorte prospective récente de 506 patients initiant un traitement ARV avec un taux de CD4 médian à 29/μL (615), 97 patients développaient un IRIS à 6 mois (19,2%). Les IO potentiellement associées à un risque d'IRIS sont majoritairement liées à des pathogènes intracellulaires avec les infections mycobactériennes (tuberculose 15,7% [IC 95% : 9,7-24,5]), la cryptococcose (19,5% [IC 95% : 6,7-44,8]) et parmi les infections virales les virus JC (16,7% [IC 95% : 2,3-50,7]) et HHV-8 (6,4% [IC 95% : 1,2-24,7]). L'incidence élevée des uvéites de restauration immunitaires liées au CMV a été revue à la baisse (0,06/PA [IC 95% : 0-0,1] (616)). La mortalité attribuable à l'IRIS estimée à 4,5% (IC 95% : 2,1-8,6) dans la méta-analyse précitée varie de 3,2% (0,7-9,2) pour la tuberculose extra-méningée, à 20 à 30% pour la cryptococcose et la tuberculose neuro-méningée (610,617–619)).

De façon schématique, on peut distinguer deux principales formes d'IRIS (607,620–622) :

1. Forme paradoxale : dans ce cas, le traitement initial de l'IO a permis l'amélioration des symptômes, mais les ARV introduits secondairement sont à l'origine de manifestations

inflammatoires liées à la réponse immune vis-à-vis d'antigènes microbiens. Le diagnostic est dans ce cas posé devant la réapparition d'une symptomatologie avec des caractéristiques inflammatoires marquées (cliniques, biologiques, imagerie, anatomopathologie), après avoir exclu les causes alternatives d'aggravation (évolution naturelle de l'infection, échec thérapeutique, autre IO).

2. Forme révélatrice : après l'initiation des ARV chez un patient asymptomatique, la restauration d'une réponse immune dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable démasque une infection jusqu'alors latente. Il faut distinguer dans ce contexte l'apparition d'une IO sans caractère inflammatoire particulier, liée à la persistance de l'immunodépression, d'un IRIS révélateur dont la symptomatologie est associée à des caractéristiques inflammatoires marquées (cliniques, biologiques, imagerie, anatomopathologie).

Dans les 2 formes (623),

- la décroissance sous ARV d'au moins 1 log₁₀ de la charge virale VIH au moment de l'évènement est un critère indispensable au diagnostic d'IRIS. A contrario l'augmentation du taux de CD4 circulant ne l'est pas.
- l'IRIS survient principalement dans les 3 premiers mois du traitement ARV, plus rarement après cette période (dans les 12 premiers mois pour la cryptococcose)
- la démonstration de la participation de la réponse de l'hôte aux dommages tissulaires (granulome, infiltration T CD8...) ou le développement de réponses immunitaires fonctionnelles spécifiques (positivation de l'IDR ou IGRA au cours de la tuberculose) est un argument en faveur de l'IRIS

Des critères diagnostiques spécifiques ont été développés pour les IRIS en lien avec la tuberculose (622) et la cryptococcose (621).

Plus rarement, l'IRIS peut se présenter sous une forme « auto-immune », avec l'apparition ou l'exacerbation de pathologies inflammatoires ou auto-immunes (sarcoïdose, thyroïdite), ou peut également révéler une pathologie néoplasiques (lymphome, sarcome de Kaposi) (624–628).

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

1. immunodépression initiale (CD4 <50-100/μL) (610,629,630);
2. dissémination de l'IO, notamment pour la tuberculose et la cryptococcose (630–633);
3. début précoce (<4 semaines) des ARV après le début du traitement d'une IO (601,602) ;
4. dans les atteintes neurologiques : cellularité importante et culture positive avant le début des ARV dans le cas des méningites tuberculeuses (618), et au contraire faible cellularité (cellules <25/μL et protéinorachie <0,5 g/L) dans les méningites à cryptocoque (612,634).

Il ne semble en revanche pas y avoir de lien entre le choix du traitement ARV, et notamment l'utilisation d'inhibiteurs de l'intégrase, et le risque de survenue de l'IRIS, des études contrôlées chez des patients à risque étant toutefois nécessaires (635).

21.2.2. Quelle prise en charge de l'IRIS ?

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. Il est toutefois proposé

1. La poursuite des ARV
2. L'optimisation (dans les IRIS paradoxaux) ou l'initiation (dans les IRIS révélateurs) du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine de l'IRIS

3. Le drainage de lésions compressives (adénopathies) ou la dérivation ventriculo-péritonéale (tuberculose ou cryptococcose neuroméningée)
4. L'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire, principalement la corticothérapie, n'est pas systématique et dépend du retentissement de l'IRIS et du risque d'effets indésirables infectieux, notamment viral (CMV, HHV-8), de la corticothérapie. Un traitement symptomatique seul (antalgique, antipyrétique) peut suffire, l'évolution spontanée étant en effet le plus souvent favorable en l'absence de traitement spécifique (610,636).

La seule étude contrôlée disponible concerne le traitement des IRIS non graves (détresse respiratoire et atteintes neuro-méningées exclues) liés à la tuberculose, avec une posologie de 1,5 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines puis 0,75 mg/kg/j pendant 2 semaines. Dans cet essai prospectif randomisé contre placebo en Afrique du Sud (637), la corticothérapie était associée à un bénéfice sur la fréquence du recours aux soins, sur la fréquence de la nécessité au recours à une corticothérapie pour dégradation clinique et sur les scores fonctionnels. Il existait une tendance à un risque d'effets indésirables infectieux plus important dans le groupe cortisoné (les patients diabétiques et atteints de Kaposi étaient exclus de l'étude). 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. Par analogie ce schéma peut être proposé dans les IRIS ayant un retentissement fonctionnel jugé significatif.

Dans les formes mettant en jeu le pronostic vital, notamment en cas d'atteinte du SNC le recours à des doses plus importantes de corticoïdes peut être discuté, voire en cas de cortico-dépendance ou résistance le recours à d'autres traitements anti-inflammatoires comme la thalidomide ou les anticorps anti-TNF α , les données de la littérature reposant principalement sur des cas ou séries de cas (638–641).

La prévention du risque d'IRIS repose sur l'optimisation du traitement des IO, le dépistage et le traitement des tuberculoses et cryptococcoses latentes/asymptomatiques avant initiation des ARV (IGRA, antigène cryptococcique (125,331,642)), et in fine sur l'amélioration du dépistage et de la prise en charge des PVVIH afin de réduire la proportion de patients pris en charge à un stade avancé. Récemment dans le contexte d'un essai contrôlé réalisé en Afrique du Sud, la prescription synchrone d'une corticothérapie (Prednisone 40 mg/j 14 jours puis 20 mg/j 14 jours) lors de l'initiation du traitement ARV chez des patients pris en charge en contexte ambulatoire pour une tuberculose extra-neurologique et extra-péricardique et ayant en médiane 49 CD4/ μ L était associée à une réduction de 30% de l'incidence des IRIS (RR 0,70; IC95 0,51-0,96) et de la nécessité de recourir à une corticothérapie pour un IRIS (RR 0,47; IC95 0,27-0,81) sans impact sur la mortalité ni sur le risque infectieux (643). Il paraît difficile de transposer les résultats de cet essai en France, et en l'absence de donnée, le rapport bénéfice risque n'est pas en faveur de la prescription prophylactique d'une corticothérapie (610).

Proposition de recommandations

Délai d'introduction des ARV

Cas général, dont tuberculose extra-méningée et toxoplasmose : Il est recommandé d'initier le traitement ARV dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection opportuniste. (Grade A)

Tuberculose neuroméningée : Il est recommandé d'initier les ARV à partir de 4 semaines suivant le début du traitement. (Grade A) Une introduction plus précoce des ARV, à partir de deux semaines,

peut être envisagée chez certains patients (les patients les plus immunodéprimés et ayant une évolution précoce favorable). (AE)

Cryptococcose neuroméningée : Il est préférable d'attendre 4-6 semaines de traitement antifongique bien conduit avant d'introduire les ARV. (Grade A) En cas d'évolution rapidement favorable, et sur avis d'un centre référent, une introduction plus précoce peut néanmoins être discutée. (AE)

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) :

L'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'étude clinique limitent les recommandations thérapeutiques. Il est toutefois proposé (AE)

1- La poursuite des ARV

2- L'optimisation (dans les IRIS paradoxaux) ou l'initiation (dans les IRIS révélateurs) du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine de l'IRIS

3- Le drainage de lésions compressives (adénopathies) ou la dérivation ventriculo-péritonéale (tuberculose ou cryptococcose neuroméningée)

4- L'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire, principalement la corticothérapie, n'est pas systématique et dépend du retentissement de l'IRIS. Un traitement symptomatique seul (antalgique, antipyrétique) peut suffire. Le schéma de corticothérapie proposé est : prednisone 1 mg/kg/j pendant 2 semaines puis 0,5 mg/kg/j pendant 2 semaines dans le cas général, et 1,5 mg/kg/j puis 0,75 mg/kg/j si co-prescription de rifampicine. (AE) Dans les formes mettant en jeu le pronostic vital, notamment en cas d'atteinte du système nerveux central, le recours à des doses plus importantes de corticoïdes peut être discuté. En cas de cortico-dépendance ou cortico-résistance, le recours à d'autres traitements anti-inflammatoires comme la thalidomide ou les anticorps anti-TNFa nécessite l'avis d'un centre expert. (Grade C)

22. Tableaux d'analyse

Pneumocystose

Tableau 7 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
EACS, 2022 (28)	European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 October 2022	Non	Infections opportunistes	Consensus d'experts	Oui	Non précisé

Tableau 8 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation

<p>CNS/ANRS, 2018 (19)</p>	<p>Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs</p>	<p>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</p> <p>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. 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).</p> <p>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.</p>
<p>Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)</p>	<p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV</p>	<p>Traitement de référence: TMP-SMX</p> <p>Alternatives si modéré à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> -primaquine + clindamycine -pentamidine <p>Alternatives si léger à modéré :</p> <ul style="list-style-type: none"> -primaquine + clindamycine -atovaquone -dapsonsone + triméthoprime
<p>EACS, 2022 (28)</p>	<p>Part VI : opportunistic infections and Covid-19</p>	<p>Traitement de référence: TMP-SMX</p>



Alternatives si modéré à sévère :

-primaquine + clindamycine

-pentamidine

Alternatives si léger à modéré :

-primaquine + clindamycine

-atovaquone

-dapsone + triméthoprime

Tableau 9 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Del corpo, 2020 (13)	Revue systématique et méta-analyse	Évaluation des performances du bêta-D-glucane	23 études, 997 cas	Sensibilité, spécificité, VPP, VPN	La sensibilité globale du test : 91% (87-94%), et la spécificité de 79% (72-84%). La performance du test était nettement meilleure chez les sujets VIH+ (sensibilité de 94% et spécificité de 84%) que chez les sujets VIH-. Pour une probabilité pré-test intermédiaire de 50%, un bêta-D-glucane positif était associé à une probabilité post-test d'approximativement 85%, et un test négatif à une probabilité post-test de 5%
Senécal, 2022 (5)	Revue systématique et méta-analyse	Évaluation des méthodes non invasives de diagnostic	52 études	Sensibilité, spécificité des techniques	PCR sur aspiration nasopharyngée : sensibilités de 95% (73-100%) et spécificité de 98% (93-100%) IPCR sur lavage oral et sur sang périphérique : sensibilité plus faible (74% (62-83%) et 77% (65-87%) respectivement), mais très spécifiques (95% (88-98%) et 100% (94-100%), respectivement)

Tableau 10 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Tian, 2021, Chine (23)	Étude rétrospective	Pneumocystose modérée à sévère, en première ligne de traitement	Ajout de caspofungine au traitement par TMP/SMX	Mortalité intra-hospitalière	Mortalité plus basse en univarié chez les patients ayant reçu de la caspofungine (24.5% vs 42.2%, p = 0.003)	Faible niveau de preuve : étude rétrospective sans contrôle des facteurs confondants. Mélange de patients en 1ère et 2ème ligne recevant de la caspofungine entraînant un biais en faveur de la caspofungine
Huang, 2022, Chine (24)	Étude prospective observationnelle	Pneumocystose modérée à sévère, en première ligne de traitement	Comparaison de groupe TMP/SMX seul vs TMP/SMX et clindamycine vs TMP/SMX et caspofungine	Mortalité à 4 et 12 semaines, proportion d'effets indésirables	Pas de différence significative dans les taux de mortalité. Pas de différence en termes d'effets indésirables	Étude observationnelle
Atkinson, 2021	Étude prospective	Prophylaxie secondaire de pneumocystose	Comparaison du taux de rechute chez les sujets avec CD4 >100 et indétectables en fonction des modalités de prophylaxie secondaire	Incidence de la rechute de PCP après traitement curatif	Pas de différence d'incidence des rechutes de PCP chez les patients sans prophylaxie secondaire 3.9 (95% CI: 2.0 to 5.8) par 1000 pa vs 1.9, 95% CI: 0.1 to 3.7)	Bon niveau de preuve

Toxoplasmose cérébrale

Tableau 11 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018, (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 202, (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
EACS, 2021 (28)	European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 October 2022	Non	Infections opportunistes	Consensus d'experts	Oui	Non précisé

Tableau 12 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018, France, (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	-Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (100 mg le 1er 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].

		<p>-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].</p> <p>-L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j sans dépasser 12 ampoules/j) est une alternative de première intention.</p> <p>-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.</p>
<p>Clinicalinfo.hiv.org, 2021, Etats-Unis, (4)</p>	<p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV</p>	<p>Traitement de première intention : association de pyriméthamine et sulfadiazine associée à l'acide folinique (AI).</p> <p>Alternatives :</p> <p>-Chez les sujets ne tolérant pas la sulfadiazine, ou ne répondant pas au traitement de première ligne, est l'association pyriméthamine et clindamycine, associés à l'acide folinique (AI).</p> <p>-Si la pyriméthamine est indisponible, l'association triméthoprime sulfaméthoxazole est à privilégier</p> <p>-L'atovaquone, associé à la sulfadiazine ou à la pyriméthamine, ou seul si intolérance aux deux agents, est une possibilité thérapeutique, mais son efficacité relative aux autres traitements n'a pas été étudiée (BII).</p>
<p>EACS, 2022, (28)</p>	<p>Part VI : opportunistic infections and Covid-19</p>	<p>Traitement de première intention: pyriméthamine (200mg dose de charge, puis 50mg/j si <60kg ou 75mg/j si >60kg) + sulfadiazine (2000mg x2/j si <60kg ou 3000mg x2/j si >60kg) + acide folinique</p> <p>Alternatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pyriméthamine + clindamycine + acide folinique -triéthoprime + sulfaméthoxazole -atovaquone + sulfadiazine -pyriméthamine + azythromycine + acide folinique

Tableau 13 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Hernandez, 2016 (74)	Revue systématique de littérature	Comparer l'efficacité et la sécurité des associations pyriméthamine/sulfadiazine, pyriméthamine/clindamycine, et triméthoprime/sulfaméthoxazole	A: 9 articles dont 5 essais randomisés P : toxoplasmose cérébrale	Taux de réponse et prévalence des effets indésirables	Taux similaires de réponse partielle ou totale, réponse radiologique, effets indésirables cutanés, gastrointestinaux, et arrêt de traitement pour effet indésirable. Plus d'anomalies biologiques hépatique sous pyriméthamine-sulfadiazine que sous pyriméthamine-clindamycine
Ben-Harari, 2017 (78)	Revue systématique de littérature	Évaluer les effets indésirables associés aux combinaisons à base de pyriméthamine dans la toxoplasmose	A: 31 études, dont 7 sur la toxoplasmose cérébrale P : 2975 patients, dont 687 avec toxoplasmose cérébrale	Prévalence des effets indésirables	Effets indésirables nécessitant un arrêt de traitement dans 10.6- 18.9% des patients. Plus fréquents : thrombocytopénie (7.1-32.5%), neutropénie (7-25%), rash cutané (6.3-10.8%), nausées/vomissements (3.4-10.7), cytolysé hépatique.
Connolly, 2017 (644)	Revue systématique de littérature	Évaluer les taux de rechute sous prophylaxie secondaire par combinaison à base de pyriméthamine, avant et après la période HAART	A: 26 études P : 1596		20 études pendant la période pré-HAART, 6 pendant la période post-HAART Importante hétérogénéité dans les posologies de pyriméthamine et de sulfadiazine entre les différentes études Taux de rechute pour les études de la période pré-HAART : 19.2% Taux de rechute pour les études de la période post-HAART : 11.1%

					Plus de rechutes avec des prises schémas discontinus de prophylaxie secondaire (20,9-25.6% vs 17.3-18.7%)
Connolly, 2017 (92)	Revue systématique de littérature	Évaluer les taux de rechute sous prophylaxie secondaire utilisant l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole	A : 6 études, dont une étude randomisée		<p>Quatre études pendant la période pré-HAART, et deux dans la période post-HAART</p> <p>Posologies de triméthoprime/sulfaméthoxazole homogènes entre les études.</p> <p>Taux de rechute globale de 14.9% (3.7-31.9%)</p>

Tableau 14 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Cubas-Vega, 2022	Étude rétrospective sur 9 ans	Brésil, 469 patients VIH naïfs d'ARV, pris en charge pour une suspicion de toxoplasmose cérébrale	Comparaison de l'introduction précoce (<4sem) à l'introduction différée (>4sem) des ARV	Mortalité intra-hospitalière, taux de séquelles à la sortie d'hospitalisation	<p>Pas de différence significative sur les taux de mortalité entre les deux groupes (p = 0.18).</p> <p>Significativement plus de séquelles à la sortie d'hospitalisation dans le groupe traitement précoce (p=0.04)</p>	<p>Faible niveau de preuve : étude rétrospective avec changement des protocoles nationaux de traitement en cours d'étude. Interprétation difficile des résultats.</p> <p>75% de diagnostics uniquement sur la base d'une imagerie cérébrale, Aucun résultat de PCR.</p> <p>37% avec données manquantes sur sérologie Toxoplasma</p> <p>Association la plus fréquente : 2 INTI et 1 INNTI (>65%)</p>

Cryptococcose

Tableau 15 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
EACS, 2021 (28)	European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 October 2022	Non	Infections opportunistes	Consensus d'experts	Oui	Non précisé

Tableau 16 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	<p>Traitement pré-emptif :</p> <p>Fluconazole 800mg/j pendant 2 semaines, puis 400mg/j jusqu'à restauration immunitaire</p> <p>Traitement curatif :</p> <p>Traitement d'induction : amphotéricine B liposomale 3mg/kg/j + flucytosine 25mg/kg/j en 4 prises, pendant</p>

		<p>14 jours (pendant au minimum 1 semaine, jusqu'à négativation des cultures initiales)</p> <p>Traitement de consolidation : fluconazole 800mg/, pendant 2 semaines, puis 400mg/j pendant 6 semaines.</p> <p>Traitement d'entretien : fluconazole 200mg/j</p>
<p>Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)</p>	<p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV</p>	<p>Traitement pré-emptif :</p> <p>Fluconazole 400-800mg/j pendant 10 semaines, puis 200mg/j pendant 6 mois</p> <p>Traitement curatif :</p> <p>Traitement d'induction : amphotéricine B liposomale 3mg/kg/j + flucytosine 25mg/kg/j en 4 prises, pendant 14 jours</p> <p>Traitement de consolidation : fluconazole 800mg/, pendant 8 semaines. Possibilité de réduire la dose à 400mg/j si cultures négatives.</p> <p>Traitement d'entretien : fluconazole 200mg/j. Pendant au moins 12 mois, à condition que CD4 >100 et CV indétectable 3 mois</p>
<p>EACS, 2021 (28)</p>	<p>Part VI : opportunistic infections and Covid-19</p>	<p>Traitement pré-emptif :</p> <p>Fluconazole 800mg/j pendant 2 semaines, puis 400mg/j pendant 8 semaines</p> <p>Traitement curatif :</p> <p>Traitement d'induction : amphotéricine B liposomale 3mg/kg/j + flucytosine 25mg/kg/j en 4 prises, pendant 14 jours</p> <p>Traitement de consolidation : fluconazole 400mg/j après une dose de charge unique de 800mg, pendant 8 semaines</p>

Traitement d'entretien : fluconazole 200mg/j. Pendant au moins 12 mois, à condition que CD4 >100 et CV indétectable 3 mois

Tableau 17 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
(119) Temfack	Revue systématique de littérature	Estimer la prévalence de l'antigénémie cryptococcique chez les PVVIH asymptomatique avec des CD4 <100, la prévalence de la méningite chez les sujets avec antigène positif, et l'effet d'un traitement préemptif pour prévenir la survenue d'une méningite.	A: 31 études P : 35644 sujets	Prévalence de l'antigénémie, incidence de la méningite	La prévalence du CrAg sérique était de 6% (IC 95%, 5%-7%), et la prévalence de la méningite asymptomatique était de 33% (IC 95%, 21-45%) chez les sujets CrAg+. L'incidence cumulée à un an de la méningite était de 21.4% (IC 95%, 11.6%-34.4%) sans traitement préemptif par fluconazole et de 5.7% (IC 95%, 3.0%-9.7%) avec traitement préemptif.
(131) Temfack	Revue systématique de littérature	Évaluer les performances du CrAg dans le sang et le LCS dans le diagnostic de méningite à cryptocoque chez les PVVIH	A: 11 études P :3600 patients	Sensibilité et spécificité	Sensibilité du CrAg sérique de 99.7% (97.4-100) et spécificité de 94.1% (88.3-98.1). Sensibilité du CrAg dans le LCS de 99.3% (96.7-99.9), et spécificité de 98.8% (96.2-99.6).

