J.-Cl. Yernault & M. Demedts (Eds.)

Infections respiratoires pour le spécialiste

Garant

INFECTIONS RESPIRATOIRES CHEZ LE PATIENT VIH POSITIF

J.P. Van Meerbeeck, R. Colebunders

INTRODUCTION

L'épidémie VIH sévit depuis maintenant plus de dix ans, et rien n'indique que la propagation du virus ait été enrayée. Au 30 juin 1996, 1.393.649 sidéens avaient été déclarés à l'Organisation Mondiale de la Santé. Environs 40% d'entre eux ont été déclarés aux Etats-Unis, où presque tous les cas sont enregistrés. Il est évident que les chiffres communiqués par les pays en voie de développement sont largement sous-estimés. Rien qu'en Europe, plus de 100.000 patients sont déjà répertoriés; par ailleurs, si l'on considère le nombre cumulé de malades dans le temps par million d'habitants, on constate que les pays les plus touchés par le SIDA sont l'Espagne, la Suisse, la France et l'Italie. On estime que le nombre de sujets séropositifs est au moins 5 fois supérieur au nombre de patients malades.

La Belgique fait encore partie des pays les moins touchés d'Europe (1). Depuis 1988, la Belgique et l'Angleterre connaissent une évolution parallèle de l'épidémie VIH. Le taux des infections par transmission hétérosexuelle est plus élevé en Belgique que le taux moyen de la Communauté Européenne (44% contre 14%). En cause est l'important groupe de sujets non résidents atteints du SIDA chez lesquels la transmission par voie hétérosexuelle est très fréquente (2). Depuis 1987, les centres belges de référence du SIDA enregistrent chaque mois en moyenne 70 nouveaux cas d'infection par le VIH, chiffre qui varie très peu dans le temps. Depuis 1994 la moyenne diminuait néanmoins à 65 nouveaux cas diagnostiqués par mois. Il est encore trop tôt pour pouvoir attribuer ceci à une baisse réelle et non au hasard. Entre le début de l'épidémie et le 30 juin 1996, 10.300 VIH-séropositifs ont été déclarés. Après correction (cas signalés deux fois), le nombre cumulatif réel s'élève à 9.250 au moins, dont 2.142 sont atteints du SIDA (1). Il y a donc au minimum 7.100 individus infectés par le VIH qui n'ont pas encore développé la maladie. Leur survie médiane est de 10 ans quoi que jusqu'à 8% entre eux n'auront probablement pas développé le SIDA 20 ans

après l'infection. Presque tous présenteront au cours de la maladie des problèmes respiratoires, généralement secondaires à une infection bronchopulmonaire : la nature et la gravité de l'infection varieront en fonction du stade de la maladie. Dans des séries postmortem le poumon apparait être l'organe le plus souvent atteint par des pathologies associées au SIDA (90%). Aprés que le stade du SIDA est atteint, la survie médiane n'est que de 17 mois. Le clinicien doit posséder une solide connaissance de l'infectiologie respiratoire, même s'il ne traite qu'occasionnellement des patients séropositifs.

INTERACTION ENTRE L'INFECTION A VIH ET LE SYSTEME DE DEFENSE PULMONAIRE (3,4)

L'infection à VIH a des répercussions importantes sur les mécanismes de défense du système respiratoire. Au départ, le déficit immunitaire associé à l'infection à VIH n'était attribué qu'au déficit des lymphocytes CD4. Bien que celui-ci demeure la caractéristique principale du SIDA, il est évident que l'infection à VIH modifie le nombre et les fonctions d'un grand nombre de types cellulaires, tant lymphoïdes que non lymphoïdes. La nature et l'étendue de ces modifications au sein des différents mécanismes de défense sont fonction de la durée et de la sévérité de l'infection à VIH chez l'hôte. L'infection à VIH probablement atteint le poumon précocément dans l'évolution de la maladie. Cet organe est un endroit probablement important pour la réplication virale. Le VIH peut être démontré dans les poumons pendant les phases asymptomatiques de la maladie et la quantité totale virale croît à mesure que la maladie évolue. Trois mécanismes ont été décrits, par lesquels le VIH agit sur les lymphocytes alvéolaires et macrophages : 1) cytolyse médiée par des lymphocytes cytotoxiques T; 2) cytolyse médiée par des virus, et 3) cytolyse médiée par les syncytia.

Au niveau des voies respiratoires supérieures, les sujets séropositifs présentent des concentrations réduites d'IgA sécrétoire dans la salive, ce qui les prédispose à la colonisation de l'oropharynx par des micro-organismes pathogènes.

Au niveau des voies respiratoires inférieures, ce sont les macrophages, les lymphocytes et les leucocytes alvéolaires qui sont responsables de la défense immunitaire locale. Les macrophages alvéolaires peuvent être infectés par le VIH de manière chronique et montrer des déficiences de leurs fonctions de défense : on décrit une diminution de la chimiotaxie. L'influence qu'exerce l'infection à VIH sur la fonction phagocytaire est mal connue. Celle-ci est en tout cas abaissée chez les sidéens. De plus, les données en relation avec la production de radicaux oxygénés toxiques et

d'enzymes protéolytiques sont contradictoires : leur production chez le sujet séropositif a été décrite aussi bien comme normale que comme réduite. Les macrophages alvéolaires jouent un rôle importante pour la présentation de l'antigène aux lymphocytes en utilisant leurs antigènes tissulaires de classe 2. Ces derniers ont une expression plus faible chez les sujets séropositifs. La fonction de signal du macrophage alvéolaire, par la sécrétion de cytokines solubles comme l'interleukine 1 (IL-1) et le "tumor necrosis factor α" (TNF-α), est perturbée chez l'hôte séropositif. C'est ainsi que le mécanisme normal d'amplification de la cascade immunologique et inflammatoire est compromis. Une augmentation du taux sérique de TNF-α et de GMCSF a été décrite chez des patients souffrant d'infections opportunistes. On avance même que ces dernières pourraient stimuler la réplication du VIH et accélérer la progression de l'infection à VIH par la libération de TNF à partir des macrophages alvéolaires.

Outre une déplétion quantitative en lymphocytes CD4, on observe une déficience qualitative des lymphocytes T. La prolifération de lymphocytes CD8 dirigés contre des cellules infectées par le VIH dans le poumon est associée à l'apparition de la pneumonie interstitielle non spécifique (PIN) du sidéen. Les lymphocytes B des sujets séropositifs présentent une production déficiente d'anticorps opsonisants, ce qui les prédispose aux pneumonies bactériennes. Enfin, on note une déficience des mécanismes de réponse des leucocytes pulmonaires, ce qui ne fait qu'aggraver la perturbation des systèmes de défense de l'hôte.

L'influence qu'exerce l'infection à VIH sur de multiples éléments du système immunitaire explique la sensibilité extrême de l'individu infecté par le VIH aux infections pulmonaires. Des déficiences discrètes se manifestent très tôt au cours de la maladie et augmentent la sensibilité de l'hôte aux infections à bactéries encapsulées et au muguet. A un stade plus avancé de la maladie, l'hôte ne dispose plus que de réponses inflammatoires aspécifiques, lesquelles offrent peu de protection contre les infections et peuvent même favoriser les lésions pulmonaires.

EVENTAIL DES INFECTIONS RESPIRATOIRES (5-7)

La pneumonie la plus tristement célèbre est celle provoquée par un pathogène opportuniste comme *Pneumocystis carinii* (*PPC*). Aussi dans la population VIH belge, la *PPC* est l'affection qui marque le passage au stade SIDA la plus fréquente (2). Il est de plus en plus évident que des pathogènes habituels comme *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* (TWAR), le virus influenza, le virus respiratoire syncytial (VRS) et *Legionella* peuvent aussi être responsables de pneumonie communautaire ("community acquired pneumonia",

CAP) chez ces patients. L'éventail des causes microbiennes d'infections pulmonaires chez ces patients est donc impressionnant. En outre, il ne faut pas oublier que l'infection n'est pas le seul processus pouvant atteindre les poumons : lorsqu'un patient se plaint de problèmes respiratoires, le clinicien doit, outre l'infection, envisager un problème cardiaque congestif secondaire à une cardiomyopathie à VIH, une hémorragie pulmonaire due à une thrombopénie ou un sarcome de Kaposi, un carcinome bronchique, un lymphome B ou une embolie pulmonaire suite à la thrombose d'un cathéter ou à une septicémie.

Tableau 1. Causes des pneumonies chez les sujets séropositifs en fonction du nombre de lymphocytes CD4 (5,6)

Pathologie pulmonaire	Nombre de CD4		
Infections à pathogènes courants Influenza Adénovirus Rhinovirus Virus respiratoire syncytial *S. Pneumoniae* *Mycoplasma* *Legionella* *S. aureus* *H. influenzae* *Pseudomonas aeruginosa*	CD4-baisse débutante (> 800-1000/mm^3)	CD4-baisse modérée (250-1000/mm^3)	CD4-baisse sévère (< 250/mm^3)
Aspiration			
Affections inflammatoires Pneumopathie interstitielle non spécifique (NIP) Pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP)			
Infections à pathogènes rares *M. tuberculosis hominis* Champignons			
Infections opportunistes *Pneumocystis carinii* Cytomégalovirus *Mycobacterium avium-intracellulare* *Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* *Coccidioidis immitis* Bactéries pyogènes (surtout chez l'enfant)			
Néoplasies Sarcome de Kaposi Lymphome non hodgkinien			

Le tableau illustre que le spectre des pathogènes respiratoires dépend du degré de baisse des T-lymphocytes CD4, mais que de l'autre côté en cas d'une baisse sévère toutes les pathologies doivent être retenues dans le diagnostre différentiel.

