

7

Un spectre d'infections opportunistes de plus en plus large

Les infections opportunistes jouent un rôle essentiel dans l'aggravation clinico-biologique et dans la mortalité par sida. Elles sont la cause directe de la mort de plus de 80 % des patients séropositifs (Lo et coll., 1992) et contribuent significativement à la pathogénie du sida. En conséquence, il est essentiel de poursuivre les efforts vers le développement de mesures de prévention et de contrôle efficaces contre ces agents.

Malgré l'importance de l'état immunodépressif du patient séropositif, seuls quelques pathogènes sont capables de l'envahir. Par exemple, des 120 protozoaires et métazoaires parasites et des 200 espèces fongiques pathogènes connues (Dei-Cas et Vernes, 1986), seulement 12 espèces parasitaires et moins de 10 espèces fongiques sont capables d'infecter le patient séropositif, de se développer dans ses tissus et de déterminer une pathologie. Ceci suggère que, même dans des circonstances de détresse extrême des mécanismes immunitaires, seules des espèces pré-adaptées à l'envahissement tissulaire et au développement dans le milieu intérieur seront capables d'exercer un parasitisme pathogène.

Ces organismes habituellement “ non pathogènes ” franchissent les barrières déficitaires de l'hôte et entraînent une pathologie souvent grave. Ces micro-organismes - virus, bactéries, microchampignons, protistes, métazoaires - sont appelés “ pathogènes opportunistes ”. Une liste des agents pathogènes opportunistes rencontrés au cours du sida est montrée dans le Tableau 7-I.

En France, chez les patients séropositifs suivis à l'hôpital en 1994, la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP) demeure dans plus de 16 % des cas l'infection opportuniste principale à l'entrée dans le sida, suivie de la candidose œsophagienne (15 %), des infections à cytomégalovirus (CMV) (12,7 %), de la toxoplasmose (11,5 %), des infections à Herpes simplex (HSV) (7,6 %) et des atteintes à mycobactéries atypiques (7,1 %) (Costagliola et coll., 1995). Selon d'autres sources, la tuberculose serait l'infection inaugurale chez environ 20 % des patients européens.

Tableau 7-I : Procaryotes et eucaryotes opportunistes associés au sida.

1. VIRUS

- 1.1 Virus Herpes :
 - Hcmv (« human cytomegalovirus »)
 - HSV-1 (Herpes simplex virus 1)
 - HSV-2 (Herpes simplex virus 2)
 - Varicella Herpes Zoster
 - EBV (Virus d'Epstein-Barr)
 - HHV-6 (Human Herpes virus 6)
 - HHV-7 (Human Herpes virus 7) récepteur CD4
- 1.2 Papovavirus (LEMP)
- 1.3 Papilloma virus
- 1.4 Poxvirus (molluscum contagiosum)

2. BACTERIES

- 2.1 Mycobacterium tuberculosis
- 2.2 Mycobacterium avium-intracellulare («M. avium-intracellulare complex »= MAIC)
- 2.3 Mycobacterium ulcerans, M. kansasii, M. chelonae, M. gordonae, M. xenopi, M. fortuitum, M. chelonae, M. gordonae, M. xenopi et M. fortuitum ont été plus rarement rapportés.
- 2.4 Nocardia
- 2.5 Rochalimaea henselae
- 2.6 Mycoplasma spp (M. fermentans incognitus)
- 2.7 Autres bactéries : Salmonella spp, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile, Corynebacterium jeikeium, Rhodococcus equi, Listeria monocytogenes et Legionella pneumophila

3. PROTISTES

- 3.1 Pneumocystis carinii sp.f. hominis
- 3.2 Toxoplasma gondii
- 3.3 Cryptosporidium parvum (et C. baileyi)
- 3.4 Isospora belli
- 3.5 Microsporidies :
 - Enterocytozoon bienewisi
 - Septata intestinalis
 - Encephalitozoon hellem
 - Enc. cuniculi
 - Pleistophora sp
 - Nosema sp
- 3.6 Leishmania donovani, L. infantum, L. chagasi

4. METAZOAIRES

- 4.1 Nématodes
 - 4.1.1 Strongyloides stercoralis
- 4.2 Arthropodes
 - 4.2.1 Demodex folliculorum
 - 4.2.2 Sarcoptes scabiei

5. FUNGI

- 5.1 Candida albicans (C. glabrata, C. krusei)
- 5.2 Cryptococcus neoformans
- 5.3 Aspergillus fumigatus
- 5.4 Histoplasma capsulatum
- 5.5 Coccidioides immitis
- 5.6 Penicillium marneffeii
- 5.7 (Blastomyces dermatitidis)
- 5.8 (Paracoccidioides brasiliensis)
- 5.9 (Sporothrix schenckii)

Depuis le début de la pandémie, l'allongement sensible de la longévité des patients atteints de sida et l'amélioration considérable de leur qualité de vie sont en grande partie liés aux progrès effectués dans la thérapeutique et dans la prévention primaire et secondaire des infections opportunistes, surtout pneumocystose et toxoplasmose. Ainsi, l'incidence de la PCP est passée de 60 à 80 % au début de la pandémie à 20 % dans les années 1990.