Tableau 18 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
(132) Wake, Afrique du Sud	Étude transversale	427 PVVIH avec des CD4 <100/μL,		Prévalence de la méningite à la ponction lombaire, performances	Prévalence de la méningite dans 34% des cas de sujets	Justifie de réaliser une ponction lombaire systématique à tout patient CrAg+, même asymptomatique, à fortiori si les titres sont élevés

		asymptomatiques ou paucisymptomatiques (céphalées), et avec un CrAg sérique positif		prédictives du titre du CrAg	asymptomatiques, et dans 90% des cas avec céphalées. Un titre de >160 était associé à une sensibilité de 88.2% et une spécificité de 82.1% pour prédire une méningite.	
(134) Asin, Espagne	Étude transversale	576 patients de la cohorte Spanish Aids Research Network, CD4 <100.		Prévalence de l'antigénémie CrAg en Espagne	Prévalence du CrAg de 7.5%. Augmentation du risque de décès à 8 semaines et à 6 mois chez les sujets CrAg+. Nombre de sujets à dépister pour identifier un cas de méningite : 14.	Illustre que la prévalence de l'antigénémie CrAg est élevée également en Europe, ce qui justifie le dépistage des sujets asymptomatiques
(645) Beyene, Éthiopie	Étude transversale	817 patients avec CD4<150		Prévalence du CrAg, prévalence de la méningite en fonction du titre.	Prévalence du CrAg de 6.2%. 96% de sujets avec un titre >1 :640 avaient une méningite. Taux de mortalité de 68%	Corrélation entre titre du CrAg et risque de méningite concomitante. Insuffisance du traitement préemptif pour traiter les sujets asymptomatiques mais avec méningite biologique.

					des sujets avec méningite et traités par monothérapie de fluconazole en traitement pré-emptif	
(138) Molloy	RCT	721 patients PVVIH avec méningite à cryptocoque	Comparaison de 2 schémas thérapeutiques d'induction (flucytosine + fluconazole, ou amphotéricine 1 sem + flucytosine) au traitement de référence (amphotéricine B + flucytosine 2 semaines)	Mortalité à 2 et 10 semaines	Traitement par flucytosine et fluconazole, et le traitement avec une semaine d'amphotéricine étaient non-inférieurs au traitement de référence	Essai sur lequel sont basé les recommandations OMS de traitement d'induction
(139) Jarvis	RCT	844 patients PVVIH avec méningite à cryptocoque	Comparaison d'un schéma thérapeutique (1 dose amphotéricine B liposomale + flucytosine et fluconazole) au traitement de référence	Mortalité à 10 semaines	Dose unique d'amphoB liposomale non inférieur au traitement OMS 2018. Moins d'effets indésirables dans le bras nouveau schéma.	Essai qui justifie la modification en 2022 des recommandations OMS pour les pays à ressources limitées

Candida

Tableau 19 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
EACS, 2022 (28)	European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 October 2022	Non	Infections opportunistes	Consensus d'experts	Oui	Non précisé
BHIVA, 2022 (157)	British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of candidiasis 2019 (2022 interim update)	Oui	Infections à Candida	Accord d'experts	Oui	R et V

Tableau 20 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	<p>Le traitement de première ligne de la candidose oropharyngée repose sur le fluconazole (100 mg/j) pendant 7 à 14 jours (A1). La formulation en comprimé mucoadhésif du miconazole ainsi que la solution orale d'itraconazole pendant 7 à 14 jours représentent une alternative possible (B1).</p> <p>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 (A1). L'itraconazole, 200 mg/j en solution, est un traitement de deuxième intention (B1).</p>
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	<p>Candidose oropharyngée :</p> <ul style="list-style-type: none"> -fluconazole 100mg/j pendant 7-14 jours -nystatine, amphotéricine B en suspension, itraconazole en suspension, posaconazole en suspension, clotrimazole, pendant 7-14 jours <p>Candidose œsophagienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> -fluconazole 200-400mg/j ou itraconazole pendant 14-21 jours
EACS, 2022 (28)	Part VI : opportunistic infections and Covid-19	<p>Candidose oropharyngée :</p> <ul style="list-style-type: none"> -fluconazole 150-200mg/j, dose unique ou jusqu'à amélioration clinique (5-7 jours) -nystatine 3-6 losanges ou amphotéricine b 1-2g 2-4 fois par jour, 7-14 jours <p>Candidose œsophagienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> -fluconazole 400mg/j pendant 3 jours ou 400mg à J1 puis 200mg par jour pendant 10-14 jours

BHIVA, 2022 (157)

British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV:

The clinical management of candidiasis 2019 (2022 interim update)

Candidose oropharyngée :

-fluconazole 100-200mg/j pendant 7-14 jours

-nystatine, amphotéricine B, clotrimazole, miconazole, pendant 7-14 jours

Candidose œsophagienne :

-fluconazole 200-400mg/j pendant 14-21 jours

Cytomégalovirus

Tableau 21 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, Année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmacologues, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
EACS, 2022 (28)	European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 October 2021	Non	Infections opportunistes	Consensus d'experts	Oui	Non précisé

Tableau 22 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	<p>Traitement d'induction :</p> <p>-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. En cas d'atteinte centrale de la rétine ou de foyer étendu, il n'est pas</p>

		<p>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).</p> <p>-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)</p> <p>-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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte pulmonaire, un traitement par ganciclovir ou foscarnet IV initial avec relais possible par valganciclovir oral quand la situation clinique s'est largement améliorée est recommandé (CII) pour une durée totale de trois semaines <p>Prophylaxie secondaire :</p> <p>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/μL 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.</p>
<p>Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)</p>	<p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV</p>	<p>Traitement d'induction :</p> <p>-Rétinite : ganciclovir IV ou valganciclovir PO pour une durée de 21 jours. Foscarnet si toxicité du ganciclovir ou valganciclovir. Injections intravitréennes en complément si lésions menaçant la vision.</p> <p>-Atteinte digestive : ganciclovir IV pour 21-42 jours</p>

		<p>-Atteinte pulmonaire : ganciclovir IV</p> <p>-Atteinte neurologique : ganciclovir IV + foscarnet IV</p> <p>Traitement d'entretien si rétinite : valganciclovir PO, ganciclovir IV, foscarnet IV, pendant 3-6 mois et jusqu'à CD4 >100 pendant 3-6 mois</p>
EACS, 2022 (28)	Part VI : opportunistic infections and Covid-19	<p>Rétinite, lésions menaçant la vision : ganciclovir 3 semaines, puis prophylaxie secondaire. Foscarnet si toxicité ou si résistance au ganciclovir</p> <p>Rétinite, lésions périphériques : valganciclovir ou foscarnet</p> <p>Œsophagite/colite : ganciclovir, ou foscarnet, ou valganciclovir</p> <p>Encéphalite/myélite : ganciclovir et foscarnet</p> <p>Prophylaxie secondaire :</p> <p>Lésions inactives et CD4 >100/μL et CV VIH indétectable pendant 3 mois</p>

Tableau 23 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Mizushima, 2014 (198)	Étude prospective observationnelle monocentrique	Sujets VIH <100CD4, naïfs d'ARV, virémique CMV	Comparaison des sujets ayant reçu un traitement préemptif anti-CMV ou non	Incidence de CMV-maladie	<p>31% des sujets sans traitement préemptif (230/1000PA) vs 10% des sujets avec traitement préemptif (60.9/1000PA).</p> <p>Pas d'impact sur la mortalité</p> <p>Effets indésirables grade 3-4 chez 23% des sujets sous traitement préemptif</p>	<p>Étude observationnelle non randomisée.</p> <p>Effectifs faibles (30 patients sous traitement préemptif).</p>
Mizushima, 2015 (646)	Étude transversale, monocentrique	Sujets VIH, CD4<200, ayant eu un diagnostic de maladie à CMV	Résultats des tests PCR CMV réalisés dans les 7 jours avant diagnostic de rétinite à CMV	Sb, Sp, VPP, VPN	<p>-pour une PCR ≥10,000 IU/mL : sb 26.1%, sp: 94.1%, VPP : 18.8%, VPN : 96%</p> <p>-PCR ≥1000 IU/mL ; sb 60.9%, sp 78.1%, VPP 12.7%, VPN 97.4%;</p> <p>-PCR détectable : ≥185 IU/mL): sb : 91.3%, sp : 48.2%, VPP : 8.5%, VPN : 99.1%;</p>	

Albasanz-Puig, 2021 (202)	Étude prospective observationnelle monocentrique	Sujets VIH CD4<100	Suivi de la virémie CMV en l'absence de traitement anti-CMV	Charge virale VIH, Charge virale CMV, Quantiféron CMV	32% des patients virémiques CMV à l'inclusion, aucun à S48. Un patient avec maladie à CMV au cours du suivi. Quantiféron CMV positif pour 70% des sujets à S48	Étude observationnelle. Effectifs faibles (53 patients)
Bigliano, 2018 (201)	Étude rétrospective monocentrique	Sujets VIH CD4<350 dans les 3 mois suivant le diagnostic	Taux de survie à 5 ans en fonction de la virémie CMV, maladie CMV et traitement anti-CMV		302 patients inclus. 157 avec virémie à CMV (52%) et 44 (14.6%) avec maladie à CMV. Mortalité à 5 ans supérieure chez les CMV+ (virémie et maladie). En multivarié, tendance à l'amélioration de la survie si traitement anti-CMV (p=0.052; aOR 4.944, 95% CI 0.99, 24.73)	Étude rétrospective monocentrique. Seuils de CD4 à 350.

Infections à VZV

Tableau 24 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V

Tableau 25 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Le traitement de la varicelle repose sur le valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours chez l'adulte en cas d'infection sans atteinte viscérale et lorsque les CD4 sont

		<p>supérieurs à 200 µL (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) 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 µL) 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.</p> <p>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).</p>
<p>Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)</p>	<p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV</p>	<p>Varicelle :</p> <p>Formes non compliquées : Valacyclovir 1 g PO x 3/j (AII), ou Famciclovir 500 mg PO 3 x/j (AII) pendant 5 à 7 jours</p> <p>Formes sévères : Acyclovir 10 mg/kg IV /8h pendant 7-10 jours (AIII)</p> <p>Zona :</p> <p>Forme localisée : Valacyclovir 1,000 mg PO 3x/j (AII), ou Famciclovir 500 mg PO 3x/j (AII)</p> <p>Entendue / atteinte viscérale : Acyclovir 10 mg/kg IV /8h jusqu'à amélioration clinique (AII).</p>

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Tableau 26 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V

Tableau 27 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique spécifique du JC virus ayant fait la preuve de son

		<p>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</p>
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	<p>Il n'existe aucun traitement antiviral dont l'efficacité a été démontrée. Les traitements suivants ne sont pas recommandés : cytarabine (AII), cidofovir (AII), interféron-alpha (BIII), interleukin-2 (BIII), topotecan (BIII), pembrolizumab (BIII).</p> <p>Les traitements suivants ne sont pas recommandés du fait de l'absence de données : 5HT2a receptor antagonist (e.g., olanzapine, ziprasidone, mirtazapine, cyproheptadine, risperidone) (BIII), mefloquine (BIII).</p>

Tableau 28 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Ferretti, Italie (269)	Étude rétrospective	247 PVVIH, dont 103 avec	Performances diagnostiques de la PCR sanguine JC-virus	Sensibilité et spécificité	Sensibilité de 48% et spécificité de 97%. Parmi 16 patients avec un diagnostic	Étude observationnelle montrant un rôle de la PCR JC sanguine en complément de la PCR dans le LCS dans le diagnostic positif de LEMP.

		un diagnostic de LEMP et 144 sans diagnostic de LEMP	dans le diagnostic de LEMP		de LEMP et une PCR JC négative dans le LCS, 4/16 avaient une PCR sanguine positive	
Cortese, Etats-Unis (283)	Série de cas	8 sujets avec un diagnostic de LEMP, dont 2 PVVIH	Pembrolizumab 2mg/kg toutes les 4-6 semaines	Expression PD-1, suivi clinique et virologique	Baisse de l'expression de PD-1 des lymphocytes dans le sang et LCS chez 8/8 patients. Amélioration clinique et baisse de la charge virale JC dans le LCS chez 5/8 patients	Étude pilote non contrôlée sur une population VIH+ et VIH-
Muftuoglu, Etats-Unis, (284)	Série de cas	3 sujets avec un diagnostic de LEMP, dont 1 PVVIH	Transfert de lymphocytes T antiviraux	Suivi clinique, radiologique et virologique	Amélioration clinique, radiologique et négativation de la charge virale JC dans le LCS chez 2/3 patients.	Étude pilote non contrôlée sur une population VIH+ et VIH-

Tuberculose

Tableau 29 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
EACS, 2022 (28)	European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 October 2022	Non	Infections opportunistes	Consensus d'experts	Oui	Non précisé

BHIVA, 2022 (647)	British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2022 interim update)	Oui	Tuberculose	Accord d'expert	Oui	R et V
--------------------------	--	-----	-------------	-----------------	-----	--------

Tableau 30 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	<p>Tuberculose infection :</p> <ul style="list-style-type: none"> – isoniazide (4-5 mg/kg/j) 9 mois +vit B6 (250 mg/j) (AI) – isoniazide (4-5 mg/kg/j) + vit B6 (250 mg/j) +rifampicine (10 mg/kg/j) 3 mois (BII) <p>Tuberculose maladie :</p> <p>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</p>

		pour lesquelles la durée de la bithérapie est de 7 à 10 mois (A1).
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	<p>-Isoniazide 5 mg/kg qd (max 300 mg) po pendant 6-9 mois + pyridoxine (Vit B6) 20 mg qd po.</p> <p>-Rifampicine 600 mg 1/j po ou rifabutine po pendant 4 mois</p> <p>-Rifapentine 900mg x 1 / semaine + isoniazide 900mg x 1 /semaine pendant 4 semaines</p> <p>Tuberculose maladie</p> <p>Quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) pendant 2 mois, suivie d'une bithérapie (isoniazide, rifampicine) pendant 4 mois</p>
EACS, 2022 (28)	Part VI : opportunistic infections and Covid-19	<p>Tuberculose infection :</p> <p>-Isoniazide 5 mg/kg qd (max 300 mg) po pendant 6-9 mois + pyridoxine (Vit B6) 20 mg qd po.</p> <p>-Rifampicine 600 mg 1/j po ou rifabutine po pendant 4 mois</p> <p>-Rifampicine 600 mg 1/j po ou rifabutine po + isoniazide 5mg/kg po + pyridoxine 20mg po pendant 3 mois</p> <p>-Rifampicine 600mg x 2 / semaine po + Isoniazide 900mg x 2 / semaine po + pyridoxine 300mg x1/semaine pendant 3 mois</p> <p>-Rifapentine 900mg x 1 / semaine + isoniazide 900mg x 1 /semaine pendant 4 semaines</p> <p>-Rifapentine 450mg (si poids < 45kg) ou 600 mg (si poids >45kg) po + isoniazide 300mg po + pyridoxine 20mg pendant 4 semaines</p> <p>Tuberculose maladie</p> <p>Quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) pendant 2 mois, suivie d'une bithérapie (isoniazide, rifampicine) pendant 4 mois</p>

BHIVA, 2022 (647)	British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2022 interim update)	Tuberculose infection : 6 mois de monothérapie par isoniazide, ou 3 mois de combinaison isoniazide + rifampicine. Tuberculose maladie : Quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) pendant 2 mois, suivie d'une bithérapie (isoniazide, rifampicine) pendant 4 mois. Remplacement de la rifampicine par rifabutine en cas de coprescription d'inhibiteur de protéase boosté. Choix du traitement ARV : Privilégier l'utilisation de l'efavirenz (GRADE 1B), raltegravir (GRADE 2C) or dolutegravir (GRADE 2C) et 2 NRTI.
--------------------------	--	--

Tableau 31 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Zenner 2017 (327)	Revue systématique de littérature	Comparer l'efficacité et la sécurité des principaux schémas thérapeutiques dans le traitement de la tuberculose infection	Essais thérapeutiques randomisés chez des PVVIH et des sujets séronégatifs	Prévention de la tuberculose et hépatotoxicité du traitement	Efficacité et sécurité comparables de 3 schémas thérapeutiques : monothérapie isoniazide 6 mois, isoniazide >6 mois , monothérapie rifampicine 4 mois, bithérapie isoniazide et rifampicine 3 mois, isoniazide rifampicine pyrazinamide, et rifampicine pyrazinamide.

Tableau 32 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Swindells, 10 pays (331)	Essai randomisé de non infériorité, en ouvert	3000 PVVIH	Isoniazide 9 mois vs Isoniazide + rifapentine 4 semaines	Diagnostic de tuberculose ou décès de cause inconnue	Survenue d'un événement chez 32/ 1488 (2%) sujets du groupe isoniazide + rifapentine vs. 33/ 1498 (2%) dans le groupe isoniazide 9 mois	Non infériorité du schéma par isoniazide + rifampicine par rapport au schéma de référence ;
De Castro, France, 2022 (333)	Essai de phase IV de non infériorité en ouvert	203 sujets avec une tuberculose pulmonaire bacillifère	Stratégie d'arrêt de l'éthambutol guidée par la sensibilité génotypique aux antituberculeux vs quadrithérapie standard	Succès thérapeutique en fin de traitement	Succès thérapeutique chez 87/104 (83.7%) dans le groupe ayant discontinué l'éthambutol vs. 82/ 99 (82.8%) dans le groupe contrôle	Non infériorité de la stratégie d'arrêt précoce de l'éthambutol en l'absence de résistance génotypique dans un pays à faible endémie de tuberculose
Dorman, 2021, 13 pays (335)	Essai randomisé en ouvert	2343 sujets avec une tuberculose pulmonaire sensible	Traitement 4 mois d'isoniazide + rifapentine + pyrazinamide + éthambutol vs. 4 mois de isoniazide + rifapentine + moxifloxacine + pyrazinamide vs.	Survie à 12 mois sans tuberculose active	Échec thérapeutique chez 14.2% dans le groupe rifapentine-moxifloxacine vs. 9.6% dans le groupe contrôle. Pas de non infériorité du groupe rifapentine seul vs. Contrôle. Effets indésirables chez 19.3% dans le groupe contrôle vs. 18.8% dans le groupe rifapentine-moxifloxacine group, et 14.3% dans le groupe rifapentine.	Non infériorité d'un schéma raccourci de 4 mois d'isoniazide + rifapentine + moxifloxacine + pyrazinamide

			Traitement standard			
De Castro, 2021, 6 pays (340)	Essai randomisé en ouvert de non infériorité	460 PVVIH sous rifampicine pour une tuberculose et débutant un traitement ARV	raltegravir 400 mg x 2 vs. efavirenz 600 mg, en combinaison avec tenofovir et lamivudine.	Proportion de sujets avec une suppression virologique à S48 en ITT	Succès virologique chez 140/230 (61%) dans le groupe raltegravir et 150/227 (66%) dans le groupe efavirenz	Non-infériorité non obtenue pour le schéma avec raltegravir associé à la rifampicine

Mycobacterium avium

Tableau 33 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V

	Infections in Adults and Adolescents with HIV					
BHIVA, 2023(369)	British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of nontuberculous mycobacteria 2023	Oui	Mycobactéries non tuberculeuses	Accord d'experts	Oui	R et V

Tableau 34 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Le traitement 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 ARV 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, ethambutol, amikacine (15 mg/kg/j) et moxifloxacine (400 mg/j)
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Le traitement comprend au moins une bithérapie, avec la clarithromycine et l'éthambutol (AI). La rifabutine peut être proposée en 3e molécule (CI)
BHIVA, 2023 (369)	British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of nontuberculous mycobacteria 2023	Traitement de 1ère intention comprend l'association d'un macrolide, d'ethambutol, et de rifabutine ou rifampicine (Grade 1B). Poursuite du traitement pendant au moins 12 mois, arrêt possible si bonne évolution clinique, négativation de la culture et contrôle immunovirologique (CD4 >100/μL pendant au moins 6 mois.

Grippe

Tableau 35 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V

Tableau 36 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	<p>Dans le traitement curatif, 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.</p> <p>Il est également recommandé un traitement préemptif à doses curatives chez des personnes infectées par le VIH encore asymptomatiques mais jugées à risque élevé de</p> <p>Un traitement curatif plus long (10 jours) peut être justifié au cours des formes sévères et chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 200/μL).</p>

Pneumopathies bactériennes invasives

Tableau 37 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V

and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV						
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 38 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	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/μL, 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 antipneumococques, 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.
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Les recommandations thérapeutiques de la pneumopathie bactérienne chez les PVVIH ne diffèrent pas de celles pour la population générale.