Ces dix dernières années ont enregistré de grands progrès dans la connaissance de l'évolution naturelle de la maladie, le diagnostic, le traitement et la prévention des complications pulmonaires de l'infection à VIH. A l'heure actuelle, il est possible de prévenir bon nombre d'inflammations pulmonaires, et, si elles se développent, de les déceler plus tôt et de les traiter plus efficacement, souvent d'ailleurs en ambulatoire. Ces progrès ont à la fois amélioré la qualité et l'espérance de vie de ces patients tout en diminuant le coût par patient et par complication. Néanmoins il apparaît que la diminution d'hospitalisations pour PPC dans le monde occidental, est anéantie par une accroissement d'hospitalisations pour d'autres infections.

Il est important de reconnaître que les causes de dysfonctionnement pulmonaire chez les patients séropositifs dépendent fortement de facteurs tels que la démographie, la prophylaxie et l'espérance de vie. Ainsi, le diagnostic différentiel sera différent selon que le patient vient du monde occidental ou d'Afrique. Des différences existent également selon qu'il s'agit d'un sujet issu d'un milieu rural ou d'un milieu urbain, d'un toxicomane utilisateur de seringues, d'un prisonnier ou d'un patient hospitalisé. La prophylaxie de la PPC et la prolongation de la survie malgré un taux faible de lymphocytes T CD4 modifient également l'éventail des pathogènes concernés.

Tableau 2. Infections indicatrices du stade SIDA (Patients ≥ 13 ans) (2)

1. Infection à *Candida* de la trachée, des bronches, des poumons*;
2. Atteinte par le CMV d'autres organes que le foie, la rate et les ganglions lymphatiques;
3. Infection herpétique cutanéo-muqueuse avec atteinte des voies respiratoires **;
4. Infection généralisée à *Mycobacterium avium* ou *M.kansasii* (autres localisations que poumons, peau, ganglions lymphatiques cervicaux ou hilaires)***;
5. Pneumonie à *Pneumocystis carinii**;
6. Coccidioïdomycose généralisée**;
7. Histoplasmose généralisée;
8. Infection mycobactérienne généralisée avec une autre mycobactérie que *M.tuberculosis, M.avium* et *M.kansasii****;
9. Tuberculose extrapulmonaire active***;
10. Tuberculose pulmonaire;
11. Pneumonie récidivante (deux épisodes ou plus sur une période d'un an maximum, avec confirmation par culture et radiographie).

- Pour les affections de 1 à 5, la présence d'anticorps anti-VIH n'est pas nécessaire, mais d'autres causes de déficience immunitaire (traitement corticostéroïde, lymphome, leucémie, déficit immunitaire congénital) doivent alors être exclues.
- Pour les affections de 6 à 11, la présence d'anticorps anti-VIH est requise.
- Les astérixes:

* Diagnostic de certitude par examen microscopique (histologique ou cytologique);
** Diagnostic de certitude par examen microscopique (histologique ou cytologique), culture ou détection de l'antigène;
*** Diagnostic de certitude par culture.

Le tableau 1 reprend le diagnostic différentiel des causes infectieuses de pneumonie chez les sujets séropositifs. La liste n'est toutefois pas limitative. Le tableau 2 reprend les infections révélatrices du stade SIDA. Les mani-

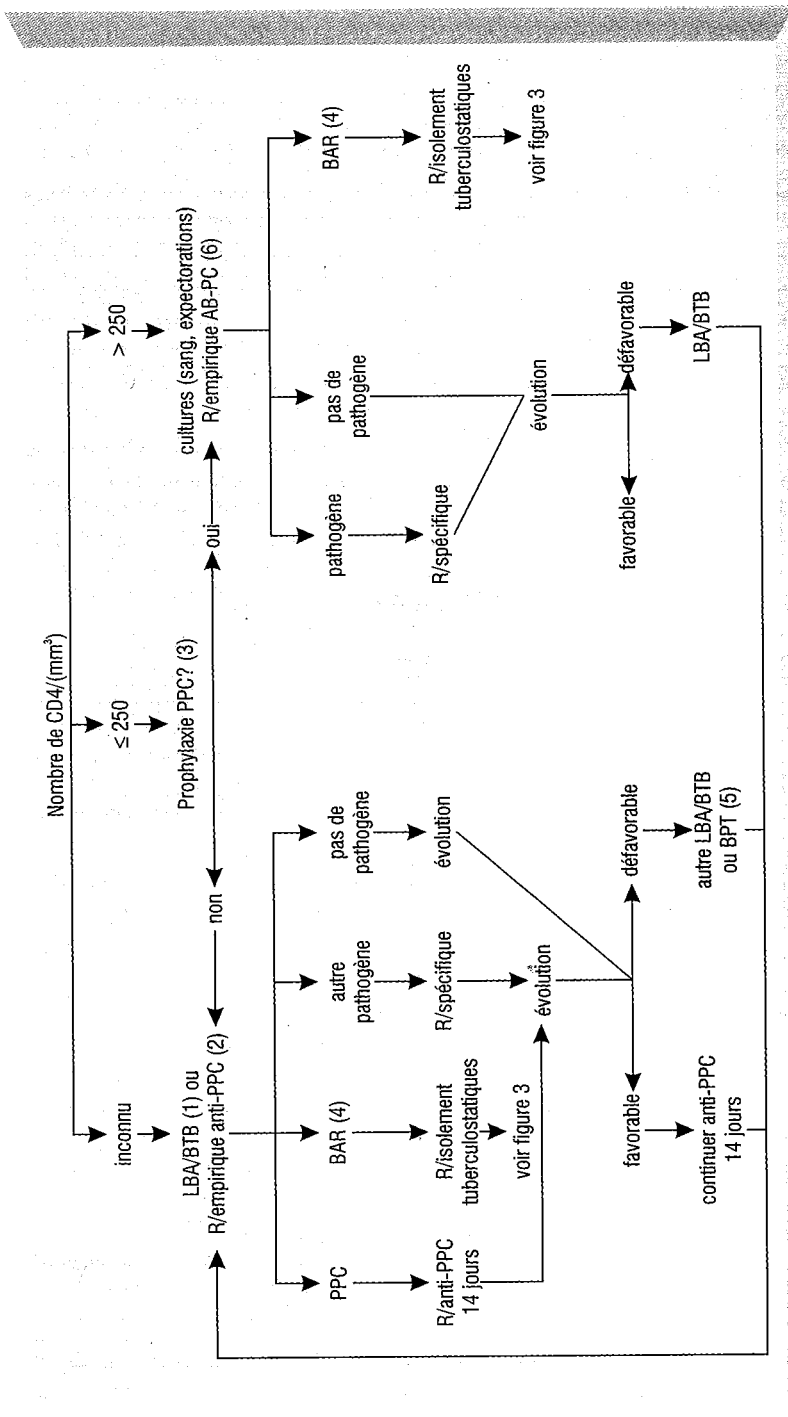


Figure 1. Algorithme pour le diagnostic et le traitement empirique chez les sujets séropositifs présentant des symptômes respiratoires et/ou une image anormale à la radiographie suggérant une infection.

1: LBA/BTB: lavage broncho-alvéolaire/biopsie transbronchique
2: Anti-PPC: traitement PPC (voir texte)
3: Prophylaxie PPC: voir texte
4. BAR: Bacille acidorésistant
5. BPT: biopsie pulmonaire thoracoscopique
6. AB-PC: antibiothérapie pour pneumonie communautaire

festations cliniques de ces infections se chevauchent en grande partie. La vitesse à laquelle la maladie s'installe, la présence de fièvre ou d'une (hyper)leucocytose et les images radiologiques permettent parfois de réduire quelque peu la liste des diagnostics différentiels. Tout processus infectieux peut néanmoins se présenter de manière atypique. Certaines affections pulmonaires peuvent être provoquées simultanément par deux organismes infectieux ou plus, ou constituer une infection superposée à un autre processus. On comprend donc la nécessité de réaliser les tests microbiologiques permettant de déterminer l'agent causal spécifique. On part du principe que certains examens aspécifiques peuvent avoir leur utilité dans le screening des patients séropositifs présentant des symptômes respiratoires. La scintigraphie au gallium, la scintigraphie aux leucocytes marqués, l'exploration fonctionelle respiratoire et le dosage de la LDH sérique ont chacun leur sensibilité et leurs applications propres. Chacune des méthodes est cependant non spécifique et ne peut apporter la preuve de la présence d'une infection donnée. Il est en général imprudent de se baser totalement sur une seule ou plusieurs de ces techniques pour établir un diagnostic spécifique et/ou exclure une infection spécifique comme cause d'un dysfonctionnement pulmonaire. Il n'est pas plus utile de mesurer périodiquement la capacité de diffusion du monoxyde de carbone chez des patients asymptomatiques et de considérer une baisse de cette capacité de diffusion comme un signe précoce d'infection pulmonaire.