Infections bactériennes digestives

Tableau 39 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmacologues, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
BHIVA, 2022 (187)	BHIVA guidelines on the management of opportunistic infection in people	Oui	Infections opportunistes digestives	Accord d'experts	Oui	R et V

living with HIV:
The clinical management of gastrointestinal opportunistic infections 2020 (2022 interim update)

Tableau 40 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Le 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 <i>Campylobacter</i> .
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	<p>Traitement probabiliste :</p> <p>Sujet ayant des CD4 >500/μL et une diarrhée non sévère : aucun traitement</p> <p>Sujets ayant des CD4 <200/μL ou entre 200-500/μL et une diarrhée provoquant un retentissement sur les activités de la vie quotidienne : ciprofloxacine 5jours</p> <p>Traitement de première intention en fonction du pathogène en cause :</p> <p>Diarrhées à <i>Salmonella</i> spp. : Ciprofloxacine pendant 7-14 jours, voire 6 semaines si CD4 <200/μL</p>

		<p>Diarrhées à <i>Shigella</i> spp. : ciprofloxacine pendant 7 à 10 jours</p> <p>Diarrhées à <i>Campylobacter</i> spp. : azithromycine pendant 5 jours ciprofloxacine pendant 7 à 10 jours</p> <p>Diarrhées à <i>Clostridioides difficile</i> : idem population générale</p>
<p>BHIVA, 2022</p>		<p>Traitement de la diarrhée aiguë:</p> <p>Sujet ayant des CD4 >200/μL et une diarrhée non sévère : aucun traitement</p> <p>Sujets ayant des CD4 <200/μL : traitement adapté aux résultats microbiologiques</p> <p>Traitement de première intention en fonction du pathogène identifié :</p> <p>Diarrhées à <i>Salmonella</i> spp. :</p> <p>Si CD4 >200/μL : pas de traitement systématique</p> <p>Si CD4 <200/μL : ciprofloxacine ou ceftriaxone</p> <p>Diarrhées à <i>Shigella</i> spp. :</p> <p>Si CD4 >200/μL : pas de traitement systématique</p> <p>Si CD4 <200/μL : ciprofloxacine ou azithromycine</p> <p>Diarrhées à <i>Campylobacter</i> spp. :</p> <p>Si CD4 >200/μL : pas de traitement systématique</p> <p>Si CD4 <200/μL : azythromycine</p> <p>Diarrhées à <i>Clostridioides difficile</i> : idem population générale, indépendamment du taux de CD4</p>

Infections à *Bartonella*

Tableau 41 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V

Tableau 42 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Le traitement des infections à <i>Bartonella</i> repose sur les macrolides, l'azithromycine (<i>B. henselae</i>) ou la

		doxycycline (<i>B. quintana</i>) pendant une durée prolongée (3 mois pour l'angiomatose bacillaire)
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Le traitement antibiotique de l'angiomatose bacillaire, de la péliose hépatique, de la bactériémie, et de l'oesomyélite est l'érythromycine ou la doxycycline. La durée de traitement est d'au moins 3 mois. Pour les infections sévères, il est nécessaire d'utiliser une combinaison thérapeutique comprenant l'érythromycine ou la doxycycline associé à une rifamcyine.

Histoplasmosse

Tableau 43 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
EACS, 2021 (28)	European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.0	Non	Infections opportunistes	Consensus d'experts	Oui	Non précisé

	October 2021					
PAHO/WHO, 2020	DIAGNOSING AND MANAGING DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV	Oui	Histoplasmose	Consensus d'experts	Oui	Oui

Tableau 44 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	<p>Traitement d'attaque :</p> <p>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.</p>

		<p>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.</p> <p>Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire) :</p> <p>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 ARV depuis au moins 6 mois et que les CD4 sont > 150/μL depuis au moins 6 mois.</p>
<p>Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)</p>	<p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV</p>	<p>Diagnostic de l'histoplasmose disséminée chez les PVVIH: détection des antigènes circulants d'Histoplasma</p> <p>Traitement d'attaque pour les formes modérées à sévères : amphotéricine B liposomale, 3mg/kg, 2 semaines</p> <p>En cas de méningite, amphotéricine B liposomale 5mg/kg pendant 4-6semaines.</p> <p>Traitement d'attaque pour les formes légères à modérées :</p> <p>Itraconazole 200 mg 3 fois par jour pendant 3 jours, puis 200mg 2 fois par jour</p> <p>Traitement d'entretien: itraconazole 200 mg 2 fois par jour pendant 12 mois, et jusqu'à CD4 >150/μL et charge virale indétectable depuis 6 mois</p>
<p>EACS, 2021 (28)</p>	<p>Part VI : opportunistic infections and Covid-19</p>	<p>Diagnostic de l'histoplasmose disséminée chez les PVVIH: détection des antigènes circulants d'Histoplasma, PCR Histoplasma, détection d'Histoplasma par examen direct, histopathologie, ou culture</p> <p>Traitement d'attaque pour les formes modérées à sévères : amphotéricine B liposomale, 3mg/kg, 2 semaines</p>

		<p>En cas de méningite, amphotéricine B liposomale 5mg/kg pendant 4-6 semaines.</p> <p>Traitement d'attaque pour les formes légères à modérées : itraconazole 200 mg 3 fois par jour pendant 3 jours, puis 200mg 2 fois par jour</p> <p>Traitement d'entretien: itraconazole 200 mg 2 fois par jour pendant 12 mois, et jusqu'à CD4 >150/μL et charge virale indétectable depuis 6 mois</p>
<p>PAHO WHO</p>		<p>Diagnostic de l'histoplasmosse disséminée chez les PVVIH: détection des antigènes circulants d'Histoplasma</p> <p>Traitement d'attaque pour les formes modérées à sévères : amphotéricine B liposomale, 3mg/kg, 2 semaines</p> <p>Si indisponible : amphotéricine non liposomale 0.7-1mg/kg/j.</p> <p>Traitement d'attaque pour les formes légères à modérées :</p> <p>Itraconazole 200 mg 3 fois par jour pendant 3 jours, puis 200mg 2 fois par jour</p> <p>Traitement d'entretien: itraconazole 200 mg 2 fois par jour pendant 12 mois. Des traitements plus courts que 12 mois peuvent être discutés au cas par cas</p>

Tableau 45 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
--------------------------	------------------------	-----------	--	------------------------------	-----------------------------

Caceres, 2019 (478)	Revue systématique et méta-analyse	Évaluation des performances des méthodes diagnostiques	30 études	Sensibilité et spécificité	La sensibilité et spécificité des tests de détection de l'antigène et de la PCR était de : 95% et 97%, et 95% et 99%, respectivement. La sensibilité (pas de spécificité) pour la culture était de 77%. La sensibilité et spécificité de la sérologie était de 58% et 100%, respectivement
Murray, 2020 (648)	Revue systématique et méta-analyse	Évaluation des schémas thérapeutiques	9 études	Efficacité thérapeutique	Un seul essai randomisé contrôlé comparant l'amphotéricine B liposomale à l'amphotéricine B non liposomale. Les autres régimes thérapeutiques n'étant évaluées que dans des essais non contrôlés, ou des séries de cas.

Tableau 46 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Pasqualotto, 2023 (649)	Essai randomisé de phase II en ouvert de non-infériorité	118 PvVIH dans 6 hôpitaux Brésiliens	Évaluation de deux schémas thérapeutiques (amphotéricine B liposomale 10mg/kg en 1 perfusion unique, ou 10mg/kg à J1 et 5 mg/kg à J3), contre le traitement de référence d'amphotéricine B liposomale 3mg/kg/j pendant 14 jours	Résolution des signes cliniques à J14. Survie à J14. Survenue d'effets indésirables hépatiques et rénaux	Réponse clinique à J14 de 84% pour le schéma dose unique, de 69% pour le schéma 2 doses, et 74% pour le schéma contrôle (p=0.69). Survie à J14 de 89.0% pour le schéma dose unique, 78% pour le schéma 2 doses, et 92.1% pour le schéma contrôle. Pas de différence significative dans la survenue d'effets indésirables.	Essai de phase II démontrant la non-infériorité. Résultats à confirmer par un essai de phase III.

Talaromyose

Tableau 47 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmacologues, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V

Tableau 48 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	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. 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 <i>T. marneffi</i> dans les zones d'endémie, mais n'est actuellement plus proposé.
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	<p>Le traitement d'induction recommandé, quelle que soit la sévérité est l'amphotéricine B liposomale 3-5 mg/kg/j IV pendant 2 semaines (AI).</p> <p>Le traitement d'induction est suivi d'un traitement de consolidation par itraconazole oral 200mg/12h pendant 10 semaines, suivi d'un traitement d'entretien par itraconazole 200mg/j jusqu'à CD4 supérieurs à 100/μL pendant au moins 6 mois (AI).</p>

Tableau 49 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Le, Vietnam (513)	Essai randomisé de non-infériorité, en ouvert	440 PVVIH avec un diagnostic de talaromyose	Traitement d'induction par amphotéricine B déoxycholate (0.7-1mg/kg/j) vs. Itraconazole (600mg/j pendant 3 jours puis 400mg/j)	Mortalité toute cause à S2 et S24	<p>À S2 : Mortalité de 6.5% dans le groupe amphotéricine et de 7.4% dans le groupe itraconazole (différence : 0.9 [IC95% : -3.9-6 : P<0.001 pour la non infériorité.</p> <p>A S24 : Mortalité de 11.3% dans le groupe amphotéricine et de 21.0% dans le groupe itraconazole (différence : 9.7 [IC95% : 2.8-16.6 : P<0.006.</p>	Supériorité de l'amphotéricine B dans le traitement d'induction.
Huang, Chine (515)	Étude rétrospective bicentrique	140 PVVIH avec un diagnostic de talaromyose	Voriconazole 6mg/kg/12h J1 puis 4mg/kg/12h ensuite (sans	Réponse clinique à S4 et S24	Réponse clinique à S4 de 82.5% (47/57) dans le groupe voriconazole et 88.5% (69/78) dans le groupe amphotéricine B	Design rétrospectif, avec perdus de vue

			durée minimale), suivi d'un relais par itraconazole, versus amphotéricine B 0.6-0.7mg/kg/j pendant 2 semaines puis relais itraconazole		À S24 : 86.0% de réponse dans le groupe voriconazole (43/51) et 87.3% (55/63) dans le groupe amphotéricine	
Tun, Birmanie (517)	Étude rétrospective multicentrique	41 PVVIH avec un diagnostic de talaromycose	Arrêt de la prophylaxie secondaire à 100CD4 et sous ARV	Taux de rechute	Aucune rechute après 94 personnes-années de suivi après l'arrêt de la prophylaxie	Absence de groupe comparateur

Coccidioïdomycose

Tableau 50 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaco-logues, épidé-miologiste, membres du milieu associatif	R et V

Tableau 51 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	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.

Leishmaniose

Tableau 52 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmacologues, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
EACS, 2021 (28)	European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.0 October 2021	Non	Infections opportunistes	Consensus d'experts	Oui	Non précisé

Tableau 53 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	<p>Traitement d'attaque :</p> <p>Il est recommandé d'utiliser en 1ere intention l'amphotéricine liposomale (B-II), selon les modalités d'utilisation suivantes: 10 administrations de 4 mg/kg (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38 – dose cumulée de 40 mg/kg).</p> <p>Prophylaxie secondaire :</p> <p>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</p>
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	<p>Traitement d'attaque :</p> <p>Amphotéricine B liposomale : 2–4 mg/kg IV par jour (AII), ou 4 mg/kg de J1–5, puis J10, J17, J24, J31, J38) (AII), pour une dose totale de 20–60 mg/kg (AII)</p> <p>Alternatives : Amphotéricine B deoxycholate 0.5–1.0 mg/kg IV par jour, ou</p> <p>Antimoine 20 mg/kg IV/ IM pour 28 jours (BII), ou</p> <p>Miltefosine (CIII), 50mg x 2-3/j pour 28 jours</p> <p>Prophylaxie secondaire :</p> <p>Amphotéricine B liposomale 4 mg/kg toutes les 2–4 semaines (AII)</p>

		Alternative : antimoine 20 mg/kg IV /IM toutes les 4 semaines (BII)
EACS, 2021 (28)	Part VI : opportunistic infections and Covid-19	<p>Traitement d'attaque :</p> <p>Amphotéricine B liposomale : 2–4 mg/kg IV par jour pendant 10 jours, ou 4 mg/kg de J1–5, puis J10, J17, J24, J31, J38)</p> <p>Alternatives : Amphotéricine B deoxycholate 0.5–1.0 mg/kg IV par jour, ou</p> <p>Antimoine 20 mg/kg IV/IM pour 28 jours, ou</p> <p>Miltefosine 100mg/j pour 28 jours</p> <p>Prophylaxie secondaire :</p> <p>Amphotericine B liposomale 4 mg/kg toutes les 2–4 semaines</p> <p>Alternative : antimoine 20 mg/kg IV /IM toutes les 4 semaines, ou miltefosine 100mg/j, ou pentamidine IV 300mg toutes les 3-4 semaines</p>

Tableau 54 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Cota, 2012 (537)	Revue systématique et méta-analyse	Évaluation des performances des méthodes diagnostiques dans la	33 études, 1489 patients	Sensibilité et spécificité	La sensibilité de la sérologie par immunofluorescence était de 11-82%, selon les études, et <50% dans la moitié des études, avec une spécificité de 71-100% La sensibilité de la PCR sur sang périphérique et sur moelle osseuse était de 92 et 98% respectivement, et la spécificité de 96% pour la culture était de 77%.

Tableau 55 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Diro, 2019 (548)	Essai randomisé, en ouvert	PVVIH avec leishmaniose viscérale (1er épisode et rechutes). Éthiopie	Comparaison d'une bithérapie amphotéricine B liposomale + miltéfosine à monothérapie amphotéricine B liposomale	Efficacité thérapeutique à J29 et J58	Arrêt de l'étude après analyse intermédiaire : À J29 en ITT : efficacité de 81% dans le bras bithérapie vs 70% (non ajusté) et de 67% vs 50% (ajusté). À J58 : 88% vs 55%. Pas d'effets indésirables majeurs	Pas d'aveugle, essai arrêté lors de l'analyse intermédiaire pour efficacité
Burza, 2022 (549)	Essai randomisé en ouvert	PVVIH avec leishmaniose viscérale (1er épisode et rechutes). Inde	Comparaison d'une bithérapie amphotéricine B liposomale + miltéfosine à monothérapie amphotéricine B liposomale	Survie sans rechute à J210	Survie sans rechute de 96% dans le groupe bithérapie vs 85% pour monothérapie.	Pas d'aveugle.

Parasitoses/mycoses

Tableau 56 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui, cliniciens, virologues, pharmaciens, épidémiologiste, membres du milieu associatif	R et V
Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV	Oui	Infections opportunistes	Accord d'experts	Oui	R et V
BHIVA, 2022 (187)	British HIV Association guidelines on the management of	Oui	Infections opportunistes digestives	Accord d'experts	Oui	R et V

opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of gastrointestinal opportunistic infections 2020				
--	--	--	--	--

Tableau 57 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
CNS/ANRS, 2018 (19)	Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs	<p>Cryptosporidiose : Aucun traitement validé À discuter au cas par cas : nitazoxanide 1 g x 2/jour (A1), ou azithromycine, rifaximine (C2)</p> <p>Microsporidiose : Aucun traitement validé À discuter au cas par cas : -pour <i>Encephalitozoon intestinalis</i> : albendazole 400 mg x 2/j pendant 3 semaines -pour <i>Enterocytozoon bieneusi</i> : fumagilline 20 mg x 3/j pendant 14 jours</p> <p>Isosporose</p>

		<p>Traitement de référence : Cotrimoxazole 160/800 mg x 4/j pendant 10 jours</p> <p>Alternative : ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien) (A1) ou pyriméthamine à la posologie de 75 mg par jour (associée à 10 mg/jour d'acide folinique) pendant 14 jours</p> <p>Cyclosporose</p> <p>Traitement de référence : Cotrimoxazole 160/800 mg x 4/j pendant 10 jours</p> <p>Alternative : ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien)</p>
<p>Clinicalinfo.hiv.org, 2021 (4)</p>	<p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV</p>	<p>Cryptosporidiose : nitazoxanide 500-1,000mg PO 2 fois par jour pendant 14 jours ou paromomycin 500 mg PO 4 fois par jour pendant 14-21 jours</p> <p>Microsporidiose :</p> <p>pour <i>Encephalitozoon intestinalis</i> : albendazole 400 mg x 2/j pendant 3 semaines</p> <p>pour <i>Enterocytozoon bienewisi</i> : fumagilline 20 mg x 3/j pendant 14 jours</p> <p>Cystoisosporose</p> <p>Cotrimoxazole 160/800 mg x 2/j ou 4/j pendant 10 jours</p> <p>Alternative : ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien) (A1) ou pyriméthamine à la posologie de 50-75 mg par jour pendant 14 jours</p>
<p>BHIVA, 2022 (187)</p>	<p>British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of gastrointestinal opportunistic infections 2020</p>	<p>Cryptosporidiose : Nitazoxanide 500 mg 2/J pendant 3 jours, jusqu'à 12 semaines</p> <p>Encephalitozoon intestinalis Albendazole 400 mg bd pendant 14 jours</p> <p>Cyclosporose : Co-trimoxazole 960 mg bd pendant 7 jours</p>

Cystoisosporose : Co-trimoxazole 960 mg 2 fois par jour pendant 7 jours

Alternative: co-trimoxazole 960 mg 1 fois par jour pendant 10 jours ou ciprofloxacine 500 mg par jour

Tableau 58 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Maillard, France (600)	Étude de cohorte multicentrique	166 patients immunodéprimés dont 16% de PVVIH, avec microsporidiose à Enterocytozoon bienersi	Fumagilline 20mg x 3 pendant 14 jours	Examen microbiologique des selles en fin de traitement et 1 fois par mois pendant 6 mois. Tolérance biologique	Absence de détection de microsporidiose chez 94% des sujets traités en fin de traitement, et rechute chez 3/99 sujets dans le suivi. Effets secondaires sévères chez 25% des sujets, principalement cytopénie (thrombopénie) avec 2 événements hémorragiques et un décès	Étude de cohorte non comparative

23. Auditions d'experts extérieurs par le groupe de travail

Chapitre Pneumocystose : audition du Pr. Alexandre ALANIO (21/10/2022)

Questions posées :

- **Quels prélèvements peuvent être utilisés pour le diagnostic d'une pneumocystose pour la réalisation d'une PCR quantitative *Pneumocystis* ?**
- **Quelle est la place du β -D-Glucane dans la stratégie de diagnostic d'une pneumocystose ?**

Les deux examens les plus utilisés pour le diagnostic de la pneumocystose sont la PCR quantitative (qPCR) et le β -D-Glucane.

- Pour la qPCR, les prélèvements respiratoires possibles (du plus profond au plus superficiel) sont le liquide bronchoalvéolaire, les expectorations induites, les lavages oropharyngés, et les aspirations ou lavages nasopharyngés. Il existe un gradient en fonction de la nature du prélèvement respiratoire sur lequel est fait la qPCR. Ils sont potentiellement tous utiles au diagnostic, mais dans des situations cliniques différentes. Le fait de détecter une PCR positive dans un prélèvement superficiel a une valeur diagnostique plus importante dans la mesure où cela reflète une charge fongique probablement beaucoup plus importante qu'au fond de l'alvéole. Inversement, quand ces prélèvements sont négatifs, un prélèvement plus profond est nécessaire pour apporter la preuve du diagnostic. Les crachats induits (avec un sérum physiologique et l'aide d'un kinésithérapeute) ainsi que les aspirations nasopharyngées ont une sensibilité et une spécificité excellentes chez les patients HIV avec une PCR. Le lavage buccal, qui est un prélèvement plus superficiel, a une sensibilité inférieure.
- Le β -D-Glucane est un marqueur panfongique. De nombreux faux positifs sont associés à ce test. En outre, le glucane peut être positif pour une autre infection fongique invasive telle que les histoplasmoses disséminées progressives. Un test β -D-Glucane positif doit toujours être validé par un autre test (soit, dans le cadre de la pneumocystose, une PCR *Pneumocystis* avec une sensibilité et une spécificité très importante, même dans les prélèvements superficiels). Le β -D-Glucane a de très bonnes performances et une très bonne sensibilité chez le patient HIV. Lorsqu'un LBA n'est pas possible ou n'est pas souhaité et que le prélèvement superficiel réalisé est insuffisant, un β -D-Glucane est intéressant en parallèle.

Chapitre Cryptococcose: audition du Pr. Olivier LORTHOLARY (21/10/2022)

Questions posées :

- **Quelles sont les modalités de contrôle de la ponction lombaire sous traitement antifongique d'induction ?**

La ponction lombaire est réalisée à S2 et S10 dans tous les protocoles thérapeutiques pour des raisons d'évaluation de nouvelles stratégies. La littérature n'apporte pas de données suggérant d'effectuer systématiquement la ponction lombaire à S10. Celle-ci n'est donc pas obligatoire si le patient se porte bien cliniquement, si aucune anomalie radiologique n'est présente et si la guérison est prouvée sur le plan microbiologique entre S2 et S10.

– Quel schéma thérapeutique privilégié en France en traitement d'induction ?

La place des schémas d'induction (tels qu'ACTA ou AMBITION) est un sujet de controverses. Les données d'AMBITION devraient être applicables chez le patient VIH avec méningite cryptococcique en France. Le traitement de fluconazole à forte dose et 5 FC pendant 15 jours, avec une injection d'amphotéricine B liposomale, a des résultats équivalents au traitement d'une semaine de bithérapie amphotéricine B et 5 FC qui était le traitement de référence jusqu'en 2022. En outre, ce bras innovant est mieux toléré qu'une semaine de bithérapie avec amphotéricine B déoxycholate et 5FC.