L'évaluation du nombre de lymphocytes T CD4 circulants a son importance dans la prévision du type d'infections à considérer. Certaines infections surviennent quelque soit le taux de CD4. Il s'agit des infections dues aux pathogènes extra-hospitaliers responsables des pneumonies communautaires d'origine bactérienne ou virale. Les infections opportunistes, comme la PPC et les mycobatérioses non-tuberculeuses, ne surviennent pas si le nombre de CD4 est supérieur à 250/mm^3. Le taux des lymphocytes T CD4 est donc crucial pour l'évaluation diagnostique et pour l'instauration d'une antibiothérapie empirique dans l'attente des résultats des examens diagnostiques (figure 1).

L'utilisation d'antibiotiques en prophylaxie influence aussi fortement l'éventail de l'origine des pneumonies. Les patients qui suivent un traitement prophylactique adéquat contre la PPC par triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) courent peu de risques de développer une PPC. Il est encore trop tôt pour juger sur l'influence d'une prise régulière des inhibiteurs de protéases sur la fréquence et le type des infections pulmonaires. Ils exposent plutôt à une pneumonie bactérienne. Par contre, les sidéens, qui reçoivent un traitement prophylactique contre la PPC sous forme d'inhalations de pentamidine, risquent bien plus de la développer. Il est donc important de s'informer du traitement prophylactique suivi contre la PPC. Il est encore trop tôt pour juger sur l'influence d'une prise régulière des inhibiteurs de protéases sur la fréquence et le type des infections pulmonaires.

Enfin, les facteurs géographiques jouent un rôle important. L'histoplasmose pulmonaire est une maladie endémique dans le Middle West américain, mais aussi en Afrique. Dans la plupart des pays européens la toxoplasmose est une complication fréquente de l'infection à VIH (plus qu'aux Etats-Unis). Il s'agit le plus souvent d'une toxoplasmose cérébrale, bien que la toxoplasmose pulmonaire ait été décrite, notamment en France. En Afrique, entre autres au Rwanda, les infections pulmonaires à cryptocoques sont assez fréquentes. En Thailande, une des infections opportunistes les plus principales est due à un champignon, *Penicillium marnefei*. Dans les pays en voie de développement, une tuberculose pulmonaire est présente chez plus de la moitié des sidéens. Les médecins qui soignent des sujets séropositifs doivent donc connaître la prévalence des différents germes dans la région où ils exercent et/ou dans la région où le patient a voyagé ou habité.

DIAGNOSTIC (5)

Il faut poser rapidement le diagnostic chez tout patient séropositif présentant des symptômes respiratoires, même minimes. Il en va de même pour le patient symptomatique dont la radiographie de thorax est normale. La pierre angulaire de l'amélioration du pronostic est très certainement l'instauration précoce d'un traitement approprié alors que le dysfonctionnement pulmonaire est encore discret.

La figure 1 montre un algorithme diagnostique pour les sujets séropositifs présentant des symptômes respiratoires, basé sur le nombre de lymphocytes T CD4 et l'éventuelle prophylaxie anti-PPC.

La littérature américaine insiste sur l'analyse des expectorations provoquées. Après inhalation d'une solution saline à 3%, au moyen d'un nébulisateur à ultrasons, l'échantillon récolté est d'abord liquéfié, puis concentré par cytocentrifugation et coloré. La sensibilité et la spécificité de cette analyse sont très élevées (jusqu'à 75%) dans les centres où de très nombreux sidéens sont soignés, mais ne sont pas aussi élevées dans d'autres centres. Cette technique a moins de succès en Europe où l'on passe beaucoup plus rapidement au lavage broncho-alvéolaire (BAL) à l'aide d'un bronchoscope flexible. La sensibilité de cette technique pour la détection de *Pneumocystis carinii* atteint 89%. Lorsqu'on procède en même temps à des biopsies transbronchiques (BTB), la sensibilité atteint 94 à 100%. Ces biopsies ne sont toutefois nécessaires que si une pathologie infectieuse ou maligne concomitante est suspectée (cytomégalovirus, sarcome de Kaposi), ou si l'état d'un patient sous traitement adéquat anti-PPC ne s'améliore pas.

Si le taux de lymphocytes T CD4 du patient est suffisant, ou si le patient suit une prophylaxie adéquate contre la PPC, il est recommandé, après prélèvement pour culture d'échantillons d'expectoration, de sang ou de

liquide pleural, d'entamer une antibiothérapie empirique dirigée contre les pathogènes responsables de CAP. Quand le pathogène spécifique est isolé, le traitement peut être adapté. Une résolution clinique et/ou radiologique insuffisante incitera à passer beaucoup plus rapidement à une procédure invasive chez un patient séropositif que chez un patient séronégatif présentant une CAP. Si le status CD4 n'est pas connu, ou si, en présence d'un taux de CD4 < 250/mm^3, la prophylaxie anti-PPC est inadéquate ou inexistante, on instaure toujours un traitement empirique anti-PPC chez le sujet séropositif. Si nécessaire, ce traitement débutera même avant des procédures diagnostiques. Souvent, des micro-organismes peuvent encore être isolés même après plusieurs jours de traitement empirique anti-PPC. Le tableau 3 donne un aperçu des différents examens du sédiment du BAL pour des organismes spécifiques. Outre la coloration de Gram de routine pour les bactéries, il est utile d'utiliser la préparation de Ziehl-Neelsen ou à l'auramine pour les bactéries acidorésistantes et des colorations spécifiques pour les champignons et *Pneumocystis carinii*. C'est la "polymerase chain reaction" (PCR) qui présente la plus grande sensibilité pour ce dernier microorganisme mais n'est malheureusement pas encore disponible en routine. L'immunofluorescence est une alternative valable. En plus des cultures bactériennes, il faut procéder en routine à la culture des mycobactéries et des champignons. Etant donné que les cultures du CMV n'ont aucune valeur diagnostique en l'absence des signes histologiques spécifiques, elles semblent obsolètes en routine. D'autres cultures virales, comme par exemple celle du VRS, des virus influenza et para-influenza et de l'adénovirus, peuvent éventuellement être demandées, bien qu'elles ne fournissent que peu d'informations utiles pour le traitement du patient.

Tableau 3. Evaluation microbiologique du sédiment du LBA

Technique	Pathogène identifié
Méthénamine-argent Giemsa (coloration) Bleu de toluidine (coloration) Immunofluorescence	*Pneumocystis carinii*
Ziehl-Neelsen (coloration)	Mycobactéries
Gram (coloration)	Bactéries
Hématoxyline-éosine-alun (coloration)	Tumeur Effet cytopathogène des virus *Pneumocystis carinii*
PCR	*Pneumocystis carinii* *Mycobactéries*

LBA: lavage broncho-alvéolaire
PCR: polymerase chain reaction

Il n'existe guère de contre-indications au lavage broncho-alvéolaire. Si l'on envisage une biopsie transbronchique, celle-ci sera contre-indiquée en présence d'une hypoxie sévère (PaO_2 inférieure à 100 mmHg pour une FiO_2 de 1), d'une pression positive de fin d'expiration élevée ou d'une diathèse hémorragique.

Si la bronchoscopie ne révèle aucune cause spécifique, il faut envisager d'autres examens. Si l'état clinique ou radiologique du patient s'aggrave, une nouvelle biopsie transbronchique, thoracoscopique ou chirurgicale peut être indiquée. Il faut savoir qu'une biopsie pulmonaire chirurgicale, après un lavage broncho-alvéolaire adéquat et/ou une biopsie transbronchique, n'aidera que très peu à mettre une infection opportuniste en évidence. Cette procédure permet la plupart du temps de découvrir une complication non infectieuse de l'infection à VIH : un sarcome de Kaposi ou un lymphome. Etant donné que les sidéens développent de nombreuses complications à l'issue fatale, il est primordial, avant de passer à des examens invasifs, d'en évaluer les avantages et les inconvénients et d'en discuter avec le patient. La finalité de ces examens doit être d'améliorer la qualité de vie du patient sidéen.

PATHOGENES SPECIFIQUES

Pneumocystis carinii (8-10)

Malgré les possibilités d'une prophylaxie efficace, la PPC reste pour le patient séropositif l'infection prépondérante au cours de sa maladie. La PPC est la maladie-repère chez 50% des sidéens, et elle est responsable de 45% de la mortalité attribuable au SIDA. Ces chiffres sont comparables à ceux observés chez les patients immunodéprimés sans SIDA.

Ce micro-organisme ubiquitaire a été isolé chez toutes les espèces animales. Des techniques moléculaires biologiques ont clairement démontré que *P.carinii* est un champignon et non un protozoaïre, et que des souches avec des caractéristiques différentes attaquent différents mammifères. L'infection se contracte très probablement par inhalation, et une mini-infection asymptomatique se développe dès les premières années de la vie. Une meilleure notion de l'épidémiologie de l'évolution spontanée de *P.carinii* fait penser que la pneumonie résulte d'une réinfection et pas d'une réactivation, en contraste avec ce qu'on pensait auparavant. Des réinfections fréquentes résultent en une colonisation, ce qui aboutit à une pneumonie chez un immunodéprimé. Environ 7% des sidéens sont porteurs asymptomatiques du germe.

Les symptômes de la PPC sont souvent subtils chez le patient séropositif.