– Quelles modalités de traitement des formes pulmonaires isolées de cryptococcose ?

Concernant les pneumopathies sévères de l'immunodéprimé, la recommandation émise en 2010 est toujours valable en l'absence d'éléments nouveaux. Pour une pneumopathie mineure ou modérée, notamment chez les sujets peu immunodéprimés, le traitement par fluconazole 400 mg/j reste valide. La durée de traitement des pneumopathies dépend du contexte d'immunodépression et de la sévérité de la pneumopathie initialement, mais une durée de traitement de six à dix mois est communément admise, sans qu'il existe toutefois de preuves evidence-based.

Chapitre CMV : audition du Pr. Sophie ALAIN (02/11/2022)

Questions posées :

– Quelles sont les options thérapeutiques en cas de résistance aux antiviraux ?

En cas de résistance de bas niveau au ganciclovir, il est proposé de soit augmenter les doses de ganciclovir du traitement d'induction, ou alternativement de proposer un relais par foscarnet aux posologies usuelles.

Le maribavir et le letermovir restent efficaces en cas de mutations de l'UL97 et l'UL54, mais n'ont pas été spécifiquement évalués chez les PVVIH. L'efficacité du maribavir a été démontrée en traitement curatif dans le contexte de greffe d'organe solide et de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (maribavir), et celle du letermovir en traitement prophylactique post-allogreffe. Il est important de souligner la mauvaise pénétration du maribavir dans l'œil et le CNS, ainsi qu'une barrière génétique relativement faible, ce qui impose des précautions d'utilisation en cas de charge virale élevée et la réalisation de dosages médicamenteux en cas d'utilisation dans les formes digestives.

On ne dispose également que de très peu de données sur l'efficacité du letermovir dans le traitement de la rétinite à CMV, et aucune pour le maribavir. Le traitement de ces formes résistantes de CMV doit dans tous les cas être décidé en concertation avec un centre de référence.

Chapitre Tuberculose : audition du Pr. Nicolas VEZIRIS (01/03/2023)

Questions posées :

– Quels sont les modalités d'arrêt de l'éthambutol dans le traitement d'une tuberculose maladie ?

Dans le traitement d'une tuberculose maladie, il est possible de proposer un arrêt de l'éthambutol en cas de souche confirmée phénotypiquement sensible à l'isoniazide, et éventuellement génotypiquement en l'absence de facteurs de risque de résistance à l'isoniazide et notamment un contexte de traitement antérieur antituberculeux

Pour rappel, 90% des tuberculoses sont sans antécédents de traitement en France.

– Quelles sont les modalités de prise en charge d'une tuberculose résistante à l'isoniazide ?

Le traitement des souches résistantes à l'isoniazide et sensibles à la rifampicine et aux fluoroquinolones repose sur une association de rifampicine, éthambutol, pyrazinamide, et moxifloxacine pendant 6 mois. Bien que ce schéma thérapeutique n'ait pas fait l'objet d'un essai comparatif, il peut être proposé un relais par rifampicine et moxifloxacine après 2 mois de quadrithérapie et en cas d'évolution favorable, en particulier en cas d'atteinte peu sévère. Dans le cas de la tuberculose résistante à l'isoniazide, il convient donc de s'assurer de la sensibilité aux fluoroquinolones.

Les autres formes de tuberculose résistantes (des souches résistantes à la rifampicine et de la tuberculose multirésistante) ont récemment fait l'objet de recommandations issues de l'OMS ainsi que des sociétés Européennes et Américaines de pathologie thoracique. Il est important dans ces cas de faire appel à une équipe multidisciplinaire afin de proposer un traitement personnalisé du fait du surrisque d'interaction avec certaines molécules.

Chapitre Histoplasmosse : audition des Pr. Antoine ADENIS et Mathieu NACHER (31/05/2023)

Questions posées :

- **Quelles sont les indications et modalités de la prophylaxie primaire pour l'histoplasmosse ?**

Les indications retenues concernent les patients immunodéprimés et surtout ceux disposant de possibilités de dépistage limitées en raison de leur éloignement d'un centre médical.

La prophylaxie primaire peut être utile dans une phase transitoire, mais qu'elle présente des risques de toxicité. La priorité est la restauration immunitaire en évitant l'IRIS.

Cette prophylaxie pourra être arrêtée lorsque les CD4 sont $>150/\mu\text{L}$ et la charge virale indétectable sous traitement ARV.

- **Quelle place pour le nouveau schéma thérapeutique par amphotéricine B liposomale forte dose ?**

Il s'agit d'un schéma intéressant qui montre une non-infériorité par rapport au traitement de référence et une bonne tolérance. Il peut donc s'agir d'une meilleure stratégie permettant une efficacité plus rapide qui évite les complications des syndromes d'activation macrophagiques.

Il est souligné que l'étude n'a pas été validée en essai de phase 3, qu'elle porte sur 180 patients au total, mais que le traitement pourrait être susceptible d'être proposé en analogie au traitement de la cryptococcose.

Sous réserve d'une confirmation de la non-infériorité de ce schéma thérapeutique dans un essai de phase III dédié, celui-ci pourra être susceptible d'être proposé en première ligne dans le traitement d'induction de l'histoplasmosse disséminée chez les PVVIH

Il est précisé que les patients participant à l'étude devaient avoir un critère de prescription d'amphotéricine B. Cela met en évidence la problématique de la définition de la sévérité. En effet, pour aborder les schémas thérapeutiques, il est essentiel de définir objectivement ce qui est considéré comme sévère, d'où l'utilité de l'utilisation de scores simples clinico-biologiques d'aide à la décision.

24. Méthode de travail

Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné un coordinateur et des chargés de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

Coordination du projet

Les RBP sur ce sujet ont suivi la méthodologie de la HAS. Ainsi le déroulement de la RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, s'est fait sous la responsabilité d'un coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE, chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.

Le coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permet d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué par le CNS et l'ANRS/MIE. Il comprenait les membres suivants :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Le coordinateur du groupe de travail a été désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Des chargés de projet ont été également désignés par le CNS et l'ANRS/MIE pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; Ils ont également rédigé les recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. Le coordinateur, et les chargés de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par les chargés de projet, le coordinateur en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis à 4 reprises, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté 11 professionnels élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP a été soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites et (www.has-sante.fr) la fiche pratique, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).

Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Références bibliographiques

1. Denis B, Guiguet M, Castro N de, Mechaï F, Revest M, Mahamat A, et al. Critical Importance of Long-Term Adherence to Care in HIV Infected Patients in the cART Era: New Insights from *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Cases over 2004–2011 in the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *PLOS ONE*. 2014 Apr 11;9(4):e94183.
2. Ford N, Ehrenkranz P, Jarvis J. Advanced HIV as a Neglected Disease. *New England Journal of Medicine*. 2024 Feb 8;390(6):487–9.
3. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):e334–43.
4. HIV/AIDS Treatment Guidelines | NIH [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>
5. Senécal J, Smyth E, Del Corpo O, Hsu JM, Amar-Zifkin A, Bergeron A, et al. Non-invasive diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Jan;28(1):23–30.
6. Fan LC, Lu HW, Cheng KB, Li HP, Xu JF. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2013;8(9):e73099.
7. Lu Y, Ling G, Qiang C, Ming Q, Wu C, Wang K, et al. PCR Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia: a Bivariate Meta-Analysis. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4361–3.
8. Morris A, Kingsley LA, Groner G, Lebedeva IP, Beard CB, Norris KA. Prevalence and clinical predictors of *Pneumocystis* colonization among HIV-infected men. *AIDS*. 2004 Mar 26;18(5):793–8.
9. Alanio A, Desoubeaux G, Sarfati C, Hamane S, Bergeron A, Azoulay E, et al. Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Oct;17(10):1531–7.
10. Mühlethaler K, Bögli-Stuber K, Wasmer S, von Garnier C, Dumont P, Rauch A, et al. Quantitative PCR to diagnose *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV patients. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):971–8.
11. Esteves F, Lee CH, de Sousa B, Badura R, Seringa M, Fernandes C, et al. (1-3)-beta-D-glucan in association with lactate dehydrogenase as biomarkers of *Pneumocystis* pneumonia (PcP) in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;33(7):1173–80.
12. Salerno D, Mushatt D, Myers L, Zhuang Y, de la Rua N, Calderon EJ, et al. Serum and bal beta-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV positive patients. *Respir Med*. 2014 Nov;108(11):1688–95.
13. Del Corpo O, Butler-Laporte G, Sheppard DC, Cheng MP, McDonald EG, Lee TC. Diagnostic accuracy of serum (1-3)-β-D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Sep;26(9):1137–43.
14. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJG, Helweg-Larsen J, Matos O, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep;71(9):2386–96.
15. Desoubeaux G, Chesnay A, Mercier V, Bras-Cachinho J, Moshiri P, Eymieux S, et al. Combination of β-(1, 3)-D-glucan testing in serum and qPCR in nasopharyngeal aspirate for facilitated diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Mycoses*. 2019;62(11):1015–22.
16. Saccente M, Krishnan G. Comparison of Blood (1->3)-β-d-Glucan Levels in AIDS-Related *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and AIDS-Related Progressive Disseminated Histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):1100–2.
17. Angebault C, Lanternier F, Dalle F, Schimpf C, Roupie AL, Dupuis A, et al. Prospective Evaluation of Serum β-Glucan Testing in Patients With Probable or Proven Fungal Diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Sep;3(3):ofw128.
18. Bougnoux ME, Angebault C, Paccoud O, Coignard H, Lanternier F, Lortholary O. Impact of intravenous and subcutaneous immunoglobulins on false positivity of galactomannan and β-D-glucan antigenaemia and detection of circulating *Aspergillus fumigatus* DNA. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug;26(8):1101–2.
19. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
20. Résumé des caractéristiques du produit - FOLINORAL 25 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2023 May 14]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60923387&typedoc=R>
21. Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis*. 1994 Oct;170(4):912–7.
22. McDonald EG, Butler-Laporte G, Del Corpo O, Hsu JM, Lawandi A, Senecal J, et al. On the Treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: Current Practice Based on Outdated Evidence. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec;8(12):ofab545.
23. Tian Q, Si J, Jiang F, Xu R, Wei B, Huang B, et al. Caspofungin combined with TMP/SMZ as a first-line therapy for moderate-to-severe PCP in patients with human immunodeficiency virus infection. *HIV Med*. 2021 Apr;22(4):307–13.
24. Huang Y, He X, Chen H, Harypursat V, Lu Y, Yuan J, et al. No Statistically Apparent Difference in Antifungal Effectiveness Observed Among Trimethoprim/Sulfamethoxazole Plus Clindamycin or Caspofungin, and Trimethoprim/Sulfamethoxazole Monotherapy in HIV-Infected Patients with Moderate to Severe *Pneumocystis* Pneumonia: Results of an Observational Multicenter Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2022 Feb 1;11(1):543–57.
25. National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1500–4.
26. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1990 Jul 1;113(1):14–20.
27. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 2;(4):CD006150.

28. EACSociety [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. EACS Guidelines. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
29. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, Luce JM, Blumenfeld W, Hadley WK, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med.* 1986 Jul;105(1):37–44.
30. Mutoh Y, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Safety and efficacy of reduced-dose pentamidine as second-line treatment for HIV-related pneumocystis pneumonia. *J Infect Chemother.* 2020 Nov;26(11):1192–7.
31. Armstrong-James D, Stebbing J, John L, Murungi A, Bower M, Gazzard B, et al. A trial of caspofungin salvage treatment in PCP pneumonia. *Thorax.* 2011 Jun;66(6):537–8.
32. Huang YS, Liu CE, Lin SP, Lee CH, Yang CJ, Lin CY, et al. Echinocandins as alternative treatment for HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia*. *AIDS.* 2019 Jul 1;33(8):1345–51.
33. Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Dec;64(6):1282–90.
34. Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med.* 1993 May 27;328(21):1521–7.
35. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Atovaquone Study Group. *Ann Intern Med.* 1994 Aug 1;121(3):174–80.
36. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med.* 1996 May 1;124(9):792–802.
37. Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Lee B, Modin G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med.* 1990 Sep 20;323(12):776–82.
38. Beumont MG, Graziani A, Ubel PA, MacGregor RR. Safety of dapsone as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with allergy to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Am J Med.* 1996 Jun;100(6):611–6.
39. Toma E, Thorne A, Singer J, Raboud J, Lemieux C, Trottier S, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). CTN-PCP Study Group. *Clin Infect Dis.* 1998 Sep;27(3):524–30.
40. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, Fass RJ, Finkelstein D, Akil B, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Infect Dis.* 1994 Jun;18(6):905–13.
41. Montgomery AB, Feigal DW, Sattler F, Mason GR, Catanzaro A, Edison R, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* acquired immune deficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Apr;151(4):1068–74.
42. Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J. Second-line salvage treatment of AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a case series and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 May 1;48(1):63–7.
43. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med.* 2004 Jun 10;350(24):2487–98.
44. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S. Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jirovecii* is contagious to the susceptible host. *Transplantation.* 2009 Aug 15;88(3):380–5.
45. Gianella S, Haeblerli L, Joos B, Ledergerber B, Wüthrich RP, Weber R, et al. Molecular evidence of interhuman transmission in an outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Feb;12(1):1–10.
46. Desoubeaux G, Dominique M, Morio F, Thepault RA, Franck-Martel C, Tellier AC, et al. Epidemiological Outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Are Not Limited to Kidney Transplant Recipients: Genotyping Confirms Common Source of Transmission in a Liver Transplantation Unit. *J Clin Microbiol.* 2016 May;54(5):1314–20.
47. Dellièvre S, Gits-Muselli M, Bretagne S, Alanio A. Outbreak-Causing Fungi: *Pneumocystis jirovecii*. *Mycopathologia.* 2020 Oct;185(5):783–800.
48. Olsson M, Lidman C, Latouche S, Björkman A, Roux P, Linder E, et al. Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* gene sequences in filtered air in hospital environments. *J Clin Microbiol.* 1998 Jun;36(6):1737–40.
49. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, Lucet JC, Nevez G, Garin YJF, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis pneumonia*. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 1;51(3):259–65.
50. Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, Yazaki H, Kutty G, Ma L, et al. Outbreaks of *Pneumocystis pneumonia* in 2 renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis.* 2012 May;54(10):1437–44.
51. Nankivell BJ, Firacative C, Kable K, Chen SCA, Meyer W. Molecular epidemiology linking multihospital clusters of opportunistic *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2013 Oct;57(7):1058–9.
52. Gits-Muselli M, Peraldi MN, de Castro N, Delcey V, Menotti J, Guigue N, et al. New Short Tandem Repeat-Based Molecular Typing Method for *Pneumocystis jirovecii* Reveals Intrahospital Transmission between Patients from Different Wards. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125763.
53. SF2H. Société Française d'Hygiène Hospitalière BD-HY-XXIV-5-SF2H-immunodeprimes.pdf [Internet]. [cited 2022 May 8]. Available from: <https://sf2h.net/wp-content/uploads/2016/12/BD-HY-XXIV-5-SF2H-immunodeprimes.pdf>
54. Atkinson A, Miro JM, Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Morlat P, et al. No need for secondary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in adult people living with HIV from Europe on ART with suppressed viraemia and a CD4 cell count greater than 100 cells/ μ L. *J Int AIDS Soc.* 2021 Jun;24(6):e25726.
55. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 1;39(11):1681–91.

56. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol*. 2012 Jul;11(7):605–17.
57. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 15;33(10):1747–55.
58. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Murri R, Scoppettuolo G, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology*. 1997 Mar;48(3):687–94.
59. Hellerbrand C, Goebel FD, Disko R. High predictive value of *Toxoplasma gondii* IgG antibody levels in HIV-infected patients for diagnosis of cerebral toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Nov;15(11):869–72.
60. Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, Reliquet V, Pelloux H, Huart A, et al. A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group. *AIDS*. 1997 Feb;11(2):177–84.
61. Schoondermark-van de Ven E, Galama J, Kraaijeveld C, van Druten J, Meuwissen J, Melchers W. Value of the polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* in cerebrospinal fluid from patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993 May;16(5):661–6.
62. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997 Jan;11(1):1–17.
63. Cingolani A, De Luca A, Ammassari A, Murri R, Linzalone A, Grillo R, et al. PCR detection of *Toxoplasma gondii* DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol*. 1996 Dec;45(6):472–6.
64. Novati R, Castagna A, Morsica G, Vago L, Tambussi G, Ghezzi S, et al. Polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* DNA in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with focal brain lesions. *AIDS*. 1994 Dec;8(12):1691–4.
65. Alfonso Y, Fraga J, Fonseca C, Jiménez N, Pinillos T, Dorta-Contreras AJ, et al. Molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2009 Mar 6;6:2.
66. Nogui FLN, Mattas S, Turcato Júnior G, Lewi DS. Neurotoxoplasmosis diagnosis for HIV-1 patients by real-time PCR of cerebrospinal fluid. *Braz J Infect Dis*. 2009 Feb;13(1):18–23.
67. Belaz S, Gangneux JP, Dupretz P, Guiguen C, Robert-Gangneux F. A 10-year retrospective comparison of two target sequences, REP-529 and B1, for *Toxoplasma gondii* detection by quantitative PCR. *J Clin Microbiol*. 2015 Apr;53(4):1294–300.
68. Dupon M, Cazenave J, Pellegrin JL, Ragnaud JM, Cheyrou A, Fischer I, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* by PCR and tissue culture in cerebrospinal fluid and blood of human immunodeficiency virus-seropositive patients. *J Clin Microbiol*. 1995 Sep;33(9):2421–6.
69. Khalifa K el-S null, Roth A, Roth B, Arasteh KN, Janitschke K. Value of PCR for evaluating occurrence of parasitemia in immunocompromised patients with cerebral and extracerebral toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1994 Nov;32(11):2813–9.
70. Franzen C, Altfeld M, Hegener P, Hartmann P, Arendt G, Jablonowski H, et al. Limited value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in blood from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*. 1997 Oct;35(10):2639–41.
71. Ajzenberg D, Lamaury I, Demar M, Vautrin C, Cabié A, Simon S, et al. Performance Testing of PCR Assay in Blood Samples for the Diagnosis of Toxoplasmic Encephalitis in AIDS Patients from the French Departments of America and Genetic Diversity of *Toxoplasma gondii*: A Prospective and Multicentric Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jun;10(6):e0004790.
72. Zhang J, Liu X, Fu K, Xu C, Gong R, Liu L, et al. Diagnostic Value and Safety of Stereotactic Biopsy in Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Intracranial Lesions: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017 Feb;98:790–799.e13.
73. Lee AM, Bai HX, Zou Y, Qiu D, Zhou J, Martinez-Lage Alvarez M, et al. Safety and diagnostic value of brain biopsy in HIV patients: a case series and meta-analysis of 1209 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):722–33.
74. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, 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 Med*. 2017 Feb;18(2):115–24.
75. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992 Dec 3;327(23):1643–8.
76. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1996 Feb;22(2):268–75.
77. Caumes E, Bocquet H, Guermontprez G, Rogeau O, Bricaire F, Katlama C, et al. Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis*. 1995 Sep;21(3):656–8.
78. Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. *Drugs R D*. 2017 Dec;17(4):523–44.
79. Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Jun;42(6):1346–9.
80. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis*. 2002 May 1;34(9):1243–50.
81. Kovacs JA. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. The NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. *Lancet*. 1992 Sep 12;340(8820):637–8.
82. Falloon J, Sargent S, Piscitelli SC, Bechtel C, LaFon SW, Sadler B, et al. Atovaquone suspension in HIV-infected volunteers: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and TMP-SMX interaction study. *Pharmacotherapy*. 1999 Sep;19(9):1050–6.
83. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, Leoung G, Kovacs J, Rogers M, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with

- AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin Infect Dis*. 1997 Mar;24(3):422–9.
84. Saba J, Morlat P, Raffi F, Hazebrucq V, Joly V, Lepout C, et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993 Nov;12(11):853–6.
85. Hagberg L, Palmertz B, Lindberg J. Doxycycline and pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(1):157–60.
86. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, Farthing C, Holden-Wiltse J, Bosler EM, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS*. 2001 Mar 30;15(5):583–9.
87. Shiojiri D, Kinai E, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Combination of Clindamycin and Azithromycin as Alternative Treatment for Toxoplasma gondii Encephalitis. *Emerg Infect Dis*. 2019 Apr;25(4):841–3.
88. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Lepout C, Antoniskis D, Bosler EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):995–1000.
89. Barbier F, Mer M, Szychowiak P, Miller RF, Mariotte É, Galicier L, et al. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(2):329–42.
90. Sonnevile R, Schmidt M, Messika J, Ait Hssain A, da Silva D, Klein IF, et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology*. 2012 Oct 23;79(17):1762–6.
91. Magnerou AM, Sini V, Ngoungoure HFS, Toffa DH, Ndiaye MM. Clinical Features Of Seizures In Hiv Patients With Toxoplasma Encephalitis. (P5.104). *Neurology* [Internet]. 2018 Apr 10 [cited 2022 Apr 29];90(15 Supplement). Available from: https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P5.104
92. Connolly MP, Haitzsa G, Hernández AV, Vidal JE. Systematic review and meta-analysis of secondary prophylaxis for prevention of HIV-related toxoplasmic encephalitis relapse using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pathog Glob Health*. 2017 Sep;111(6):327–31.
93. Jordan MK, Burstein AH, Rock-Kress D, Alfaro RM, Pau AK, Kovacs JA, et al. Plasma pharmacokinetics of sulfadiazine administered twice daily versus four times daily are similar in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Feb;48(2):635–7.
94. Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. *Atovaquone Expanded Access Group*. *AIDS*. 1996 Sep;10(10):1107–12.
95. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, van der Graaf Y, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *Dutch AIDS Treatment Group*. *J Infect Dis*. 1995 Jun;171(6):1632–6.
96. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1992 Jul 15;117(2):106–11.
97. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA)*. *Clin Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):775–83.
98. Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: *AIDS Clinical Trials Group 268*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Aug 1;24(4):337–43.
99. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, Stein A, Torres RA, Giffen CA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis*. 2001 Oct 15;184(8):992–7.
100. Caumes E, Guernonprez G, Lecomte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*. 1997 Apr;133(4):465–9.
101. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen JP, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *The Dutch AIDS Treatment Group*. *N Engl J Med*. 1992 Dec 24;327(26):1836–41.
102. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, Dohn M, McIvor RA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis*. 1999 Aug;180(2):369–76.
103. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Heald A, Pechère M, Rüttimann S, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1995 Mar;20(3):531–41.
104. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santín M, Casanova A, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. 1995 May 15;122(10):755–61.
105. Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *Multicenter AIDS Cohort Study Group*. *N Engl J Med*. 1990 Jan 18;322(3):161–5.
106. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis*. 1998 Oct;178(4):1126–32.
107. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24 Suppl 2:S71–82.
108. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/ μ L and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(12):e28570.

109. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardi E, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 1;51(5):611–9.
110. Atkinson A, Zwahlen M, Barger D, d'Arminio Monforte A, De Wit S, Ghosn J, et al. Withholding Primary *Pneumocystis Pneumonia* Prophylaxis in Virologically Suppressed Patients With Human Immunodeficiency Virus: An Emulation of a Pragmatic Trial in COHERE. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):195–202.
111. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873–81.
112. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis*. 2010 Mar 15;10:67.
113. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, Matheron S, Longuet P, Casalino E, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996 Aug;23(2):369–76.
114. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(5):736–45.
115. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan;30(1):47–54.
116. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Oct;8(4):515–48.
117. Paccoud O, Desnos-Ollivier M, Cassaing S, Boukris-Sitbon K, Alanio A, Bellanger AP, et al. *Cryptococcus neoformans* infections differ among HIV-seropositive and HIV-seronegative individuals: results from a nationwide surveillance program in France. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023 Dec 22;ofad658.
118. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550277>
119. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with HIV: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 23;
120. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jan;20(1):45–53.
121. Kwizera R, Akampurira A, Williams D, Boulware DR, Meya DB, ASTRO-CM Study Team. Acridine orange fluorescent microscopy is more sensitive than India ink light microscopy in the rapid detection of cryptococcosis among CrAg positive HIV patients. *PLoS One*. 2017;12(7):e0182108.
122. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, Nabeta HW, Taseera K, Schutz C, et al. The Effect of Therapeutic Lumbar Punctures on Acute Mortality From Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 1;59(11):1607–14.
123. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *J Clin Microbiol*. 2019 Jan;57(1):e01238-18.
124. WHO 2022. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV [Internet]. [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240052178>
125. Temfack E, Kouanfack C, Mossiang L, Loyse A, Fonkousa MC, Molloy SF, et al. Cryptococcal Antigen Screening in Asymptomatic HIV-Infected Antiretroviral Naïve Patients in Cameroon and Evaluation of the New Semi-Quantitative Biosynex CryptoPS Test. *Front Microbiol*. 2018;9:409.
126. Tenforde MW, Boyer-Chammard T, Muthoga C, Tawe L, Milton T, Rulaganyang I, et al. Diagnostic Accuracy of the Biosynex CryptoPS Cryptococcal Antigen Semiquantitative Lateral Flow Assay in Patients with Advanced HIV Disease. *J Clin Microbiol*. 2020 Dec 17;59(1):e02307-20.
127. Aissaoui N, Benhadid-Brahmi Y, Sturny-Leclère A, Hamane S, Payet E, Bonnal C, et al. Investigation of CryptoPS LFA-positive sera in patients at risk of cryptococcosis. *Med Mycol*. 2022 Oct 3;60(10):myac078.
128. Lewis PO, Lanier CG, Patel PD, Krolkowski WD, Krolkowski MA. False negative diagnostic errors with polymerase chain reaction for the detection of cryptococcal meningoencephalitis. *Med Mycol*. 2020 Apr 1;58(3):408–10.
129. Chew KL, Lee CK, Cross GB, Lum LHW, Yan B, Jureen R. Culture-confirmed cryptococcal meningitis not detected by *Cryptococcus* PCR on the Biofire meningitis/encephalitis panel®. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 Jul 1;24(7):791–2.
130. French N, Gray K, Watara C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002 May 3;16(7):1031–8.
131. Temfack E, Bigna JJ, Luma HN, Spijker R, Meintjes G, Jarvis JN, et al. Impact of Routine Cryptococcal Antigen Screening and Targeted Preemptive Fluconazole Therapy in Antiretroviral-naïve Human Immunodeficiency Virus-infected Adults With CD4 Cell Counts <100/μL: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 1;68(4):688–98.
132. Wake RM, Britz E, Sriuttan C, Rukasha I, Omar T, Spencer DC, et al. High Cryptococcal Antigen Titers in Blood Are Predictive of Subclinical Cryptococcal Meningitis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 10;66(5):686–92.
133. McKenney J, Bauman S, Neary B, Detels R, French A, Margolick J, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):959–65.
134. Pérez-Jacoiste Asín MA, Bisbal O, Iribarren JA, Pérez-Rivilla A, Mican R, Dronza F, et al. Cryptococcal infection in HIV-infected patients with CD4+ T-cell counts under 100/μL diagnosed in a high-income country: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Aug;27(8):1171.e1-1171.e7.
135. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious

- Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997 Jul 3;337(1):15–21.
136. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 15;51(2):225–32.
137. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 25;7:CD005647.
138. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):1004–17.
139. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1109–20.
140. Harrison TS, Lawrence DS, Mwandumba HC, Boulware DR, Hosseinipour MC, Lortholary O, et al. How applicable is the single-dose AMBITION regimen for HIV-associated cryptococcal meningitis to high-income settings? *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 27;ciac792.
141. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1109–20.
142. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 1;45(1):76–80.
143. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1775–83.
144. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999 Feb;28(2):291–6.
145. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Mar 19;326(12):793–8.
146. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Jacobsen J, Rothman P, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1991 Feb 28;324(9):580–4.
147. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*. 2003 May 15;36(10):1329–31.
148. Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, Martínez E, de Quiros JCLB, Cinque P, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 15;38(4):565–71.
149. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi ABM, Kamali A, Cuc NTK, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):542–54.
150. Grabar S, Lanoy E, Allavena C, Mary-Krause M, Bentata M, Fischer P, et al. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2008 Apr;9(4):246–56.
151. Tominski D, Katchanov J, Driesch D, Daley MB, Liedtke A, Schneider A, et al. The late-presenting HIV-infected patient 30 years after the introduction of HIV testing: spectrum of opportunistic diseases and missed opportunities for early diagnosis. *HIV Med*. 2017 Feb;18(2):125–32.
152. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis*. 2016 Sep 15;214(6):862–72.
153. Takahashi Y, Nagata N, Shimbo T, Nishijima T, Watanabe K, Aoki T, et al. Upper Gastrointestinal Symptoms Predictive of Candida Esophagitis and Erosive Esophagitis in HIV and Non-HIV Patients: An Endoscopy-Based Cross-Sectional Study of 6011 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(47):e2138.
154. Nishimura S, Nagata N, Shimbo T, Asayama N, Akiyama J, Ohmagari N, et al. Factors Associated with Esophageal Candidiasis and Its Endoscopic Severity in the Era of Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2013 Mar 26;8(3):e58217.
155. Bonacini M, Laine L, Gal AA, Lee MH, Martin SE, Strigle S. Prospective evaluation of blind brushing of the esophagus for Candida esophagitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1990 Apr;85(4):385–9.
156. Bianchi Porro G, Parente F, Cernuschi M. The diagnosis of esophageal candidiasis in patients with acquired immune deficiency syndrome: is endoscopy always necessary? *Am J Gastroenterol*. 1989 Feb;84(2):143–6.
157. BHIVA guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of candidiasis 2019 (2022 interim update) [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://www.bhiva.org/OI-guidelines-candidiasis>
158. Stebbing J, Krown SE, Bower M, Batra A, Slater S, Serraino D, et al. Primary esophageal carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2010 Jan 25;170(2):203–7.
159. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:9–18.
160. Williams DW, Lewis MA. Isolation and identification of Candida from the oral cavity. *Oral Dis*. 2000 Jan;6(1):3–11.
161. Lortholary O, Petrikos G, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:68–77.
162. Ja V. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. HIV/AIDS (Auckland, NZ) [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 7];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22096388/>

163. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med.* 1998 Jan;104(1):33–9.
164. Koletar SL, Russell JA, Fass RJ, Plouffe JF. Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 Nov;34(11):2267–8.
165. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, McPhail L, Gallant JE, Tunkel A, et al. Oropharyngeal Candidiasis in Patients with AIDS: Randomized Comparison of Fluconazole Versus Nystatin Oral Suspensions. *Clinical Infectious Diseases.* 1997 Jun 1;24(6):1204–7.
166. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, Ridenour GL, Tiballi RN, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med.* 1994 Oct;97(4):339–46.
167. Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD003940.
168. Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, Ramlachan P, Mitha I, Noveljic Z, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMILES). *HIV Clin Trials.* 2010 Aug;11(4):186–96.
169. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, Northland R, Sanne I, Gogate J, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis.* 2006 Apr 15;42(8):1179–86.
170. Viljoen J, Azie N, Schmitt-Hoffmann AH, Ghannoum M. A phase 2, randomized, double-blind, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of three dosing regimens of isavuconazole compared with fluconazole in patients with uncomplicated esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Mar;59(3):1671–9.
171. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1447–54.
172. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1529–35.
173. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della Negra M, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis.* 2004 Sep 15;39(6):842–9.
174. Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, Kikuchi Y, Katai N, Oka S, et al. Routine Eye Screening by an Ophthalmologist Is Clinically Useful for HIV-1-Infected Patients with CD4 Count Less than 200 / μ L. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136747.
175. Smith IL, Macdonald JC, Freeman WR, Shapiro AM, Spector SA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis activity is accurately reflected by the presence and level of CMV DNA in aqueous humor and vitreous. *J Infect Dis.* 1999 May;179(5):1249–53.
176. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10;
177. Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988).* 1991;4 Suppl 1:S29-35.
178. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective endoscopic characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Gastrointest Endosc.* 1994 Aug;40(4):481–4.
179. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med.* 1993 Nov 1;119(9):924–35.
180. Gozlan J, el Amrani M, Baudrimont M, Costagliola D, Salord JM, Duvivier C, et al. A prospective evaluation of clinical criteria and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for the diagnosis of cytomegalovirus-related neurological diseases during AIDS. *AIDS.* 1995 Mar;9(3):253–60.
181. Bestetti A, Pierotti C, Terreni M, Zappa A, Vago L, Lazzarin A, et al. Comparison of three nucleic acid amplification assays of cerebrospinal fluid for diagnosis of cytomegalovirus encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2001 Mar;39(3):1148–51.
182. Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, Gathe J, Goldstein J, Genta RM, et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996 Jul;23(1):76–81.
183. Uberti-Foppa C, Lillo F, Terreni MR, Puglisi A, Guffanti M, Gianotti N, et al. Cytomegalovirus pneumonia in AIDS patients: value of cytomegalovirus culture from BAL fluid and correlation with lung disease. *Chest.* 1998 Apr;113(4):919–23.
184. Millar AB, Patou G, Miller RF, Grundy JE, Katz DR, Weller IV, et al. Cytomegalovirus in the lungs of patients with AIDS. Respiratory pathogen or passenger? *Am Rev Respir Dis.* 1990 Jun;141(6):1474–7.
185. Mann M, Shelhamer JH, Masur H, Gill VJ, Travis W, Solomon D, et al. Lack of clinical utility of bronchoalveolar lavage cultures for cytomegalovirus in HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 May;155(5):1723–8.
186. Salomon N, Gomez T, Perlman DC, Laya L, Eber C, Mildvan D. Clinical features and outcomes of HIV-related cytomegalovirus pneumonia. *AIDS.* 1997 Mar;11(3):319–24.
187. BHIVA guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of gastrointestinal opportunistic infections 2020 [Internet]. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.bhiva.org/OI-guidelines-gastrointestinal>
188. Yoshida A, Hitomi S, Fukui T, Endo H, Morisawa Y, Kazuyama Y, et al. Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a real-time PCR assay. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 15;33(10):1756–61.
189. Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG. Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 1998 Dec;126(6):817–22.
190. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, Meyer C, Kolmos HJ, Skinhøj P, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS.* 1997 Mar;11(3):F21-28.
191. Spector SA, Wong R, Hsia K, Pilcher M, Stempien MJ. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest.* 1998 Jan 15;101(2):497–502.
192. El Amari EB, Combescure C, Yerly S, Calmy A, Kaiser L, Hasse B, et al. Clinical relevance of

- cytomegalovirus viraemia(*,†). *HIV Med.* 2011 Aug;12(7):394–402.
193. Erice A, Tierney C, Hirsch M, Caliendo AM, Weinberg A, Kendall MA, et al. Cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) burden, CMV end-organ disease, and survival in subjects with advanced HIV infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360). *Clin Infect Dis.* 2003 Aug 15;37(4):567–78.
194. Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 2004 Jun 26;363(9427):2116–21.
195. Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* 2005 May;112(5):771–9.
196. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Aug;19(8):e260–72.
197. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900–31.
198. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, 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 mai;8(5):e65348.
199. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg 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 Clinical Trials.* 2009 Jun 1;10(3):143–52.
200. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, Craig CP, Alston B, Fisher E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS.* 1998 Feb 12;12(3):269–77.
201. Bigliano P, Calcagno A, Lucchini A, Audagnotto S, Montrucchio C, Marinaro L, et al. The outcome of HIV-positive late presenters according to detectable CMV DNA and anti-CMV treatment. *Antivir Ther.* 2018;23(5):451–6.
202. Albasanz-Puig A, Suanzes P, Esperalba J, Fernández C, Sellarès-Nadal J, Torrella A, et al. Low frequency of cytomegalovirus (CMV) disease despite high prevalence of CMV viraemia in patients with advanced HIV infection: a clinical and immunological 48-week follow-up study. *HIV Med.* 2021 Sep;22(8):682–9.
203. Mattioni S, Pavie J, Porcher R, Scieux C, Denis B, De Castro N, et al. Assessment of the efficacy and safety of pre-emptive anti-cytomegalovirus (CMV) therapy in HIV-infected patients with CMV viraemia. *Int J STD AIDS.* 2015 Apr;26(5):306–12.
204. Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, Ubolyam S, Kerr SJ, Mahanontharit A, et al. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV-infected patients on antiretroviral therapy: prevalence and associated mortality. *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57(1):147–55.
205. Mayaphi SH, Brauer M, Morobadi DM, Mazanderani AH, Mafuyeka RT, Olorunju SAS, et al. Cytomegalovirus Viral Load Kinetics in Patients with HIV/AIDS Admitted to a Medical Intensive Care Unit: A Case for Pre-Emptive Therapy. *PLOS ONE.* 2014 avr;9(4):e93702.
206. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, Shah KC, Dionne MA. Iatrogenic risk factors for cytomegalovirus retinitis. *Can J Ophthalmol.* 2005 Dec;40(6):701–10.
207. Nelson MR, Erskine D, Hawkins DA, Gazzard BG. Treatment with corticosteroids— a risk factor for the development of clinical cytomegalovirus disease in AIDS. *AIDS.* 1993 Mar;7(3):375–8.
208. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11;346(15):1119–26.
209. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. *Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group - PubMed [Internet].* [cited 2022 May 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8035989/>
210. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* 1992 Jan 23;326(4):213–20.
211. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Jul 10;337(2):83–90.
212. Farthing C, Anderson MG, Ellis ME, Gazzard BG, Chanas AC. Treatment of cytomegalovirus pneumonitis with foscarnet (trisodium phosphonoformate) in patients with AIDS. *J Med Virol.* 1987 Jun;22(2):157–62.
213. Lalonde RG, Bovivin G, Deschênes J, Hodge WG, Hopkins JJ, Klein AH, et al. Canadian Consensus Guidelines for the Management of Cytomegalovirus Disease in HIV/AIDS. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2004;15(6):327–35.
214. BHIVA and BIA guidelines for the treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011 [Internet]. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.bhiva.org/oi-guidelines>
215. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Lucero-Muñoz MJ, Cordero E, Pastor-Ramos MT, Marquez J. Intravitreal, Retinal, and Central Nervous System Foscarnet Concentrations after Rapid Intravenous Administration to Rabbits. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2000 Mar;44(3):756–9.
216. Synergistic effect of ganciclovir and foscarnet on cytomegalovirus replication in vitro | *Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet].* [cited 2022 May 22]. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.34.2.373>
217. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, Lancar R, Boukli N, Gasnault J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS.* 2000 Mar 31;14(5):517–24.
218. Blanshard C, Benhamou Y, Dohin E, Lernerstedt JO, Gazzard BG, Katlama C. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: a randomized comparison. *J Infect Dis.* 1995 Sep;172(3):622–8.
219. Parente F, Bianchi Porro G. Treatment of cytomegalovirus esophagitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: a randomized controlled study of foscarnet versus ganciclovir. The Italian Cytomegalovirus Study Group. *Am J Gastroenterol.* 1998 Mar;93(3):317–22.
220. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Dunn JP, Davis JL, Weinberg DV, et al. Mutations conferring ganciclovir resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis.* 2001 Jan 15;183(2):333–7.