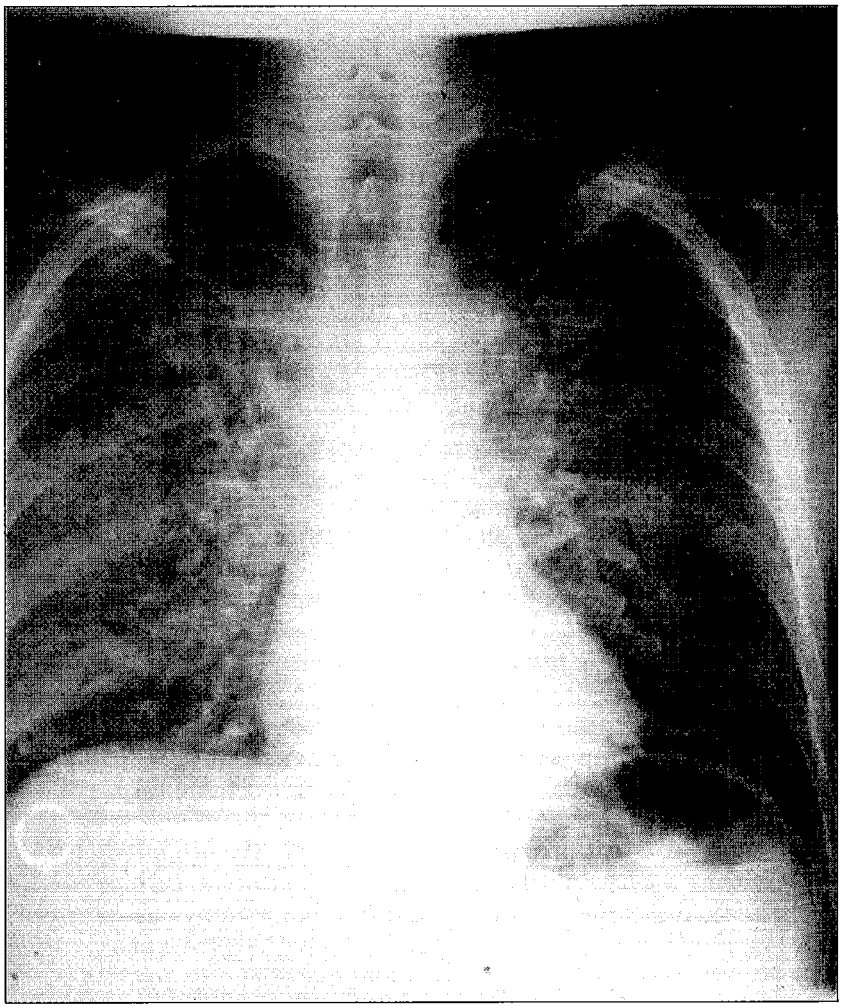


Figure 2. Radiographie du thorax d'un sujet homosexuel séropositif, montrant des infiltrats alvéolaires périhilaires confluents bilatéraux dans les champs moyens et inférieurs caractéristiques d'une pneumonie à Pneumocystis carinii (PPC).

Ils peuvent se déclarer quelques semaines, voire quelques mois, avant la pneumonie floride. Outre la perte de poids, les douleurs thoraciques, les sueurs nocturnes, la fatigue et la sensation de malaise, les symptômes les plus courants sont la fièvre, la dyspnée et une toux sèche. La radiographie du thorax est le meilleur test de dépistage de la PPC : 50 à 85% des patients montrent des infiltrats interstitiels ou alvéolaires diffus bilatéraux (figure 2), alors que 30 à 35% des patients présentent des images radiologiques atypiques. Celles-ci se composent d'infiltrats homogènes localisés unilatéraux dans la périphérie pulmonaire et des lobes supérieurs, et accompagnés d'un bronchogramme aérien, de lésions kystiques avec zones d'alvéolisa-

tion, ou de pneumothorax. L'image thoracique est normale chez 6 à 23% des patients. Une gazométrie artérielle normale au repos ne permet pas d'exclure une PPC chez un sidéen. Une désaturation de 3% ou plus, ou une augmentation du gradient alvéolo-artériel de l'oxygène à l'effort augmente la probabilité d'une PPC et justifie la poursuite des examens. Un test à l'effort normal exclut pratiquement une PPC. Il n'existe pas de test sérologique diagnostique pour la PPC, vu la forte prévalence des anticorps contre le micro-organisme dans la population normale. De plus, les patients immunodéprimés ne peuvent souvent pas produire suffisamment d'anticorps lors du développement d'une PPC. Le développement de la technique de la PCR sur le sang périphérique, sur les expectorations induites ou sur la salive peut offrir des perspectives de détection rapide, sensible et non invasive de la PPC. Le test devient vite négatif après l'instauration d'un traitement anti-PPC.

La controverse subsiste quant à savoir si chez les patients dont les symptômes sont modérés et chez lesquels on suspecte une PPC, il ne vaudrait pas mieux instaurer un traitement empirique plutôt qu'un traitement basé sur les résultats bactériologiques du BAL. Plusieurs auteurs soulignent qu' il n'y a pas de différences entre les deux groupes dans la survie à un mois, pour autant qu'il s'agisse de patients qui n'ont pas suivi de traitement prophylactique adéquat contre la PPC et qui présentent un tableau clinico-radiologique typique (10,11). D'autres aspects, tels que le contrôle des coûts, entrent également en ligne de compte. Si le tableau clinique n'est pas typique, mieux vaut procéder au diagnostic bactériologique car les médicaments utilisés dans le traitement de la PPC sont potentiellement toxiques.

En 1992 un score fut proposé avec une grande valeur prédictive de la survie. Ce score est basé sur la valeur de la déshydrogénase lactique, sur le gradient alvéolo-artériel d'oxygène, et sur le pourcentage de neutrophiles dans le lavage broncho-alvéolaire. Un score haut est corrélé avec une survie réduite (12). Pour une PaO_2 supérieure à 70 mmHg au moment d'instauration du traitement, la mortalité n'atteint pas 5% des cas.

Chez le sidéen, le traitement de choix de la PPC, quelle qu'en soit la gravité, comprend le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) pendant 3 semaines. Ce traitement réussit dans 75 à 90% des cas. Des effets secondaires apparaîtront toutefois chez plus de la moitié des utilisateurs: fièvre, rash ou urticaire, déficience de la moelle osseuse, nausées et vomissements, augmentation des transaminases. La plupart de ces effets secondaires dépendent de la dose. Une dose de 5 mg/kg de TMP et de 25 mg/kg de SMX toutes les 8 heures est mieux tolérée que la même dose administrée toutes les 6 heures. Le pic de concentration du sulfamide devrait être de l'ordre de 100 à 150 µg/ml, mais il ne doit être vérifié que si l'état du patient, chez qui un diagnostic de certitude a été établi, ne s'améliore pas suffisamment, ou si l'on décèle une toxicité sévère. Moyennant un suivi étroit du patient et une éventuelle diminution temporaire de la dose de TMP-SMX,

ce traitement peut dans la plupart des cas être poursuivi pendant 3 semaines, même si une toxicité légère à modérée apparaît. Les patients ne souffrant que d'une PPC légère ($PaO_2 \geq 70$ mm Hg lors du diagnostic), peuvent recevoir les mêmes doses de TMP-SMX par voie orale que par voie parentérale.

Tableau 4. Possibilités de traitement des pathogènes pulmonaires spécifiques chez le patient VIH positif (10)

Infection pulmonaire	Traitement	Prophylaxie
Pneumocystis carinii	Triméthoprime-sulfaméthoxazole (iv, po) Pentamidine (iv) Dapsone-triméthoprime (po) Clindamycine et primaquine (po) Atovaquome Trimétrexate (iv) avec leucovorin Pyriméthamine-sulfadiazine Traitement adjuvant par corticosteroïdes (iv, po)	Triméthoprime-sulfaméthoxazole (po) Pentamidine (aérosol) Sulfadoxine-pyriméthamine (po) Dapsone (po) Dapsone-pyriméthamine (po)
Cytomégalovirus	Ganciclovir (iv) Foscarnet (iv)	
Herpes simplex	Acyclovir (po, iv)	Acyclovir (po)
Influenza		Vaccin contre l'influenza Amantadine
Virus respiratoire syncytial	Ribavirine (aérosol)	–
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol (po)	Isoniazide (po) Rifampicine et pyrazinamide si INH-résistant
Mycobacterium avium-intracellulare	Clarithromycine (po) avec ethambutol (po) et rifabutine (po)	Azythromycine (po)
Nocardia	Triméthoprime-sulfaméthoxazole (po, iv)	
Cryptococcus neoformans	Fluconazole (po) Amphotéricine (iv) ± flucytosine (po)	
Histoplasma capsulatum	Itraconazole (po) Amphotéricine (iv) ± flucytosine (po)	Itraconazole (po)
Coccidioides immitis	Amphotéricine (iv ± flucytosine (po)	Itraconazole (po)
Candida albicans	Amphotéricine (iv) ± flucytosine (po)	Fluconazole (po)