221. Chou S, Erice A, Jordan MC, Vercellotti GM, Michels KR, Talarico CL, et al. Analysis of the UL97 phosphotransferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutations conferring ganciclovir resistance. *J Infect Dis.* 1995 Mar;171(3):576–83.
222. Smith IL, Cherrington JM, Jiles RE, Fuller MD, Freeman WR, Spector SA. High-level resistance of cytomegalovirus to ganciclovir is associated with alterations in both the UL97 and DNA polymerase genes. *J Infect Dis.* 1997 Jul;176(1):69–77.
223. Hu H, Jabs DA, Forman MS, Martin BK, Dunn JP, Weinberg DV, et al. Comparison of cytomegalovirus (CMV) UL97 gene sequences in the blood and vitreous of patients with acquired immunodeficiency syndrome and CMV retinitis. *J Infect Dis.* 2002 Apr 1;185(7):861–7.
224. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Hubbard L, Dunn JP, Kempen JH, et al. Cytomegalovirus resistance to ganciclovir and clinical outcomes of patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jan;135(1):26–34.
225. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood.* 2016 08;128(23):2624–36.
226. Gracia-Ahufinger I, Gutiérrez-Aroca J, Cordero E, Vidal E, Cantisán S, del Castillo D, et al. Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-inducing mutations. *Transplantation.* 2013 Apr 27;95(8):1015–20.
227. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Ophthalmol.* 1996 Jan;114(1):23–33.
228. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis.* 2019 Apr 8;68(8):1255–64.
229. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 21;377(25):2433–44.
230. Turner N, Strand A, Grewal DS, Cox G, Arif S, Baker AW, et al. Use of Letermovir as Salvage Therapy for Drug-Resistant Cytomegalovirus Retinitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Mar;63(3):e02337-18.
231. Frange P, Leruez-Ville M. Caution Is Required before Recommending Wide Use of Letermovir as Salvage Therapy for Cytomegalovirus Diseases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 May;63(5):e00178-19.
232. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA.* 1999 Nov 3;282(17):1633–7.
233. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, Mazzulli T, Shen S, Casciaro L, et al. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials.* 2006 Feb;7(1):1–9.
234. Jouan M, Savès M, Tubiana R, Carcelain G, Cassoux N, Aubron-Olivier C, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001 Jan 5;15(1):23–31.
235. Lilleri D, Piccinini G, Baldanti F, Seminari E, Galloni D, Gerna G. Multiple relapses of human cytomegalovirus retinitis during HAART in an AIDS patient with reconstitution of CD4+ T cell count in the absence of HCMV-specific CD4+ T cell response. *J Clin Virol.* 2003 Jan;26(1):95–100.
236. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017 Dec;28(14):1366–79.
237. Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 1;39 Suppl 5:S258-266.
238. Johnston C, Saracino M, Kuntz S, Magaret A, Selke S, Huang M li, 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. *The Lancet.* 2012 Feb 18;379(9816):641–7.
239. Tappero JW, Perkins BA, Wenger JD, Berger TG. Cutaneous manifestations of opportunistic infections in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Jul;8(3):440–50.
240. Kelley R, Mancao M, Lee F, Sawyer M, Nahmias A, Nesheim S. Varicella in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr.* 1994 Feb;124(2):271–3.
241. Gershon AA, Mervish N, LaRussa P, Steinberg S, Lo SH, Hodes D, et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1997 Dec;176(6):1496–500.
242. Perronne C, Lazanas M, Lepout C, Simon F, Salmon D, Dallot A, et al. Varicella in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 1990 Aug;126(8):1033–6.
243. Srugo I, Israele V, Wittek AE, Courville T, Vimal VM, Brunell PA. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Am J Dis Child.* 1993 Jul;147(7):742–5.
244. Leibovitz E, Cooper D, Giurgiutiu D, Coman G, Straus I, Orlow SJ, et al. Varicella-zoster virus infection in Romanian children infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatrics.* 1993 Dec;92(6):838–42.
245. Leibovitz E, Kaul A, Rigaud M, Bebenroth D, Krasinski K, Borkowsky W. Chronic varicella zoster in a child infected with human immunodeficiency virus: case report and review of the literature. *Cutis.* 1992 Jan;49(1):27–31.
246. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, Graves SJ, Malone JL. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J.* 1994 Jan;87(1):74–6.
247. Grabar S, Tattevin P, Selinger-Leneman H, de La Blanchardiere A, de Truchis P, Rabaud C, et al. Incidence of herpes zoster in HIV-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis.* 2015 Apr 15;60(8):1269–77.
248. Zou J, Krentz HB, Lang R, Beckthold B, Fonseca K, Gill MJ. Seropositivity, Risks, and Morbidity From Varicella-Zoster Virus Infections in an Adult PWH Cohort From 2000-2020. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Aug;9(8):ofac395.
249. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Oct 1;40(2):169–74.
250. Erdmann NB, Prentice HA, Bansal A, Wiener HW, Burkholder G, Shrestha S, et al. Herpes Zoster in Persons Living with HIV-1 Infection: Viremia and Immunological Defects Are Strong Risk Factors in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Front Public Health.* 2018;6:70.
251. Jansen K, Haastert B, Michalik C, Guignard A, Esser S, Dupke S, et al. Incidence and risk factors of herpes zoster among hiv-positive patients in the german

- competence network for HIV/AIDS (KompNet): a cohort study analysis. *BMC Infect Dis.* 2013 Aug 10;13:372.
252. Hawkins KL, Gordon KS, Levin MJ, Weinberg A, Battaglia C, Rodriguez-Barradas MC, et al. Herpes Zoster and Herpes Zoster Vaccine Rates Among Adults Living With and Without HIV in the Veterans Aging Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018 Dec 1;79(4):527–33.
253. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009-2014. *BMC Infect Dis.* 2020 Nov 30;20(1):905.
254. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995 Aug;21(2):370–5.
255. Buchan SA, Daneman N, Wang J, Garber G, Wormsbecker AE, Wilson SE, et al. Incidence of Hospitalizations and Emergency Department Visits for Herpes Zoster in Immunocompromised and Immunocompetent Adults in Ontario, Canada, 2002-2016. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 24;71(1):22–9.
256. Barnabas RV, Baeten JM, Lingappa JR, Thomas KK, Hughes JP, Mugo NR, et al. Acyclovir Prophylaxis Reduces the Incidence of Herpes Zoster Among HIV-Infected Individuals: Results of a Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2016 Feb 15;213(4):551–5.
257. Joly M, Conte C, Cazanave C, Le Moing V, Tattevin P, Delobel P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. *Brain.* 2022 Jul 2;awac237.
258. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis.* 2009 Mar 15;199(6):837–46.
259. Antonsson A, Green AC, Mallitt KA, O'Rourke PK, Pawlita M, Waterboer T, et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol.* 2010 Jul;91(Pt 7):1849–53.
260. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* 2009 Mar;5(3):e1000363.
261. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, Garzoni C, Cavassini M, Fux CA, et al. Incidence and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy over 20 Years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2009 May 15;48(10):1459–66.
262. Melliez H, Mary-Krause M, Bocket L, Guiguet M, Abgrall S, De Truchis P, et al. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Combination Antiretroviral Therapy Era in the French Hospital Database on Human Immunodeficiency Virus (ANRS-C4). *Clin Infect Dis.* 2018 Jul 2;67(2):275–82.
263. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol.* 2021 Jan;17(1):37–51.
264. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koranik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology.* 2013 Apr 9;80(15):1430–8.
265. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS.* 1997 Jan;11(1):1–17.
266. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 2005 Aug;43(8):4175–7.
267. Ryschkewitsch C, Jensen P, Hou J, Fahle G, Fischer S, Major EO. Comparison of PCR-southern hybridization and quantitative real-time PCR for the detection of JC and BK viral nucleotide sequences in urine and cerebrospinal fluid. *Journal of Virological Methods.* 2004 Nov 1;121(2):217–21.
268. Cinque P, Koranik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* 2009 Oct;9(10):625–36.
269. Ferretti F, Bestetti A, Yiannoutsos CT, Musick BS, Gerevini S, Passeri L, et al. Diagnostic and Prognostic Value of JC Virus DNA in Plasma in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis.* 2018 Jun 18;67(1):65–72.
270. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol.* 2004 Mar;55(3):320–8.
271. Casado JL, Corral I, García J, Martínez-San Millán J, Navas E, Moreno A, et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Feb;33(2):179–87.
272. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The 'Mortalité 2000 and 2005' surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Aug 15;48(5):590–8.
273. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:47–53.
274. Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of human immunodeficiency virus-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis.* 1999 Sep;180(3):621–5.
275. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, Dulioust A, Pakianather S, Mazet AA, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2011;6(6):e20967.
276. Tassie JM, Gasnault J, Bentata M, Deloumeaux J, Boué F, Billaud E, et al. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. *Clinical Epidemiology Group. French Hospital Database on HIV. AIDS.* 1999 Oct 1;13(14):1881–7.
277. Fanjul F, Riveiro-Barciela M, Gonzalez J, Delgado E, Murillas J, Payeras Cifré A, et al. Evaluation of progressive multifocal leukoencephalopathy treatments in a Spanish cohort of HIV-infected patients: do protease inhibitors improve survival regardless of central nervous system penetration-effectiveness (CPE) score? *HIV Med.* 2013 May;14(5):321–5.
278. Lanoy E, Guiguet M, Bentata M, Rouveix E, Dhiver C, Poizot-Martin I, et al. Survival after neuroAIDS: association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score. *Neurology.* 2011 Feb 15;76(7):644–51.
279. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS.* 2008 Sep 12;22(14):1759–67.

280. Clifford DB, Nath A, Cinque P, Brew BJ, Zivadinov R, Gorelik L, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol*. 2013 Aug;19(4):351–8.
281. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS*. 2002 Sep 6;16(13):1791–7.
282. Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Interleukin-7 - Lajaunie - 2022 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.26307>
283. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597–605.
284. Muftuoglu M, Olson A, Marin D, Ahmed S, Mulanovich V, Tummala S, et al. Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 11;379(15):1443–51.
285. Kunschner L, Scott TF. Sustained recovery of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with IL-2. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1510.
286. Sospedra M, Schippling S, Yousef S, Jelcic I, Bofill-Mas S, Planas R, et al. Treating progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7 and vaccination with JC virus capsid protein VP1. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 1;59(11):1588–92.
287. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 Nov;8(6):255–73.
288. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):251–61.
289. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009 Apr 28;72(17):1458–64.
290. Sainz-de-la-Maza S, Casado JL, Pérez-Eliás MJ, Moreno A, Quereda C, Moreno S, et al. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eur J Neurol*. 2016 May;23(5):919–25.
291. Martin-Blondel G, Bauer J, Cuvinciuc V, Uro-Coste E, Debard A, Massip P, et al. In situ evidence of JC virus control by CD8+ T cells in PML-IRIS during HIV infection. *Neurology*. 2013 Sep 10;81(11):964–70.
292. Antonioli C, Jilek S, Schluep M, Mercier N, Canales M, Le Goff G, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012 Dec 4;79(23):2258–64.
293. Cinque P, Pierotti C, Viganò MG, Bestetti A, Fausti C, Bertelli D, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2001 Aug;7(4):358–63.
294. Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, Kousignian P, Abbed K, Boue F, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 1999 Aug;5(4):421–9.
295. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Dronca F, Baraia-Etxaburu J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr 15;36(8):1047–52.
296. Lima MA, Bernal-Cano F, Clifford DB, Gandhi RT, Korolnik IJ. Clinical outcome of long-term survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Nov;81(11):1288–91.
297. Bossolasco S, Calori G, Moretti F, Boschini A, Bertelli D, Mena M, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1;40(5):738–44.
298. Thurnher MM, Post MJ, Rieger A, Kleibl-Popov C, Loewe C, Schindler E. Initial and follow-up MR imaging findings in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy treated with highly active antiretroviral therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 May;22(5):977–84.
299. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings [Internet]. World Health Organization; 2011 [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44472>
300. World Health Organization. Evidence to decision framework: appendix to the guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2022 Aug 19]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/158915>
301. Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2004 May 13;350(20):2060–7.
302. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A Prospective Study of the Risk of Tuberculosis among Intravenous Drug Users with Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1989 Mar 2;320(9):545–50.
303. Moss AR, Hahn JA, Tulskey JP, Daley CL, Small PM, Hopewell PC. Tuberculosis in the homeless. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):460–4.
304. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA). *JAMA*. 1995 Jul 12;274(2):143–8.
305. van Halsema CL, Okhai H, Hill T, Sabin CA, UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. Incidence of and risk factors for tuberculosis among people with HIV on antiretroviral therapy in the United Kingdom. *AIDS*. 2020 Oct 1;34(12):1813–21.
306. Gupta RK, Rice B, Brown AE, Thomas HL, Zenner D, Anderson L, et al. Does antiretroviral therapy reduce HIV-associated tuberculosis incidence to background rates? A national observational cohort study from England, Wales, and Northern Ireland. *The Lancet HIV*. 2015 Jun 1;2(6):e243–51.
307. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018 [cited 2022 Aug 19]. Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/review-reviews-and-guidelines-target-groups-diagnosis-treatment-and-programmatic>
308. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. World Health

- Organization; 2018 [cited 2022 Aug 19]. x, 64 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
309. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance [Internet]. [cited 2022 Aug 19]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=731>
310. Capocci SJ, Sewell J, Smith C, Cropley I, Bhagani S, Solamalai A, et al. Cost effectiveness of testing HIV infected individuals for TB in a low TB/HIV setting. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):289–96.
311. Friedman EE, Khan A, Duffus WA. Screening for Latent Tuberculosis Infection Among HIV-Infected Medicaid Enrollees. *Public Health Rep.* 2018 Jun 21;133(4):413–22.
312. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1563–76.
313. Bourgarit A, Baron G, Breton G, Tattevin P, Katlama C, Allavena C, et al. Latent Tuberculosis Infection Screening and 2-Year Outcome in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients in a Low-Prevalence Country. *Annals ATS.* 2015 Aug;12(8):1138–45.
314. Pai M, Denking CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):3–20.
315. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, Aina A, Tapia J, Weinfurter P, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis.* 2009 Feb 10;9:15.
316. Stephan C, Wolf T, Goetsch U, Bellinger O, Nisius G, Oremek G, et al. Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS.* 2008 Nov 30;22(18):2471–9.
317. Cheallaigh CN, Fitzgerald I, Grace J, Singh GJ, El-Eraki N, Gibbons N, 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(1):e53330.
318. Ramos JM, Robledano C, Masiá M, Belda S, Padilla S, Rodríguez JC, 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 Jul 31;12:169.
319. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Oct;18(10):1077–87.
320. Pettit AC, Stout JE, Belknap R, Benson CA, Séraphin MN, Lauzardo M, et al. Optimal Testing Choice and Diagnostic Strategies for Latent Tuberculosis Infection Among US-Born People Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 5;73(7):e2278–84.
321. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon-γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(3):e32482.
322. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD000171.
323. Rudman D, Williams PJ. Megadose vitamins. Use and misuse. *N Engl J Med.* 1983 Aug 25;309(8):488–90.
324. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med.* 1984 Jan 19;310(3):197–8.
325. Nisar M, Watkin SW, Bucknall RC, Agnew RA. Exacerbation of isoniazid induced peripheral neuropathy by pyridoxine. *Thorax.* 1990 May;45(5):419–20.
326. Stuurman AL, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Oordt-Speets AM, Sandgren A, van der Werf MJ. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 8;16:257.
327. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017 Aug 15;167(4):248–55.
328. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2155–66.
329. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016 Jun 19;30(10):1607–15.
330. Guglielmetti L, Günther G, Leu C, Cirillo D, Duarte R, Garcia-Basteiro AL, et al. Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component. *Eur Respir J.* 2022 May;59(5):2200388.
331. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019 Mar 14;380(11):1001–11.
332. Les rapports du CNR-MyRMA – cnrmyrma.fr [Internet]. [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://cnrmyrma.fr/rapports/>
333. De Castro N, Mechai F, Bachelet D, Canestri A, Joly V, Vandenhende M, et al. Treatment With a Three-Drug Regimen for Pulmonary Tuberculosis Based on Rapid Molecular Detection of Isoniazid Resistance: A Noninferiority Randomized Trial (FAST-TB). *Open Forum Infect Dis.* 2022 Aug;9(8):ofac353.
334. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An Updated Systematic Review and Meta-analysis on the Treatment of Active Tuberculosis in Patients With HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases.* 2012 Oct 15;55(8):1154–63.
335. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1705–18.
336. Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2023 Mar 9;388(10):873–87.
337. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1741–51.
338. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med.* 2014 Sep 18;371(12):1121–30.
339. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):459–67.

340. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, Messou E, Eholié S, N'takpe JB, et al. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Reflate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jun;21(6):813–22.
341. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 3;70(4):549–56.
342. Modongo C, Wang Q, Dima M, Matsiri O, Kgwaadira B, Rankgoane-Pono G, et al. Clinical and Virological Outcomes of TB/HIV Coinfected Patients Treated With Dolutegravir-Based HIV Antiretroviral Regimens: Programmatic Experience From Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019 Oct 1;82(2):111–5.
343. Romo ML, Brazier E, Mahambou-Nsonde D, De Waal R, Sekaggya-Wiltshire C, Chimbetete C, et al. Real-world use and outcomes of dolutegravir-containing antiretroviral therapy in HIV and tuberculosis co-infection: a site survey and cohort study in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc.* 2022 Jul;25(7):e25961.
344. Lübke N, Jensen B, Hüttig F, Feldt T, Walker A, Thielen A, et al. Failure of Dolutegravir First-Line ART with Selection of Virus Carrying R263K and G118R. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):887–9.
345. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment [Internet]. [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240007048>
346. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Nov 15;200(10):e93–142.
347. Revest M, Veziris N, Guthmann JP, Gugliemetti L, Ader F, Rioux C, et al. Prise en charge thérapeutique des tuberculoses résistantes. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation.* 2022 Jun 1;1(2):77–86.
348. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2018 Apr;6(4):265–75.
349. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014 Oct 23;371(17):1577–87.
350. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):893–902.
351. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2022 Sep 1;387(9):810–23.
352. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1201–13.
353. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J, et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2022 Jul;22(7):1042–51.
354. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NEXt Study). *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 May 15;205(10):1214–27.
355. Lange C, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Brighenti S, Diacon AH, DiNardo AR, et al. Perspectives for personalized therapy for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *J Intern Med.* 2018 May 28;
356. Deshpande D, Alffenaar JWC, Köser CU, Dheda K, Chapagain ML, Simbar N, et al. d-Cycloserine Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Susceptibility, and Dosing Implications in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Faustian Deal. *Clin Infect Dis.* 2018 Nov 28;67(suppl_3):S308–16.
357. Bolhuis MS, Akkerman OW, Sturkenboom MGG, Ghimire S, Srivastava S, Gumbo T, et al. Linezolid-based Regimens for Multidrug-resistant Tuberculosis (TB): A Systematic Review to Establish or Revise the Current Recommended Dose for TB Treatment. *Clin Infect Dis.* 2018 Nov 28;67(suppl_3):S327–35.
358. Havlik JA, Horsburgh CR, Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson SE. Disseminated Mycobacterium avium complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis.* 1992 Mar;165(3):577–80.
359. Benson CA. Disease due to the Mycobacterium avium complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis.* 1994 Apr;18 Suppl 3:S218–222.
360. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Aug 8;335(6):377–83.
361. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, Sullam PM, Cohn DL, Chaisson RE, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against Mycobacterium avium complex infection in AIDS. *N Engl J Med.* 1993 Sep 16;329(12):828–33.
362. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR. Early manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis.* 1997 Jul;176(1):126–32.
363. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis.* 2004 Sep;4(9):557–65.
364. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS.* 2010 Jun 19;24(10):1549–59.
365. Collins LF, Clement ME, Stout JE. Incidence, Long-Term Outcomes, and Healthcare Utilization of Patients With Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Disseminated Mycobacterium avium Complex From 1992–2015. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx120.
366. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 14;71(4):e1–36.
367. Benson CA, Williams PL, Currier JS, Holland F, Mahon LF, MacGregor RR, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex

- disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov 1;37(9):1234–43.
368. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, Cohn DL, Wynne B, Paxton L, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis*. 1999 May;28(5):1080–5.
369. Nelson M, Bracchi M, Hunter E, Ong E, Pozniak A, van Halsema C. British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of non-tuberculous mycobacteria 2023.
370. Benito N, Rañó A, Moreno A, González J, Luna M, Agustí C, et al. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era in Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 May 1;27(1):35–43.
371. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, Lundgren JD, Miro JM, Palfreeman A, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Sep 15;178(6):630–6.
372. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J*. 2012 Mar;39(3):730–45.
373. Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, Ostergaard L, Pedersen C, et al. Hospitalization for pneumonia among individuals with and without HIV infection, 1995–2007: a Danish population-based, nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 15;47(10):1345–53.
374. Balakrishna S, Wolfensberger A, Kachalov V, Roth JA, Kusejko K, Scherrer AU, et al. Decreasing Incidence and Determinants of Bacterial Pneumonia in People With HIV: The Swiss HIV Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022 May 1;225(9):1592–600.
375. Partouche H, Lepoutre A, Vaure CB du, Poisson T, Toubiana L, Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect*. 2018 Sep;48(6):389–95.
376. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med*. 2018 Apr;137:6–13.
377. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 13;65(11):1806–12.
378. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, Jernigan JA, Kaplan J, Erdman D, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS*. 2002 Jan 4;16(1):85–95.
379. Burack JH, Hahn JA, Saint-Maurice D, Jacobson MA. Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus type 1 infection. Implications for rational empiric antibiotic therapy. *Arch Intern Med*. 1994 Nov 28;154(22):2589–96.
380. Dupuis C, Sabra A, Patrier J, Chaize G, Saighi A, Féger C, et al. Burden of pneumococcal pneumonia requiring ICU admission in France: 1-year prognosis, resources use, and costs. *Crit Care*. 2021 Jan 10;25(1):24.
381. Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al. Haemophilus influenzae pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Clin Infect Dis*. 2000 Mar;30(3):461–5.
382. Cillóniz C, Miguel-Escuder L, Pedro-Bonet ML, Falcó V, Lopez Y, García-Vidal C, et al. Community-Acquired Legionella Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adult Patients: A Matched Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 31;67(6):958–61.
383. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest*. 2000 Apr;117(4):1017–22.
384. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016 Sep;10(5):394–403.
385. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):415–27.
386. Liu Y, Ling L, Wong SH, Wang MH, Fitzgerald JR, Zou X, et al. Outcomes of respiratory viral-bacterial coinfection in adult hospitalized patients. *EClinicalMedicine*. 2021 Jul;37:100955.
387. Agence Francaise de Sécurité des Produits de, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise, Société Francaise de Pneumologie. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte [Internet]. 2010 [cited 2022 Sep 7]. Available from: <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
388. Bénard A, Mercié P, Alioum A, Bonnet F, Lazaro E, Dupon M, et al. Bacterial Pneumonia among HIV-Infected Patients: Decreased Risk After Tobacco Smoking Cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2007. *PLoS One*. 2010 Jan 26;5(1):e8896.
389. Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, Glover L, Zeller B, Wong SJ, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis*. 2001 Jun 15;32(12):1784–91.
390. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA*. 1999 Mar 10;281(10):901–7.
391. Cohen C, Moyes J, Tempia S, Groom M, Walaza S, Pretorius M, et al. Severe influenza-associated respiratory infection in high HIV prevalence setting, South Africa, 2009–2011. *Emerg Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1766–74.
392. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 2001 Feb 12;161(3):441–6.
393. Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT. Influenza susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 15;52(2):219–27.
394. Cohen C, Simonsen L, Sample J, Kang JW, Miller M, Madhi SA, et al. Influenza-related mortality among adults aged 25–54 years with AIDS in South Africa and the United States of America. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(7):996–1003.
395. Peters PJ, Skarbinski J, Louie JK, Jain S, New York City Department of Health Swine Flu Investigation Team, Roland M, et al. HIV-infected hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (pH1N1)—United States, spring and summer 2009. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 1;52 Suppl 1:S183–188.
396. Martínez E, Marcos MA, Hoyo-Ulloa I, Antón A, Sánchez M, Vilella A, et al. Influenza A H1N1 in HIV-infected adults. *HIV Med*. 2011 Apr;12(4):236–45.
397. HCSP. Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 Mar [cited 2022 Sep 6]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>

398. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013 May 30;346:f3039.
399. Wang Y, Xie Y, Hu S, Ai W, Tao Y, Tang H, et al. Systematic Review and Meta-Analyses of The Interaction Between HIV Infection And COVID-19: Two Years' Evidence Summary. *Front Immunol*. 2022;13:864838.
400. Bertagnolio S, Thwin SS, Silva R, Nagarajan S, Jassat W, Fowler R, et al. Clinical features of, and risk factors for, severe or fatal COVID-19 among people living with HIV admitted to hospital: analysis of data from the WHO Global Clinical Platform of COVID-19. *Lancet HIV*. 2022 Jul;9(7):e486–95.
401. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV*. 2021 Jan;8(1):e24–32.
402. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Related Hospitalization Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2095–106.
403. Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, Advani S, Chinchilli VM, Nunez JJ, et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Mar 18;11(1):6283.
404. Wang H, Jonas KJ. The likelihood of severe COVID-19 outcomes among PLHIV with various comorbidities: a comparative frequentist and Bayesian meta-analysis approach. *J Int AIDS Soc*. 2021 Nov;24(11):e25841.
405. Nomah DK, Reyes-Urueña J, Díaz Y, Moreno S, Aceiton J, Bruguera A, et al. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2021 Nov;8(11):e701–10.
406. Tesoriero JM, Swain CAE, Pierce JL, Zamboni L, Wu M, Holtgrave DR, et al. COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2037069.
407. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, Vizcarra P, Moreno A, Cattaneo D, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med*. 2021 May;22(5):372–8.
408. Western Cape Department of Health in collaboration with the National Institute for Communicable Diseases, South Africa. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2005–15.
409. Del Amo J, Polo R, Moreno S, Jarrín I, Hernán MA. SARS-CoV-2 infection and coronavirus disease 2019 severity in persons with HIV on antiretroviral treatment. *AIDS*. 2022 Feb 1;36(2):161–8.
410. Durstenfeld MS, Sun K, Ma Y, Rodriguez F, Secemsky EA, Parikh RV, et al. Association of HIV infection with outcomes among adults hospitalized with COVID-19. *AIDS*. 2022 Mar 1;36(3):391–8.
411. Lang R, Humes E, Coburn SB, Horberg MA, Fathi LF, Watson E, et al. Analysis of Severe Illness After Postvaccination COVID-19 Breakthrough Among Adults With and Without HIV in the US. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2236397.
412. HAS. Haute Autorité de Santé. [cited 2023 May 6]. Prise en charge de premier recours des patients atteints de Covid-19. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190801/fr/prise-en-charge-de-premier-recours-des-patients-atteints-de-covid-19
413. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2023 May 10]. HIV. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/hiv/>
414. Amstutz P, Bahr NC, Snyder K, Shoemaker DM. *Pneumocystis jirovecii* Infections Among COVID-19 Patients: A Case Series and Literature Review. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Feb;10(2):ofad043.
415. Sabet N, Omar T, Milovanovic M, Magajane T, Mosala M, Moloantoa T, et al. Undiagnosed pulmonary TB and COVID in adults dying at home in a high TB burden setting, before and during pandemic COVID-19: an autopsy study. *Clin Infect Dis*. 2023 Apr 12;ciad212.
416. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial Enteric Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 1995 Aug 1;21(Supplement_1):S84–93.
417. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992–2002. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 1;41(11):1621–7.
418. Gilks CF, Brindle RJ, Otieno LS, Simani PM, Newnham RS, Bhatt SM, et al. Life-threatening bacteraemia in HIV-1 seropositive adults admitted to hospital in Nairobi, Kenya. *Lancet*. 1990 Sep 1;336(8714):545–9.
419. Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, Heyderman RS, Gordon MA. Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet*. 2012 Jun 30;379(9835):2489–99.
420. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. *AIDS*. 1992 Dec;6(12):1495–8.
421. Mitiku H, Weldegebreal F, Marami D, Teklemariam Z. Nontyphoidal Salmonella bacteremia in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals at three public hospitals in Eastern Ethiopia: prevalence, antimicrobial susceptibility patterns, and associated factors. *HIV AIDS (Auckl)*. 2019;11:23–9.
422. Hughes G, Silalang P, Were J, Patel H, Childs T, Alexander S, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal infections in men who have sex with men diagnosed with rectal chlamydia infection in the UK: an 'unlinked anonymous' cross-sectional study. *Sex Transm Infect*. 2018 Nov;94(7):518–21.
423. Larsen IK, Gradel KO, Helms M, Hornstrup MK, Jürgens G, Mens H, et al. Non-typhoidal Salmonella and Campylobacter infections among HIV-positive patients in Denmark. *Scand J Infect Dis*. 2011 Jan;43(1):3–7.
424. Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, Samuel MC, Reingold A, Angulo FJ, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):327–34.
425. Newman KL, Newman GS, Cybulski RJ, Fang FC. Gastroenteritis in Men Who Have Sex With Men in Seattle, Washington, 2017–2018. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71(1):109–15.
426. Haines CF, Moore RD, Bartlett JG, Sears CL, Cosgrove SE, Carroll K, et al. Clostridium difficile in a HIV-Infected Cohort: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *AIDS*. 2013 Nov 13;27(17):10.1097/01.aids.0000432450.37863.e9.
427. Imlay H, Kaul D, Rao K. Risk factors for Clostridium difficile infection in HIV-infected patients. *SAGE Open Med*. 2016 Dec 14;4:2050312116684295.

428. Reinheimer C, Keppler OT, Stephan C, Wichelhaus TA, Friedrichs I, Kempf VAJ. Elevated prevalence of multidrug-resistant gram-negative organisms in HIV positive men. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 13;17(1):206.
429. Henderson HI, Napravnik S, Gower EW, Aiello AE, Kinlaw AC, Williams B, et al. Resistance in Enterobacteriales Is Higher Among People Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):28–34.
430. Olaru ID, Tacconelli E, Yeung S, Ferrand RA, Stabler RA, Hopkins H, et al. The association between antimicrobial resistance and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jun 1;27(6):846–53.
431. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 14]. Rapports d'activité du CNR des Escherichia coli, Shigella, Salmonella. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/rapports-d-activite>
432. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, Hoge CW, Pitarangsi C, Amato S, et al. Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis*. 1995 Sep;21(3):536–41.
433. Chiou CS, Izumiya H, Kawamura M, Liao YS, Su YS, Wu HH, et al. The worldwide spread of ciprofloxacin-resistant Shigella sonnei among HIV-infected men who have sex with men, Taiwan. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Apr;22(4):383.e11–383.e16.
434. Barlow RS, Debess EE, Winthrop KL, Lapidus JA, Vega R, Cieslak PR. Travel-associated antimicrobial drug-resistant nontyphoidal Salmonellae, 2004–2009. *Emerg Infect Dis*. 2014 Apr;20(4):603–11.
435. HCSP. Recommandations sanitaires 2022 pour les voyageurs (à l'attention des professionnels de santé) [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1215>
436. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):e45–80.
437. Fierer J. Invasive Non-typhoidal Salmonella (iNTS) Infections. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 10;75(4):732–8.
438. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Oct;28(4):901–37.
439. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan 15;32(2):263–9.
440. Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997 May 1;126(9):697–703.
441. Chou YJ, Lin HW, Yang CJ, Chen MY, Sheng WH, Liu WC, et al. Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in human immunodeficiency virus-infected patients with short-term secondary prophylaxis in the era of combination antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016 Oct;49(5):760–7.
442. Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, Gordon SB, Boeree MJ, Walsh AL, et al. Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. *AIDS*. 2002 Aug 16;16(12):1633–41.
443. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ*. 2006 Jul 8;333(7558):78–82.
444. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, Garner P, Sinclair D, Olliaro PL, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD004530.
445. Pacanowski J, Lalande V, Lacombe K, Boudraa C, Lesprit P, Legrand P, et al. Campylobacter bacteremia: clinical features and factors associated with fatal outcome. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47(6):790–6.
446. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Sep 1;73(5):e1029–44.
447. Prehn J van, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Dec 1;27:S1–21.
448. Okaro U, Addisu A, Casanas B, Anderson B. Bartonella Species, an Emerging Cause of Blood-Culture-Negative Endocarditis. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Jul;30(3):709–46.
449. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, Garrido-Rowland CS, Chen FM, Maurer T, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis*. 2003 Aug 15;37(4):559–66.
450. Larson AM, Dougherty MJ, Nowowiejski DJ, Welch DF, Matar GM, Swaminathan B, et al. Detection of Bartonella (Rochalimaea) quintana by routine acridine orange staining of broth blood cultures. *J Clin Microbiol*. 1994 Jun;32(6):1492–6.
451. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, Whitfield MJ, Chen FM, Berger TG, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med*. 1997 Dec 25;337(26):1876–83.
452. Lee SA, Plett SK, Luetkemeyer AF, Borgo GM, Ohliger MA, Conrad MB, et al. Bartonella quintana Aortitis in a Man with AIDS, Diagnosed by Needle Biopsy and 16S rRNA Gene Amplification. *J Clin Microbiol*. 2015 Aug;53(8):2773–6.
453. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol*. 1989 Nov;13(11):909–20.
454. La Scola B, Raoult D. Culture of Bartonella quintana and Bartonella henselae from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol*. 1999 Jun;37(6):1899–905.
455. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, et al. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia*. 2020 Oct;185(5):843–65.
456. McLeod DSA, Mortimer RH, Perry-Keene DA, Allworth A, Woods ML, Perry-Keene J, et al. Histoplasmosis in Australia: report of 16 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):61–8.
457. Adenis AA, Valdes A, Croquet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct;18(10):1150–9.
458. Nacher M, Couppié P, Epelboin L, Djossou F, Demar M, Adenis A. Disseminated Histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *PLoS Pathog*. 2020 May 14;16(5):e1008449.

459. Chiaruzzi M, Adenis A, Bonifay T, Djossou F, Bretagne S, Lanternier F, et al. Épidémiologie des infections à *Histoplasma capsulatum* sp diagnostiquées en France métropolitaine. Étude transversale multicentrique 2007–2018. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2020 Sep 1;50(6, Supplement):S5.
460. Oladele RO, Ayanlowo OO, Richardson MD, Denning DW. Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease? *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(1):e0006046.
461. Nacher M, Adenis A, Adriouch L, Dufour J, Papot E, Hanf M, et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Feb;84(2):239–40.
462. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Vantilcke V, Boukhari R, Blachet D, et al. HIV-Associated Histoplasmosis Early Mortality and Incidence Trends: From Neglect to Priority. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014 août;8(8):e3100.
463. Nacher M, Adenis A, Guarmit B, Lucarelli A, Blanchet D, Demar M, et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas in the 90-90-90 era? *PLOS ONE*. 2020 juil;15(7):e0236368.
464. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1990 Nov;69(6):361–74.
465. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40(8):1199–202.
466. Nacher M, Valdes A, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Demar M, et al. Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Description of 34 Years of Clinical and Therapeutic Practice. *J Fungi (Basel)*. 2020 Sep 7;6(3):E164.
467. Nacher M, Valdes A, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Demar M, et al. Gastrointestinal disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: A descriptive and comparative study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jan;15(1):e0009050.
468. Morote S, Nacher M, Blaizot R, Ntab B, Blanchet D, Drak Alsibai K, et al. Temporal trends of cutaneo-mucous histoplasmosis in persons living with HIV in French Guiana: Early diagnosis defuses South American strain dermatotropism. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Oct;14(10):e0008663.
469. Epelboin L, Dione A, Serris A, Blanchet D, Bidaud B, Walter G, et al. Histoplasmosis of the Central Nervous System: A Case Series between 1990 and 2019 in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 May 10;105(1):125–9.
470. Nguyen D, Nacher M, Epelboin L, Melzani A, Demar M, Blanchet D, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis During HIV Infection in Cayenne Hospital 2012-2015: First Think Histoplasmosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:574584.
471. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Basurko C, Dufour J, Huber F, et al. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients: a comparative study. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Feb;90(2):216–23.
472. Nacher M, Drak Alsibai K, Epelboin L, Abboud P, About F, Demar M, et al. A Simple Predictive Score to Distinguish between Disseminated Histoplasmosis and Tuberculosis in Patients with HIV. *J Fungi (Basel)*. 2021 Dec 27;8(1):16.
473. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and Tuberculosis Co-Occurrence in People with Advanced HIV. *J Fungi (Basel)*. 2019 Aug 9;5(3):E73.
474. Loulergue P, Bastides F, Baudouin V, Chandener J, Mariani-Kurkdjian P, Dupont B, et al. Literature review and case histories of *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* infections in HIV-infected patients. *Emerging Infect Dis*. 2007 Nov;13(11):1647–52.
475. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367–76.
476. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813–21.
477. Scheel CM, Zhou Y, Theodoro RC, Abrams B, Balajee SA, Litvintseva AP. Development of a loop-mediated isothermal amplification method for detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2014 Feb;52(2):483–8.
478. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. *J Fungi (Basel)*. 2019 Aug 18;5(3):E76.
479. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep;53(5):448–54.
480. Cáceres DH, Gómez BL, Tobón AM, Chiller TM, Lindsley MD. Evaluation of a *Histoplasma* antigen lateral flow assay for the rapid diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in Colombian patients with AIDS. *Mycoses*. 2020;63(2):139–44.
481. Moussiég A, Donald SM, Bougnoux ME, van Eer M, Vreden S, Chiller T, et al. S10.2d Fungal beta-glucans and mannans performances in HIV-associated histoplasmosis. *Medical Mycology*. 2022 Sep 1;60(Supplement_1):myac072S102d.
482. Pignata A, Blanchet D, Demar M, Kallel H, Sendid B, Adenis A, et al. Intérêt du dosage des β -D-glucane dans le diagnostic de l'histoplasmose disséminée chez le sujet vivant avec le VIH. *Infectious Diseases Now*. 2021 Aug 1;51(5, Supplement):S22.
483. Wheat J, Myint T, Guo Y, Kemmer P, Hage C, Terry C, et al. Central nervous system histoplasmosis: Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0245.
484. Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Bonilla O, Gamboa O, Mercado D, Pérez JC, et al. A Rapid Screening Program for Histoplasmosis, Tuberculosis, and Cryptococcosis Reduces Mortality in HIV Patients from Guatemala. *J Fungi (Basel)*. 2021 Apr 1;7(4):268.
485. Samayoa B, Aguirre L, Bonilla O, Medina N, Lau-Bonilla D, Mercado D, et al. The Diagnostic Laboratory Hub: A New Health Care System Reveals the Incidence and Mortality of Tuberculosis, Histoplasmosis, and Cryptococcosis of PWH in Guatemala. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan;7(1):ofz534.
486. Forno D, Samayoa B, Medina N, Arathoon E, Mejia CR, Gordillo R, et al. Diagnosis of fungal opportunistic infections in people living with HIV from Guatemala and El Salvador. *Mycoses*. 2021 Dec;64(12):1563–70.
487. Medina N, Rodriguez-Tudela JL, Aguirre L, Salazar LR, Gamboa O, Bonilla O, et al. Incidence of Histoplasmosis in a Cohort of People with HIV: From Estimations to Reality. *Microorganisms*. 2021 Dec 16;9(12):2596.

488. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV [Internet]. [cited 2022 May 28]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240006430>
489. Françoise U, Nacher M, Bourne-Watrin M, Epelboin L, Thorey C, Demar M, et al. Development of a case fatality prognostic score for HIV-associated histoplasmosis. *Int J Infect Dis.* 2023 Jul;132:26–33.
490. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, 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 Oct 1;45(7):807–25.
491. Pc J, Lj W, Ga C, M G, D L, Dm B, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2002 Jul 16 [cited 2022 May 28];137(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118965/>
492. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limj MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *The American Journal of Medicine.* 1995 Apr 1;98(4):336–42.
493. AGEPS COMAI APHP. *Recommandations-sur-le-bon-usage-des-antifongiques-dec-2018.pdf* [Internet]. [cited 2022 May 29]. Available from: <https://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/68/files/2019/01/Recommandations-sur-le-bon-usage-des-antifongiques-dec-2018.pdf>
494. Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Apr;53(4):1648–51.
495. Restrepo A, Tobón A, Clark B, Graham DR, Corcoran G, Bradsher RW, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect.* 2007 Apr;54(4):319–27.
496. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, Brizendine E, Mann P, et al. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Jun;57(6):1235–9.
497. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 May 15;38(10):1485–9.
498. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, Farabi A, Hage C, Baddley JW, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore).* 2014 Jan;93(1):11–8.
499. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 1999 May;28(5):1049–56.
500. Nacher M, Le Turnier P, Abboud P, Françoise U, Lucarelli A, Demar M, et al. Primary or secondary prevention of HIV-associated histoplasmosis during the early antiretrovirals for all era. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Feb;17(2):e0011066.
501. Narayanasamy S, Dat VQ, Thanh NT, Ly VT, Chan JFW, Yuen KY, et al. A global call for talaromycosis to be recognised as a neglected tropical disease. *The Lancet Global Health.* 2021 Nov 1;9(11):e1618–22.
502. Qin Y, Huang X, Chen H, Liu X, Li Y, Hou J, et al. Burden of *Talaromyces marneffei* infection in people living with HIV/AIDS in Asia during ART era: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2020 Jul 29;20(1):551.
503. Le T, Wolbers M, Chi NH, Quang VM, Chinh NT, Lan NPH, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis.* 2011 Apr 1;52(7):945–52.
504. Wu TC, Chan JWM, Ng CK, Tsang DNC, Lee MP, Li PCK. Clinical presentations and outcomes of *Penicillium marneffei* infections: a series from 1994 to 2004. *Hong Kong Med J.* 2008 Apr;14(2):103–9.
505. Larsson M, Nguyen LHT, Wertheim HF, Dao TT, Taylor W, Horby P, et al. Clinical characteristics and outcome of *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in northern Vietnam. *AIDS Res Ther.* 2012 Aug 16;9(1):24.
506. Ying RS, Le T, Cai WP, Li YR, Luo CB, Cao Y, et al. Clinical epidemiology and outcome of HIV-associated talaromycosis in Guangdong, China, during 2011–2017. *HIV Med.* 2020 Dec;21(11):729–38.
507. Le T, Huu Chi N, Kim Cuc NT, Manh Sieu TP, Shikuma CM, Farrar J, et al. AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection of the central nervous system. *Clin Infect Dis.* 2010 Dec 15;51(12):1458–62.
508. Thompson GR, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect Dis.* 2021 Dec;21(12):e364–74.
509. Kawila R, Chaiwarith R, Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis marneffei among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2013 Oct 5;13:464.
510. Wong SYN, Wong KF. *Penicillium marneffei* Infection in AIDS. *Patholog Res Int.* 2011 Feb 10;2011:764293.
511. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffei* infection and cryptococcosis among patients infected with human immunodeficiency virus - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596363/>
512. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 1998 May;26(5):1107–10.
513. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis | NEJM [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1613306>
514. Klus J, Ly VT, Chan C, Le T. Prognosis and treatment effects of HIV-associated talaromycosis in a real-world patient cohort. *Medical Mycology.* 2021 Apr 1;59(4):392–9.
515. Huang W, Li T, Zhou C, Wei F, Cao C, Jiang J. Voriconazole Versus Amphotericin B as Induction Therapy for Talaromycosis in HIV/AIDS Patients: A Retrospective Study. *Mycopathologia.* 2021 May;186(2):269–76.
516. Zhou Y, Qin Y, Lu Y, Yuan J, Nie J, Liu M, et al. Efficacy and Safety of Voriconazole Versus Amphotericin B Deoxycholate Induction Treatment for HIV-Associated Talaromycosis: A Prospective Multicenter Cohort Study in China. *Infect Dis Ther.* 2022 Aug;11(4):1575–90.

517. Is stopping secondary prophylaxis safe in HIV-positive talaromycosis patients? Experience from Myanmar - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741092/>
518. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med.* 1993 Mar;94(3):235–40.
519. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, Rosenstein NE, Mosley D, Boyd D, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis.* 2000 Apr;181(4):1428–34.
520. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 1990 Jul;3(3):247–68.
521. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, Clinical, and Diagnostic Aspects of Coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2007 Jan;45(1):26–30.
522. Kassis C, Zaidi S, Kuberski T, Moran A, Gonzalez O, Hussain S, et al. Role of Coccidioides Antigen Testing in the Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Coccidioidal Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2015 Nov 15;61(10):1521–6.
523. Dizon D, Mitchell M, Dizon B, Libke R, Peterson MW. The utility of real-time polymerase chain reaction in detecting Coccidioides immitis among clinical specimens in the Central California San Joaquin Valley. *Med Mycol.* 2019 Aug 1;57(6):688–93.
524. Jn G, Nm A, Je B, A C, F G, Se H, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2022 May 30];63(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470238/>
525. Anstead GM, Corcoran G, Lewis J, Berg D, Graybill JR. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. *Clin Infect Dis.* 2005 Jun 15;40(12):1770–6.
526. Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, Catanzaro A, Anstead GM, Pedicone L, et al. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. *Chest.* 2007 Sep;132(3):952–8.
527. Thompson GR, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 1;63(3):356–62.
528. van Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2019 Mar 1;33(1):79–99.
529. Pasquier G, Demar M, Lami P, Zribi A, Marty P, Buffet P, et al. Leishmaniasis epidemiology in endemic areas of metropolitan France and its overseas territories from 1998 to 2020. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2022 Oct 7;16(10):e0010745.
530. van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20(4):286–99.
531. Diro E, Griensven J van, Mohammed R, Colebunders R, Asefa M, Hailu A, et al. Atypical manifestations of visceral leishmaniasis in patients with HIV in north Ethiopia: a gap in guidelines for the management of opportunistic infections in resource poor settings. *The Lancet Infectious Diseases.* 2015 Jan 1;15(1):122–9.
532. Puig L, Pradinaud R. Leishmania and HIV co-infection: dermatological manifestations. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003 Oct;97 Suppl 1:107–14.
533. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 2016 Dec 15;63(12):1539–57.
534. Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011 Jan;105(1):1–6.
535. Diro E, Yansouni CP, Takele Y, Mengesha B, Lynen L, Hailu A, et al. Diagnosis of Visceral Leishmaniasis Using Peripheral Blood Microscopy in Ethiopia: A Prospective Phase-III Study of the Diagnostic Performance of Different Concentration Techniques Compared to Tissue Aspiration. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Jan 11;96(1):190–6.
536. Medrano FJ, Cañavate C, Leal M, Rey C, Lissen E, Alvar J. The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 Jul;59(1):155–62.
537. Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1665.
538. Molina I, Fisa R, Riera C, Falcó V, Elizalde A, Salvador F, et al. Ultrasensitive real-time PCR for the clinical management of visceral leishmaniasis in HIV-Infected patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Jul;89(1):105–10.
539. Bossolasco S, Gaiera G, Olchini D, Gulletta M, Martello L, Bestetti A, et al. Real-time PCR assay for clinical management of human immunodeficiency virus-infected patients with visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2003 Nov;41(11):5080–4.
540. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010 [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>
541. Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(7):e91-98.
542. Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, et al. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec;53(12):e152-158.
543. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980–2004. *The Lancet Infectious Diseases.* 2005 Dec 1;5(12):763–74.
544. Balasegaram M, Ritmeijer K, Lima MA, Burza S, Ortiz Genovese G, Milani B, et al. Liposomal amphotericin B as a treatment for human leishmaniasis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012 Dec;17(4):493–510.
545. Laguna F, Videla S, Jiménez-Mejías ME, Sirera G, Torre-Cisneros J, Ribera E, et al. Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Sep;52(3):464–8.
546. Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS.* 1999 Jun 18;13(9):1063–9.
547. Cota GF, Sousa MR de, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of Anti-Leishmania Therapy in Visceral Leishmaniasis among HIV Infected Patients: A Systematic Review with Indirect Comparison. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2013 mai;7(5):e2195.

548. Diro E, Blesson S, Edwards T, Ritmeijer K, Fikre H, Admassu H, et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Jan;13(1):e0006988.
549. Burza S, Mahajan R, Kazmi S, Alexander N, Kumar D, Kumar V, et al. AmBisome monotherapy and combination AmBisome - miltefosine therapy for the treatment of visceral leishmaniasis in patients co-infected with HIV in India: a randomised open label, parallel arm, phase 3 trial. *Clin Infect Dis*. 2022 Feb 11;ciac127.
550. WHO. WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048294>
551. Diro E, Ritmeijer K, Boelaert M, Alves F, Mohammed R, Abongomera C, et al. Long-term Clinical Outcomes in Visceral Leishmaniasis/Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients During and After Pentamidine Secondary Prophylaxis in Ethiopia: A Single-Arm Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 18;66(3):444–51.
552. Diro E, Edwards T, Ritmeijer K, Fikre H, Abongomera C, Kibret A, et al. Long term outcomes and prognostics of visceral leishmaniasis in HIV infected patients with use of pentamidine as secondary prophylaxis based on CD4 level: a prospective cohort study in Ethiopia. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2019 févr;13(2):e0007132.
553. Sindermann H, Engel KR, Fischer C, Bommer W, Miltefosine Compassionate Use Program. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15;39(10):1520–3.
554. López-Vélez R, Videla S, Márquez M, Boix V, Jiménez-Mejías ME, Górgolas M, et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Mar;53(3):540–3.
555. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan;19(1):111–26.
556. Morizot G, Jouffroy R, Faye A, Chabert P, Belhouari K, Calin R, et al. Antimony to Cure Visceral Leishmaniasis Unresponsive to Liposomal Amphotericin B. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jan 6;10(1):e0004304.
557. Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov;67(11):2576–97.
558. Saurabh S, Mahabir M. Adverse ocular events on miltefosine treatment for post-kala-azar dermal leishmaniasis in India. *Trop Doct*. 2020 Jan;50(1):37–42.
559. Kusumesh R, Ambasta A, Arya LK, Mohan N, Sinha BP, Ravidas V. Keratitis occurring in patients treated with miltefosine for post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Br J Ophthalmol*. 2021 Nov;105(11):1497–503.
560. Antinori S, Calattini S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Magni C, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 15;44(12):1602–10.
561. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS: relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 May 1;48(1):13–9.
562. Sifuentes-Osornio J, Porrás-Cortés G, Bendall RP, Morales-Villarreal F, Reyes-Terán G, Ruiz-Palacios GM. *Cyclospora cayentanensis* infection in patients with and without AIDS: biliary disease as another clinical manifestation. *Clin Infect Dis*. 1995 Nov;21(5):1092–7.
563. O'Connor RM, Shaffie R, Kang G, Ward HD. Cryptosporidiosis in patients with HIV/AIDS. *AIDS*. 2011 Mar 13;25(5):549.
564. Kotler DP, Orenstein JM. Clinical syndromes associated with microsporidiosis. *Adv Parasitol*. 1998;40:321–49.
565. Lagrange-Xélot M, Porcher R, Sarfati C, de Castro N, Carel O, Magnier JD, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. *HIV Med*. 2008 Feb;9(2):126–30.
566. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, Johnson WD. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1986 Jul 10;315(2):87–90.
567. Manabe YC, Clark DP, Moore RD, Lumadue JA, Dahlman HR, Belitsos PC, et al. Cryptosporidiosis in patients with AIDS: correlates of disease and survival. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep;27(3):536–42.
568. Yusuf TE, Baron TH. AIDS Cholangiopathy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004 Apr;7(2):111–7.
569. Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med*. 1989 May;86(5):539–46.
570. Palmieri F, Cicalini S, Froio N, Rizzi EB, Goletti D, Festa A, et al. Pulmonary cryptosporidiosis in an AIDS patient: successful treatment with paromomycin plus azithromycin. *Int J STD AIDS*. 2005 Jul;16(7):515–7.
571. Meamar AR, Rezaian M, Rezaie S, Mohraz M, Kia EB, Houpt ER, et al. *Cryptosporidium parvum* bovine genotype oocysts in the respiratory samples of an AIDS patient: efficacy of treatment with a combination of azithromycin and paromomycin. *Parasitol Res*. 2006 May;98(6):593–5.
572. Mor SM, Ascotillo LR, Nakato R, Ndeezi G, Tumwine JK, Okwera A, et al. Expectoration of *Cryptosporidium* Parasites in Sputum of Human Immunodeficiency Virus-Positive and -Negative Adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Apr;98(4):1086–90.
573. Sodqi M, Brazille P, Gonzalez-Canali G, Cornet M, Piketty C, Weiss L. Unusual pulmonary Enterocytozoon bieniense microsporidiosis in an AIDS patient: case report and review. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(3):230–1.
574. Gunnarsson G, Hurlbut D, DeGirolami PC, Federman M, Wanke C. Multiorgan microsporidiosis: report of five cases and review. *Clin Infect Dis*. 1995 Jul;21(1):37–44.
575. Franzen C, Müller A. Microsporidiosis: human diseases and diagnosis. *Microbes Infect*. 2001 Apr;3(5):389–400.
576. Bernard E, Delgiudice P, Carles M, Boissy C, Saint-Paul MC, Le Fichoux Y, et al. Disseminated isosporiasis in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 Sep;16(9):699–701.
577. Restrepo C, Macher AM, Radany EH. Disseminated extraintestinal isosporiasis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1987 Apr;87(4):536–42.
578. Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, Paltridge GP, Pillai DR, Procop GW, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Laboratory Diagnosis of Parasites from the Gastrointestinal Tract. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Jan;31(1):e00025-17.
579. Ryan U, Paparini A, Oskam C. New Technologies for Detection of Enteric Parasites. *Trends Parasitol*. 2017 Jul;33(7):532–46.

580. Menotti J, Cassinat B, Porcher R, Sarfati C, Derouin F, Molina JM. Development of a real-time polymerase-chain-reaction assay for quantitative detection of *Enterocytozoon bieneusi* DNA in stool specimens from immunocompromised patients with intestinal microsporidiosis. *J Infect Dis*. 2003 May 1;187(9):1469–74.
581. Hadfield SJ, Robinson G, Elwin K, Chalmers RM. Detection and differentiation of *Cryptosporidium* spp. in human clinical samples by use of real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2011 Mar;49(3):918–24.
582. Sobczyk J, Jain S, Sun X, Karris M, Wooten D, Stagnaro J, et al. Comparison of Multiplex Gastrointestinal Pathogen Panel and Conventional Stool Testing for Evaluation of Patients With HIV Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan 6;7(1):ofz547.
583. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, Ellis DS, Müller A, Counihan HM, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Oct 1;25(2):124–9.
584. Diptyanusa A, Sari IP. Treatment of human intestinal cryptosporidiosis: A review of published clinical trials. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2021 Dec;17:128–38.
585. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989 Apr 20;320(16):1044–7.
586. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Jun 6;132(11):885–8.
587. Hoge CW, Shlim DR, Ghimire M, Rabold JG, Pandey P, Walch A, et al. Placebo-controlled trial of cotrimoxazole for *Cyclospora* infections among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet*. 1995 Mar 18;345(8951):691–3.
588. Pape JW, Verdier RI, Boncy M, Boncy J, Johnson WD. *Cyclospora* infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1994 Nov 1;121(9):654–7.
589. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001 Jul 1;184(1):103–6.
590. Abaza BE, Hamza RS, Farag TI, Abdel-Hamid MA, Moustafa RA. ASSESSING THE EFFICACY OF NITAZOXANIDE IN TREATMENT OF CRYPTOSPORIDIOSIS USING PCR EXAMINATION. *J Egypt Soc Parasitol*. 2016 Dec;46(3):683–92.
591. Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, Payne L, Watuka A, Katubulushi M, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec 2;9:195.
592. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, Higuera F, Gomez WH, Romero JL, et al. A double-blind placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92(6):663–6.
593. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Apr;63(4):387–93.
594. Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 1;24(5):887–94.
595. Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis*. 1998 Sep;178(3):900–3.
596. Hashmey R, Smith NH, Cron S, Graviss EA, Chappell CL, White AC. Cryptosporidiosis in Houston, Texas. A report of 95 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1997 Mar;76(2):118–39.
597. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, Carey JT, Geiseler PJ, Soave R, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31(4):1084–92.
598. Molina JM, Chastang C, Goguel J, Michiels JF, Sarfati C, Desportes-Livage I, et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. *J Infect Dis*. 1998 May;177(5):1373–7.
599. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Gobert JG, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20;346(25):1963–9.
600. Maillard A, Scemla A, Laffy B, Mahloul N, Molina JM. Safety and efficacy of fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis. A French prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jan 19;76(2):487–94.
601. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. *Ann Intern Med*. 2012 Sep 4;157(5):313–24.
602. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S, Chan S, Borand L, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*. 2013 Oct 23;27(16):2577–86.
603. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25;362(8):697–706.
604. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1471–81.
605. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1482–91.
606. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):563–71.
607. EACS Guidelines [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. EACS Guidelines 2021. Available from: <https://eacs.sanfordguide.com/eacs-guidelines-2021>
608. WHO. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV [Internet]. [cited 2023 Jan 29]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-CDS-HIV-18.51>
609. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575.

610. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Incidence and Lethality of Immune Reconstitution Disease in HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 Apr;10(4):251–61.
611. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, Mai NTH, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011 Jun;52(11):1374–83.
612. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Jun 1;51(2):130–4.
613. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 26;370(26):2487–98.
614. van Bilsen WPH, van den Berg CHSB, Rijnders BJA, Brinkman K, Mulder JW, Gelinck LBS, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS.* 2017 Jun 19;31(10):1415–24.
615. Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, Phanuphak N, Gabriel E, Wang J, et al. Prospective International Study of Incidence and Predictors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Death in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Severe Lymphopenia. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 27;71(3):652–60.
616. Jabs DA, Van Natta ML, Holland GN, Danis R, Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Cytomegalovirus Retinitis in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome After Initiating Antiretroviral Therapy. *Am J Ophthalmol.* 2017 Feb;174:23–32.
617. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, Kamkuemah M, Wilkinson RJ, Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol.* 2015;10(6):1077–99.
618. Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, Dodd LE, Schutz C, Ismail Z, et al. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2013 Feb;56(3):450–60.
619. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, Wiesner DL, Rhein J, Musubire A, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010 Dec 21;7(12):e1000384.
620. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, Khanyile NG, Parboosing R, Moodley P, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 1;49(9):1424–32.
621. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis.* 2010 Nov;10(11):791–802.
622. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008 Aug;8(8):516–23.
623. Mayer KH, French MA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal. *Clinical Infectious Diseases.* 2009 Jan 1;48(1):101–7.
624. Lawal IO, Orunmuyi AT, Popoola GO, Mokoala KMG, Lengana Tt, Sathekge MM. Immune reconstitution inflammatory syndrome-associated Graves disease in HIV-infected patients: clinical characteristics and response to radioactive iodine therapy. *HIV Med.* 2021 Nov;22(10):907–16.
625. Foulon G, Wislez M, Naccache JM, Blanc FX, Rabbat A, Israël-Biet D, et al. Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb 1;38(3):418–25.
626. Vega LE, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus infection (HIV)--associated rheumatic manifestations in the pre- and post-HAART eras. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2515–22.
627. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore).* 2005 Mar;84(2):98–106.
628. Gopal S, Patel MR, Achenbach CJ, Yanik EL, Cole SR, Napravnik S, et al. Lymphoma immune reconstitution inflammatory syndrome in the center for AIDS research network of integrated clinical systems cohort. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 15;59(2):279–86.
629. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *AIDS.* 2012 Mar 27;26(6):721–30.
630. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS.* 2005 Jul 1;19(10):1043–9.
631. Burman W, Weis S, Vernon A, Khan A, Benator D, Jones B, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Dec;11(12):1282–9.
632. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006 Dec;53(6):357–63.
633. Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, Pappas PG, Nolen TL, Manosuthi W, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 15;49(6):931–4.
634. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* 2010 Sep 15;202(6):962–70.
635. Zhao Y, Hohlfeld A, Namale P, Meintjes G, Maartens G, Engel ME. Risk of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome With Integrase Inhibitors Versus Other Classes of Antiretrovirals: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022 Jun 1;90(2):232–9.
636. Breton G, Bourgarit A, Pavy S, Bonnet D, Martinez V, Duval X, et al. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Oct;16(10):1365–70.
637. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010 Sep 24;24(15):2381–90.
638. Santin M, Escrich C, Majòs C, Llaberia M, Grijota MD, Grau I. Tumor necrosis factor antagonists for paradoxical inflammatory reactions in the central nervous

- system tuberculosis: Case report and review. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 23;99(43):e22626.
639. van Toorn R, Solomons RS, Seddon JA, Schoeman JF. Thalidomide Use for Complicated Central Nervous System Tuberculosis in Children: Insights From an Observational Cohort. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):e136–45.
640. Panda PK, Panda P, Dawman L, Sihag RK, Sharawat IK. Efficacy and Safety of Thalidomide in Patients with Complicated Central Nervous System Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Jul 27;105(4):1024–30.
641. Laparra A, Lerolle N, Gerin M, Cheret A, De Castro N, Gallien S, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors for extended or severe neurological immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *AIDS*. 2021 May 1;35(6):995–7.
642. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2173–82.
643. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1915–25.
644. Connolly MP, Goodwin E, Schey C, Zummo J. Toxoplasmic encephalitis relapse rates with pyrimethamine-based therapy: systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health*. 2017 Feb;111(1):31–44.
645. Beyene T, Zewde AG, Balcha A, Hirpo B, Yitbarik T, Gebissa T, et al. Inadequacy of High-Dose Fluconazole Monotherapy Among Cerebrospinal Fluid Cryptococcal Antigen (CrAg)-Positive Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in an Ethiopian CrAg Screening Program. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Nov 29;65(12):2126–9.
646. Mizushima D, Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, Kikuchi Y, Katai N, et al. Diagnostic utility of quantitative plasma cytomegalovirus DNA PCR for cytomegalovirus end-organ diseases in patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Feb 1;68(2):140–6.
647. BHIVA guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2022 interim update) [Internet]. [cited 2022 Aug 19]. Available from: <https://www.bhiva.org/TB-guidelines>
648. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 28];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013594/full>
649. Pasqualotto AC, Dalla Lana D, Godoy CSM, Leitão T do MJS, Bay MB, Damasceno LS, et al. Single High-dose of Liposomal Amphotericin B in HIV/AIDS-related Disseminated Histoplasmosis: a Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 May 26;ciad313.

Participants

Coordination

Pr Pierre Delobel, infectiologue, CHU de Toulouse

Groupe de travail

Pr Fanny LANTERNIER, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker Paris – Pilote du groupe « Complications infectieuses associées à l'infection par le VIH »

Pr Florence ADER, infectiologue, CHU de Lyon

Dr Elodie BLANCHARD, pneumologue, CHU de Bordeaux

Dr Mathieu BLOT, infectiologue, CHU de Dijon

Mme Carole DAMIEN, représentante associatif, Actions Traitements, TRT-5 CHV

Dr Nathalie DE CASTRO, infectiologue, AP-HP Hôpital St Louis, Paris

Dr Blandine DENIS, infectiologue, AP-HP Hôpital St Louis, Paris

Pr Loïc EPELBOIN, infectiologue, CH de Cayenne, Guyane

Dr Marie LACHATRE, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker et Hôpital Cochin, Paris ; rédactrice du chapitre « Vaccination des PVVIH »

Pr Odile LAUNAY, infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin, Paris

Mme Marianne L'HENAFF, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV

Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL, infectiologue, CHU de Toulouse

Dr Olivier PACCOUD, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris – rédacteur du chapitre « Complications infectieuses associées à l'infection VIH »

Pr Matthieu REVEST, infectiologue, CHU de Rennes

Auditions

Pr Antoine ADENIS : Histoplasmosse

Pr Sophie ALAIN : Cytomégalovirus

Pr Alexandre ALANIO : Cryptococcose, pneumocystose

Pr Olivier LORTHOLARY : Cryptococcose

Pr Mathieu NACHER : Histoplasmosse

Pr Nicolas VEZIRIS : Tuberculose

Groupe de lecture

Pr Antoine ADENIS, médecin de santé publique, CH de Cayenne, Guyane

Pr Guillaume DESOUBEAUX, parasitologue-mycologue, CHU de Tours

Pr Sébastien GALLIEN, infectiologue, AP-HP Hôpital Henri Mondor, Créteil

Pr Maxime HENTZIEN, infectiologue, CHU de Reims

Dr Xavier IRIART, mycologue, CHU de Toulouse

Dr Didier LAUREILLARD, infectiologue, CHU de Nîmes

Pr Vincent LE MOING, infectiologue, CHU de Montpellier

Dr Lucie LELIEVRE, infectiologue, CHU de Toulouse
Dr Frédéric MECHAI, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr Romain SONNEVILLE, réanimateur, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
Pr Pierre TATTEVIN, infectiologue, CHU de Rennes

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris
Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes
Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans
Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux
Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr Olivier Bouchaud, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr André Cabie, infectiologue, CHU de la Martinique
Dr Karen Champenois, épidémiologiste, Inserm, Paris
Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de la Guadeloupe
Dr Guillaume Conort, médecin généraliste, Penne-d'Agenais
Dr Cyrille Delpierre, épidémiologiste, Inserm, Toulouse
Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)
Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris
Mr Hugues Fischer, association Act-Up Paris, TRT-5 CHV
Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)
Dr Marie Lachatre, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker et Hôpital Cochin, Paris
Pr Fanny Lanternier, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris
Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV
Dr Florence Lot, épidémiologiste, Santé publique France
Pr Alain Makinson, infectiologue, CHU de Montpellier
Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes
Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
Dr Olivier Paccoud, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Mme Hélène Pollard, représentante associatif, Sol En Si, TRT-5 CHV
Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg
Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille
Dr Cathia Soulie, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Stéphane Tuffier, médecin de santé publique, Copenhague, Danemark

Remerciements

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ARV	Antirétroviraux
CMV	Cytomégalovirus
CrAg	Antigène cryptococcique sanguin
FLAIR	Séquence « fluid-attenuated inversion recovery » en IRM
HAS	Haute Autorité de santé
HSV	Herpes simplex virus
IRIS	Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra-veineux
JCV	Virus JC
L-amB	Amphotéricine B liposomale
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LCS	Liquide cébrospinal
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
NRTI	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
PAO2	Pression partielle artérielle en oxygène
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PO	Par voie orale
PVIH	Personne vivant avec le VIH
SNC	Système nerveux central
VZV	Virus varicelle-zona

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