Pour les patients qui ne tolèrent pas le TMP-SMX, il existe un grand nombre d'autres traitements efficaces (tableau 4). La pendamidine par voie intraveineuse reste le traitement de premier choix pour les patients présentant une PPC sévère et ne tolérant pas le TMP-SMX. Les effets secondaires de ce traitement consistent en dysglycémies, néphrotoxicité, dysfonctionnement hépatique, neutropénie et hypotension. Lorsque la PPC est légère, un traitement par atovaquone (750 mg 3 fois/jour p.o.) ou par triméthoprime

(20 mg/kg/jour en 4 prises p.o.) avec dapsone (100 mg/jour p.o.) sont des alternatives valables. Ce dernier schéma provoque une hémolyse dépendant de la dose, surtout chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou en hémoglobine réductase. Certains auteurs préconisent de dépister ces deux déficiences avant de prescrire la dapsone. Les patients qui développent un rash sous TMP-SMX réagissent souvent de la même manière à la dapsone. L'effet secondaire le plus important de l'atovaquone est également un rash, qui disparaît souvent spontanément lorsque le traitement est poursuivi. Il n'est pas encore du tout certain que ce produit soit aussi efficace que les autres, puisqu'on observe jusqu'à 26% de récidives précoces dans les 6 mois. Ni la dapsone ni la pentamidine en aérosol ne sont indiquées en monothérapie comme traitement d'attaque de la PPC. D'autres alternatives sont le trimétrexate avec leucovorine et l'association clindamycine (450 à 600 mg 4 fois/jour p.o.) et primaquine (15 mg base/jour p.o.). La primaquine est également contre-indiquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Un des progrès les plus importants dans le traitement de la PPC est l'utilisation de corticoïdes en traitement adjuvant chez les patients présentant une hypoxie initiale ($PaO_2 < 70$ mm Hg). Vu leur effet favorable sur la survie, leur utilisation est devenue un traitement standard chez ces patients, indépendamment de la thérapie anti-PPC administrée. La dose initiale recommandée est de 40 mg de prednisone/12 heures pendant 5 jours, suivie de 40 mg/jour pendant 5 jours, puis de 20 mg/jour pendant 10 jours. Si l'évolution clinique est favorable, il est préférable de diminuer plus rapidement la dose de prednisone, car ce traitement peut réactiver un herpès cutanéo-muqueux et un muguet.

Etant donné que le risque de PPC augmente rapidement chez les sujets séropositifs dès l'apparition d'un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 250/mm^3 ou de symptômes de muguet, de fièvre, d'amaigrissement ou de fatigue, tous ces patients sont candidats à une prophylaxie primaire. Vu le risque élevé (> 50%) de récidives, tous les patients qui ont présenté une PPC devront suivre un traitement prophylactique secondaire. Une étude prospective montrait que TMP-SMX, dapsone et pentamidine en aérosol étaient efficaces dans la prophylaxie primaire du PPC; TMP-SMX et dapsone étaient néanmoins supérieures chez les patients avec moins de 100 lymphocytes CD4$^+$/mm^3 (13), et une sous-analyse du traitement réellement reçu révélait un avantage pour les patients qui avaient pris du TMP-SMX (13). Ceci était aussi évident dans 2 études randomisées en ce qui concerne la prophylaxie secondaire (14,15). La dose recommandée est d'un comprimé de TMP-SMX forte (800 mg SMX/160 mg TMP) par jour. Même à cette dose, relativement peu élevée, des effets secondaires apparaissent souvent et seulement une minorité des patients (20%) peuvent prendre le médicament pendant une période prolongée. Un traitement intermittent à faibles doses (1 comprimé forte deux à trois fois par semaine) est moins toxique, mais aucune étude à grande échelle n'a encore prouvé qu'il est aussi efficace. En

cas d'intolérance au TMP-SMX, la pentamidine en aérosol est un traitement préventif sûr et efficace. La dose recommandée est de 300 mg une fois par mois, administrée à l'aide d'un nébulisateur. Les effets secondaires sont bénins : de la toux et parfois un bronchospasme. Ils peuvent être évités par l'inhalation d'un bêta-mimétique préalablement à l'inhalation de pentamidine. Lorsque l'on envisage ce traitement, il faut au préalable exclure formellement une tuberculose active. La nébulisation à la pentamidine est contre-indiquée chez ces patients, car le personnel soignant ou les médecins pourraient être contaminés par un bacille de la tuberculose présent dans le nébulisat. Il est donc vivement conseillé au personnel soignant de porter un masque dans la chambre où la pentamidine est vaporisée. Ce local doit être aéré régulièrement ou équipé d'une ventilation à pression négative. Aucun autre patient ne peut se trouver dans la chambre pendant la nébulisation. La prise de dapsone 100 mg par jour est une alternative valable pour la prophylaxie. La tolérance à long terme est aussi limitée quoiqu'une dose de 50 mg avec 50 mg de pyriméthamine est mieux tolérée. Finalement l'atovaquone semble aussi une alternative intéressante mais ceci n'est pas encore prouvé dans des grandes études prospectives. L'avantage est qu'il n'y a pas d'allergie croisée avec TMP-SMX (16).

Des poussées de PPC peuvent survenir sous traitement prophylactique. Au cours du traitement prophylactique par la pentamidine, on voit parfois apparaître une forme extrapulmonaire de pneumocystose ou une PPC présentant des signes radiologiques atypiques, comme un infiltrat dans les sommets pulmonaires moins ventilés. On ne sait pas encore si l'évolution d'une poussée de PPC est plus sévère ou si elle va de pair avec une moins bonne efficacité diagnostique du lavage broncho-alvéolaire. Il est néanmoins recommandé de pratiquer chez ces patients un lavage orienté vers les segments les plus atteints à l'image radiologique.

Une PPC doit être suspectée chez tout patient séropositif qui présente un pneumothorax. La PPC augmente fortement le risque de pneumothorax. L'utilisation de la pentamidine en aérosol n'en est sans doute pas responsable. Le taux de morbidité et de mortalité dans ce sous-groupe de patients est manifestement plus élevé. Il vaut mieux que le traitement du pneumothorax soit conservateur surtout pendant les premiers jours de traitement d'une PPC.

Tuberculose pulmonaire (17-20)

L'infection par le VIH est un facteur déterminant dans l'évolution d'une contamination par le bacille de la tuberculose vers une tuberculose active. Après contamination, le risque de développer une tuberculose est de 10% par an pour une personne séropositive, alors qu'il n'est que de 6 à 8% pour toute la vie chez un individu dont le status immunitaire est normal. En outre, la durée d'incubation est plus courte.

Aux Etats-Unis, 4 à 6% de la population VIH développent une tubercu-

lose à un moment donné. En 1990, environ 8% des cas de tuberculose concernaient des sujets séropositifs. Dans des pays en voie de développement et dans de grandes villes d'Amérique du Nord (New York par exemple), l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* apparaît chez 50% des sujets séropositifs. Ce sont principalement les sujets séropositifs sans domicile fixe et les toxicomanes qui en sont victimes. Dans la plupart des pays européens, y compris en Belgique, le nombre de cas de tuberculose ne semble plus diminuer ces dernières années, mais ceci ne peut pas être attribué tout à fait à l'épidémie VIH.

Tableau 5. Incidence (ou prévalence) de la morbidité liée à la tuberculose en Belgique en 1993 (18)

Population/Groupe à risque	Nombre de cas (N)	Incidence (ou prévalence*) de la morbidité (x 10^{-5})
Belgique	1.503	14,9
Flandre	721	12,4
Wallonie	436	13,2
Bruxelles	346	36,4
4.794 demandeurs d'asile	19	396*
1.448 détenus	6	414*
7.668 VIH positifs	53	691*

En 1988, une tuberculose extrapulmonaire active a été décelée chez 2,3% des sidéens. Depuis le 1er janvier 1993, la tuberculose pulmonaire est également reconnue en Belgique comme une maladie-repère (indicatrice) du SIDA. Le diagnostic doit être basé sur une culture sur Löwenstein positive. Le tableau 5 donne l'incidence de la morbidité due à la TBC dans la population belge et certains sous-groupes. On peut en déduire que la population séropositive est un groupe à risque élevé pour la TBC. En Belgique, l'incidence exacte de la tuberculose chez les sujets séropositifs pour le VIH n'est pas connue, sans doute parce que tous les cas de tuberculose ne sont pas répertoriés. En se basant sur une moyenne de 70 nouveaux cas d'infection à VIH par mois depuis 1987, et l'enregistrement de 53 cas de tuberculose pulmonaire chez des sujets séropositifs en 1993, on peut estimer que l'incidence de la tuberculose pulmonaire chez les sujets séropositifs est en Belgique d'au moins 0,6%, et que la prévalence de la séropositivité dans les cas de tuberculose pulmonaire est d'au moins 3,5%. Ces chiffres correspondent à ceux dans les autres pays, entre autres la Grande Bretagne (7). Etant donné que le test VIH n'est ni pratiqué ni déclaré systématiquement, les pourcentages réels sont vraisemblablement plus élevés. Le groupe de 53 sujets séropositifs atteints de tuberculose pulmonaire mentionné ci-dessus se compose de 28 hommes et 25 femmes, tous dans la tranche d'âge de 20 à 40 ans, et dont plus de la moitié sont originaires de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée.

La tuberculose pulmonaire peut se présenter comme une réactivation

classique dans un ou dans les deux lobes supérieurs. Aux Etats-Unis, la plupart des cas de tuberculose chez des sujets séropositifs étaient une primo-infection, qui a évolué en quelques mois vers une tuberculose pulmonaire contagieuse. Les réactivations peuvent souvent évoluer aussi de manière atypique. Des infiltrats peuvent apparaître dans toute l'étendue des champs pulmonaires. Il n'y a généralement pas de cavernes, mais des adénopathies hilaires sont fréquemment présentes. Souvent le patient présente une infection miliaire disséminée et extrapulmonaire. Le nombre de lymphocytes T CD4 peut être normal ou réduit. Certains indices suggèrent que la réactivation serait plus caractéristique de patients dont le taux de lymphocytes CD4 est normal, alors que l'infection *de novo* apparaîtrait plutôt chez des patients dont le compte de lymphocytes T CD4 est inférieur à 250-300/mm^3. Plus le nombre de lymphocytes T CD4 est bas, plus la tuberculose pulmonaire se présente de manière atypique.

Près de la moitié des cas de tuberculose pulmonaire chez des sujets séropositifs peuvent être décelés par l'analyse des expectorations. La présence dans les sécrétions respiratoires de bactéries acidorésistantes est plus souvent attribuable à *M.tuberculosis* qu'à *M.avium-intracellulare (MAI)*. Un nombre relativement important de cas de tuberculose pulmonaire chez des patients séropositifs sont donc positifs à la culture, mais négatifs à la coloration Ziehl-Neelsen. Lorsqu'il y a suspicion clinique de tuberculose, le patient séropositif doit être isolé jusqu'à ce que le diagnostic final soit posé, ou qu'un traitement tuberculostatique soit instauré depuis quelque temps (figure 3).

Un traitement combiné de 4 tuberculostatiques est recommandé pour le traitement de la tuberculose : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), éthambutol (EMB) et pyrazinamide (PZA)(6,20). Après 2 mois, la poursuite du traitement peut se limiter à la prise d'INH et de RMP pendant (6 à) 9 mois. En général la réponse au traitement est bonne, mais des récidives tardives sont possibles. Un traitement d'entretien de 300 mg d'INH peut s'avérer utile lorsque la compétence immunitaire du patient est fortement diminuée.

La multirésistance pose un problème important lors du traitement de la tuberculose, et plus particulièrement dans le groupe à risque des sujets séropositifs, car ceux-ci cumulent de nombreux facteurs prédisposants : la marginalité, un manque de connaissance de la maladie et une mauvaise observance thérapeutique. Le problème de la multirésistance est surtout important dans les grandes villes américaines, chez les drogués et les sans abri. En Belgique l'incidence des multirésistances reste bas et il n'y a pas de cas rapporté de transmission aux travailleurs de santé ou aux autres maladies VIH.

Tous les sujets séropositifs dont l'intradermoréaction (ID) à la tuberculine est positive (c'est-à-dire une induration > 5 mm 48 à 72 heures après administration de 2 unités de tuberculine PPD RT 23, soit 0,1 ml ou 0,04 µg) devraient suivre un traitement prophylactique consistant en 300 mg/jour d'INH pendant un an. Cette recommandation est une source de contro-

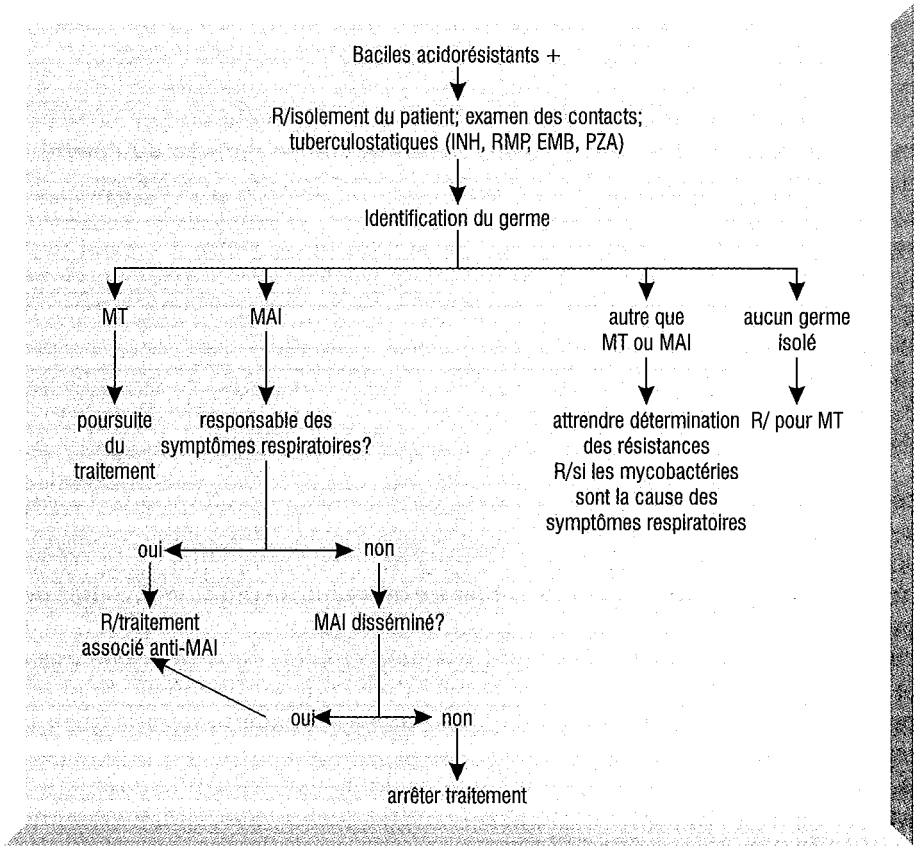


Figure 3. Algorithme à la détection des bactéries acidorésistantes dans les sécrétions respiratoires d'un sujet séropositif.

MT: *Mycobacterium tuberculosis*
MAI: *Mycobacterium avium-intracellulare*
INH: isoniazide
RMP: rifampicine
EMB: ethambutol
PZA: pyrazinamide

verse, et beaucoup d'investigations à ce sujet sont en cours (21). L'ID peut s'avérer négative chez 30% des tuberculeux séropositifs non atteints du SIDA, et chez environ 65% des sidéens. Il est par conséquent recommandé d'instaurer un traitement prophylactique par INH chez tout patient VIH dont l'ID est négative s'il a été exposé à une source de contamination tuberculeuse, s'il vient d'un pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, ou si les radiographies de thorax montrent d'anciennes lésions. Quand on suspecte le germe responsable de la tuberculino-conversion d'être résistant à l'INH, on peut prescrire un traitement prophylactique à base de deux tuberculostatiques pendant 6 mois à 1 an (p.ex. pyrazinamide et rifampicine ou éthambutol). On ne dispose cependant que de peu de données quant à l'efficacité d'une telle prophylaxie.

Mycobactériose non tuberculeuse (21,22)

La culture des sécrétions respiratoires de sujets séropositifs est parfois positive pour le *MAI*. Le *MAI* ne provoque néanmoins que rarement une pathologie pulmonaire chez ces patients (16). Si nécessaire, on administrera un traitement combinant EMB et clarithromycine. Une adénopathie médiastinale est parfois découverte à la radiographie, mais le nombre de cas de pneumopathie à *MAI* documentée chez des sidéens est très faible. La forme disséminée est un des critères du stade SIDA.

Les autres mycobactéries non tuberculeuses qui peuvent causer une mycobactériose disséminée sont : *M.kansasii, M.xenopi, M.gordonae, M.fortuitum, M.malmoense* et *M.chelonei.*

La colonisation des voies aériennes précède la maladie extrapulmonaire. Celle-ci a un mauvais prognostic et la survie médiane en est moins que 6 mois. Il semble jusqu'à présent précaire d'installer une prophylaxie primaire. Quoique la prophylaxie avec rifabutine ou azithromycine contre le *MAI* est habituelle dans quelques centres américains, ceci n'est pas uniformement appliqué en Europe pour les patients VIH avec des taux de lymphocytes CD4 bas.

Infection à cytomégalovirus (5)

La présence d'inclusions cytomégaliques dans le tissu pulmonaire a été revélée dans 40 à 50% des autopsies de patients décédés du SIDA.

La pneumonie à CMV survient en général chez des patients en phase pré-terminale de la maladie. La pneumonie à CMV se présente sous forme d'infiltrats pulmonaires diffus sans autres signes cliniques ou radiologiques pathognomoniques. Le nombre de lymphocytes T CD4 est en général $< 100/mm^3$. Le diagnostic de la pneumonie à CMV exige un examen histologique du tissu pulmonaire qui permet de déceler les inclusions cytomégaliques typiques dues à l'effet cytopathogène du virus. Les cultures de sang, de liquide de lavage broncho-alvéolaire ou de tissu pulmonaire sont aspécifiques, étant donné qu'elles sont souvent positives chez des patients dont le taux de lymphocytes CD4 est faible et qui ne présentent pas de symptômes pulmonaires ni d'anomalies radiologiques. La biopsie transbronchique mène souvent à un diagnostic faussement négatif, parce que les inclusions sont inégalement réparties dans le tissu pulmonaire ("sampling error"). La plupart des auteurs admettent que le diagnostic de pneumopathie à CMV ne peut être établi qu'en présence de plusieurs inclusions cytomégaliques dans le tissu pulmonaire, et en l'absence d'autres pathogènes évidents. La présence d'inclusions cytomégaliques dans le tissu pulmonaire de sidéens présentant une PPC n'influence ni la réponse au traitement de la PPC, ni la survie du patient.

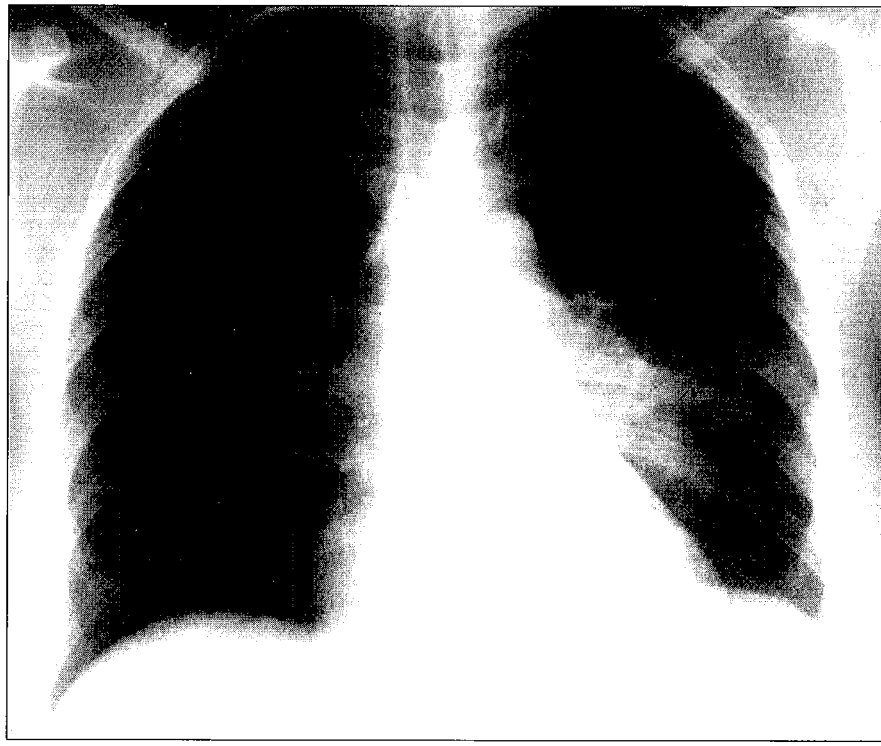
La pneumopathie à CMV peut être traitée avec succès par l'administration parentérale de ganciclovir ou de foscarnet, associée ou non à l'administration intraveineuse d'immunoglobulines. Le pronostic dépend de l'extension de la pneumonie et donc de l'hypoxémie au moment de l'instauration du traitement.

Pneumonie bactérienne (7,23)

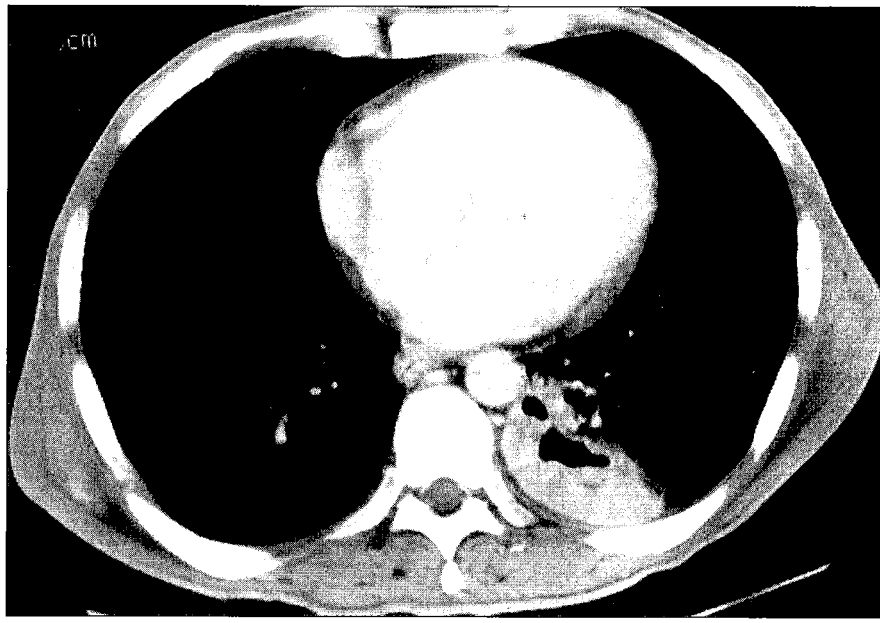
Une pneumonie récidivante (par définition deux épisodes en 12 mois) est également reconnue en Belgique, depuis le 1er janvier 1993, comme indicateur du stade SIDA. Ce diagnostic doit être confirmé par une radiographie du thorax et, au moins lors d'un des épisodes, par la détection d'un agent causal de la pneumonie dans un échantillon, prélevé correctement, de liquide de lavage bronchoalvéolaire ou d'aspiration bronchique. Les germes les plus fréquents sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, qui peuvent provoquer une pneumonie et une bronchite, ainsi qu'une sinusite ou une otite. Des germes plus rares, tels que *Rhodococcus equi* et *Nocardia*, sont tous deux responsables d'une morbidité et d'une mortalité plus élevées que les bactéries encapsulées. *Rhodococcus equi* provoque souvent des lésions pulmonaires caverneuses qui peuvent simuler une tuberculose pulmonaire (figure 4). La liste des germes rares responsables de pneumonie chez les sujets séropositifs est longue. *Staphylococcus aureus* est plus fréquent dans les immunodépressions sévères tandis que *Pseudomonas aeruginosa* n'est souvent en cause qu'en cas de neutropénie après un traitement p.ex. pour un lymphome ou un sarcome de Kaposi. Il est primordial que le clinicien informe le laboratoire de microbiologie de la possibilité qu'un germe apparemment non pathogène soit à l'origine du processus pathologique.

Une pneumonie bactérienne peut survenir à n'importe quel stade de la maladie VIH, mais plutôt pendant la phase précoce. Le tableau clinique et radiologique est très semblable à celui de la pneumonie bactérienne chez un sujet séronégatif. La radiographie de thorax peut simuler une PPC jusque dans 50% des cas. Les cultures bactériennes semiquantitatives du lavage broncho-alveolaire ont une grande sensitivité et spécificité diagnostiques. La présence d'une bactériémie est cependant plus fréquente, ce qui fait que le diagnostic bactériologique est souvent posé à partir des hémocultures. Le traitement antibiotique est également similaire à celui d'une pneumonie acquise dans la communauté.

Comme nous en avons déjà parlé, si la réponse à l'antibiothérapie est insuffisante, il faut rapidement faire appel à des méthodes de diagnostic invasives (figure 1). Les complications ne semblent pas plus fréquentes que chez les patients non immunodéprimés. L'apparition d'un empyème est inhabituelle. La mortalité en cas de pneumonie à pneumocoque est relativement faible et n'est pas toujours attribuable à la pneumonie elle-même.



A



B

Figure 4. Radiographie (a) et CT-scan (b) du thorax d'un homme belge séropositif montrant un abcès dans le lobe inférieur gauche dont la culture a été positive pour *Rhodococcus equi.*

Alors que la mortalité atteint 18% dans la population séronégative, une étude rétrospective réalisée chez des sidéens donne un taux de mortalité de 9%. Néanmoins, le risque de pneumonie bactérienne récidivante imputable au même germe, ou à un autre sérotype du même germe, ou à un autre germe est élevé.

Afin de prévenir la pneumonie à *Streptococcus pneumoniae*, il est conseillé de procéder à la vaccination antipneumococcique de tous les sujets séropositifs. Néanmoins il y a un doute si les patients VIH sont capables de produire des taux adéquats spécifiques à IgG2 en réponse à la vaccination (7). Cette sousclasse d'IgG est responsable de la protection contre les bactéries encapsulées.

Infection à champignons (23)

Les infections à champignons ou mycoses sont à l'exception de la PPC, une complication assez inhabituelle de la maladie VIH, et leur évolution clinique est non spécifique. Leur diagnostic exige l'isolement dans le tissu pulmonaire ou dans le liquide pleural, d'un champignon responsable. L'augmentation des taux sériques d'anticorps dirigés contre les antigènes capsulaires peut contribuer au diagnostic, mais un taux sérique négatif ne l'exclut pas. La radiographie du thorax montre en général un infiltrat localisé dans le parenchyme pulmonaire, avec parfois une nécrose centrale (figure 5).

Cryptococcus neoformans est un champignon qui peut provoquer une infection pulmonaire chez le sujet séropositif. Il est plutôt rare que les manifestations cliniques se limitent à une infection pulmonaire (4-6%). En général, d'autres organes sont déjà atteints (moelle osseuse, méninges). Il faut donc systématiquement examiner la moelle osseuse et les méninges lorsqu'une cryptococcose pulmonaire est diagnostiquée.

Histoplasma capsulatum est une infection endémique dans le Middle West américain. Elle se présente toujours chez les séropositifs sous une forme disséminée et provient de la réactivation d'un foyer latent. Elle touche également les patients sud-américains et africains atteints du SIDA ou les européens séropositifs qui ont séjourné dans ces continents.

Coccidioides immitis ne se rencontre que dans le Sud-Ouest des Etats-Unis et doit être envisagé chez tout patient séropositif qui a séjourné dans cette région.

Candida et *Aspergillus* sont des pathogènes pulmonaires primaires rares. *Aspergillus* peut parfois apparaître chez des patients sous traitement par corticoïdes ou par antibiotiques à large spectre ou chez des patients séropositifs neutropéniques en phase terminale. La détection de *Candida* dans les sécrétions respiratoires n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de candidose invasive. On peut s'attendre à ce que d'autres champignons, qui

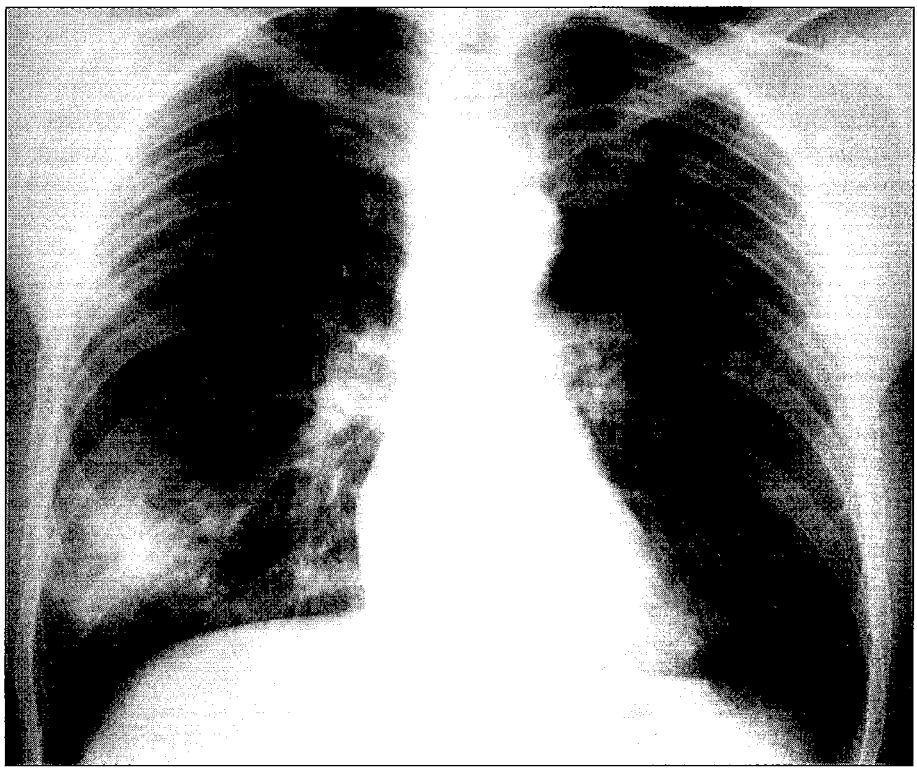


Figure 5. Radiographie de thorax d'un sidéen belge ayant séjourné longtemps au Zaïre. *Histoplasma capsulatum* a été isolé de l'infiltrat pulmonaire droite.

jusqu'à maintenant ne sont pas reconnus comme pathogènes, s'ajoutant à la liste des infections. Un exemple récent est *Ponicillium marneffée* qui peut causer de la fièvre et des lésions cutanées, mais aussi une pneumonie.

Jusqu'il y a peu, le traitement de choix de toutes ces infections profondes à champignons était l'administration parentérale d'amphotéricine B avec ou sans 5-fluocytosine. Il est probable qu'une dose élevée de fluconazole (400 mg/jour) soit tout aussi efficace pour le traitement d'une infection cryptococcique disséminée et qu'une histoplasmose puisse être traitée par l'itraconazole (400 mg/jour). Un traitement d'entretien à vie par un triazolé (itraconazole ou fluconazole) est de toute façon recommandé. A ce moment il ne semble pas encore indiqué d'appliquer une prophylaxie primaire systématique contre les mycoses chez les sidéens. D'abord il y a le problème de la survenue d'une résistance. Finalement il y a des champignons comme l'*Aspergillus* et le *Penicillium* contre lesquels les triazolés sont insuffisamment actifs. Une prophylaxie à fluconazole ne peut être envisagée que chez les patients VIH avec un taux de CD4 abaissé habitants ou originaires des régions où le cryptococcose est endémique (16).

CONCLUSION

Des progrès importants ont été réalisés au cours de la dernière décennie dans le diagnostic, le traitement et la prévention des infections pulmonaires chez les sujets séropositifs. Le tableau 4 résume les mesures thérapeutiques qui peuvent être prises en présence de pathogènes pulmonaires spécifiques. Un diagnostic précoce, une corticothérapie en cas de symptômes sévères et une stratégie préventive agressive ont diminué de manière substantielle la mortalité due à la PPC, et doivent donc s'appliquer à tous les sujets séropositifs. De même le dépistage précoce et le traitement de la tuberculose pulmonaire sont une nécessité, puisque cette maladie se déclare précocément, n'est pas opportuniste et est bien curable. Il ne fait aucun doute que le principal objectif du traitement du SIDA dans la décennie à venir sera l'allongement de la survie et l'amélioration de la qualité de vie du patient VIH positif. Les résultats avec les inhibiteurs de protéases semblent, en tout cas très encouragants.

REFERENCES

1. Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie, Dienst Epidemiologie, College van AIDS referentielaboratoria. *AIDS in België.* (30 juni 1996), Trimestrieel rapport nr. 43. (Brussel 1996).
2. Declercq E, Lavreys L, Van Hove D, *De epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België. Toestand op 31 december 1994.* Instituut van Hygiëne en Epidemiologie, Brussel, november 1995.
3. Davis L, Beck JM, Schelleto J. Update: HIV-infection and pulmonary defenses. *Sem Respir Infect* 1993; 8: 75-85.
4. Clarke JR, Robinson DS, Coker JR, et al. Role of the human immunodeficiency virus within the lung. *Thorax* 1995; 50: 567-576.
5. Dichter JR, Suffredeni AF, Masur H. Diagnosis and therapy of pulmonary disease in patients infected with human immunodeficiency virus. In: JE Pennington (ed). *Respiratory infections. Diagnosis and management.* 3rd ed. New York, Raven Press, 1994: 295-310.
6. Van Meerbeeck J. Pulmonale infecties bij de AIDS-patiënt. In: M Demedts, JC Yernault (eds). *Respiratoire infecties in de algemene praktijk.* Garant, Leuven, 1993: 203-218.
7. Mitchell DM, Miller RF. New developments in the pulmonary disease affecting HIV infected individuals. *Thorax* 1995; 50: 294-302.
8. Stover DE. Pneumocystis carinii: an update. *Pulm Perspect* 1994; 11: 3-5.
9. Levine SJ, White DA. Pneumocystis carinii. *Clin Chest Med* 1988; 9: 395-423.
10. Miller RF, Mitchell DM. Pneumocystis carinii pneumonia. *Thorax* 1995; 50: 191-200.
11. Tu JV, Biem J, Dutsky AS. Bronchoscopy versus empirical therapy in HIV-infected patients with presumptive pneumocystis carinii pneumonia. A decision analysis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 370-377.
12. Speich R, Ofravil M, Weber R, et al. Prospective evaluation of a prognostic score for Pneumocystis carinii pneumonia HIV-infected patients. *Chest* 1992; 102: 1045-1048.
13. Bozette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystic agents in patients with advanced HIV-infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 693-699.
14. Schneider M, Hogelman AI, Schattenkerk JK, 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. *N Engl J Med* 1992; 327:

1836-1841.
15. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim sulfamethoxazole or aerozolized pentamidine for secondary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with the acquired immuno deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1842-1847.
16. Clumeck N. Primary prophylaxis against opportunistic infections in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995; 332: 739-740 (editorial).
17. Mangura BT, Reichmann LB. Pulmonary tuberculosis. In: JE Pennington (ed). *Respiratory infections. Diagnosis and management.* 3rd ed, New York, Raven press, 1994: 633-651.
18. Uydebrouck M. *Registratie tuberculose. Jaar 1993.* Rapport Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. Brussel, VRGT, augustus 1994.
19. Peetermans W, Bobbaers H. Tuberculose en atypische mycobacteriosen bij AIDS. In: M Demedts, A Gyselen, P Van den Brande (eds). *Tuberculose, een blijvende uitdaging.* Leuven, Garant, 1992: 161-170.
20. Prignot J. Behandeling. In: M Demedts, A Gyselen, P Van den Brande (eds). *Tuberculose, een blijvende uitdaging.* Leuven, Garant, 1992: 171-185.
21. De Cock KM, Grant A, Porter JDH. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: international recommendations, research and practice. *Lancet* 1995; 345: 833-836.
22. Chin DP. Mycobacterium avium complex and other non-tuberculous mycobacterial infections in patients with HIV. *Sem Respir Infect* 1993; 8: 124-138.
23. Nightengale SD, Camezo DW, Gordini FM, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against Mycobacterium avium complex infection in AIDS. *N Engl J Med* 1993; 329: 828-833.
24. Daley CL. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 104-115.
25. Stansell JD. Pulmonary fungal infections in HIV-infected persons. *Sem Respir Infect* 1993; 8: 116-123.
26. Powderly WG, Finkenstein DM, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole for the prevention of fungal infections in patients with advanced HIV-infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 700-705.