À l'heure actuelle, d'autres infections opportunistes acquièrent une importance croissante: la tuberculose, les infections à mycobactéries atypiques, les viroses opportunistes, notamment les infections à CMV. Enfin, l'incidence d'autres infections émergences comme les microsporidioses et la cryptosporidiose, deux causes importantes de diarrhée chronique contre lesquelles nous ne disposons pas de traitements efficaces, est sûrement sous-estimée.

viroses

Herpesvirus

- Le cytomegalovirus (CMV) est responsable d'atteintes viscérales chez de nombreux patients séropositifs (jusqu'à 40 % des patients ayant un taux de lymphocytes $CD4^+ < 50/mm^3$). Il cause des rétinites au cours desquelles la réaction inflammatoire, qui s'accompagne de micro-hémorragies périvasculaires importantes, peut conduire à l'infarctus rétinien et à la cécité. Le CMV est en plus responsable d'hépatite et peut donner des lésions cérébrales comparables à celles causées par *Toxoplasma* (Emery et coll., 1992). Il est fréquemment associé avec *P. carinii*, mais les atteintes pulmonaires primaires à CMV semblent plutôt rares. Ce virus peut aussi donner des lésions œsophagiennes ulcérées ou être à l'origine de colites avec émission de selles sanguinolentes (Wiselka, 1993). Etant donné la haute prévalence et les difficultés thérapeutiques qu'elle présente, l'infection par le CMV sera traitée plus longuement dans la partie II, “ Traitements ”.

- Les virus *Herpes simplex* (HSV 1 et HSV 2) déterminent des lésions cutanées et muqueuses sévères et récidivantes - ulcérations orales, génitales, rectales - ou des encéphalites. Après la primo-infection, ces virus demeurent latents dans les neurones des ganglions nerveux sensitifs et autonomes.

- Le virus de la varicelle (*Herpes Zoster*) peut être responsable de complications précoces chez le sujet séropositif (zona). Après la primo-infection, ce virus demeure latent dans les neurones des ganglions nerveux sensitifs et autonomes.

- Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est impliqué dans des lésions de leucoplasie villeuse de la langue, dans des lymphomes cérébraux et est l'agent d'une pneumonite lymphoïde interstitielle. Après la primo-infection, ce virus demeure latent dans les lymphocytes B.
- Le virus Herpès Humain 6 (HHV-6), virus lymphotropique, peut infecter les cellules T CD4⁺, T CD8⁺, lymphocytes *natural killer* et moins efficacement d'autres types cellulaires. Il serait responsable d'*exanthema subitum*, une maladie fébrile bénigne de l'enfant. Le HHV-6 subit fréquemment une réactivation lors de la survenue d'un état immunodépressif, étant potentiellement pathogène et cofacteur du syndrome chez le patient atteint de sida (Lusso et coll., 1994).
- Le virus Herpès Humain 7 (HHV-7) a une spécificité marquée pour les lymphocytes T CD4⁺ mais n'a été associé à aucune pathologie. En revanche, le phénotype CD4 est un composant essentiel du récepteur lymphocytaire pour l'HHV-7, au point de bloquer in vitro l'infection des lymphocytes par le VIH, qui utilise la glycoprotéine CD4 comme récepteur (Lusso et coll., 1994). Des séquences d'ADN d'herpesvirus-like ont été isolées de lésions de sarcome de Kaposi chez des patients infectés par le VIH (Chang et coll., 1994; Huang et coll., 1995).

Papilloma virus et poxvirus agent de *molluscum contagiosum*

Ces virus sont fréquemment impliqués dans des lésions étendues et spectaculaires chez les patients atteints du sida.

Papovavirus

Ils sont responsables de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez 2 à 4 % des patients séropositifs. Dysphasie, ataxie, symptômes focaux et lésions traduisant une démyélinisation - astrocytes et oligodendrocytes dilatés contenant des corps d'inclusion éosinophiles - caractérisent ce tableau (Richardson, 1988; Wiselka, 1993).

Bactérioses

Mycobacterium tuberculosis

Il y a 8 millions de nouveaux cas de tuberculose par an (2,5 millions de décès en 1994). Quatre à 5,6 millions de personnes seraient co-infectées par *Mycobacterium tuberculosis* et le VIH (80 % en Afrique) (Xe Conférence Internationale sur le sida, Yokohama, 7-12 Août 1994). La séoprévalence du VIH chez les tuberculeux est 30 fois celle de la population générale. La probabilité de faire une tuberculose est multipliée par 113 en cas d'infection par le VIH et par 170 en cas de sida avéré.

Le taux de survie après traitement est plus bas quand *M. tuberculosis* et VIH sont associés (40 % chez les séropositifs au VIH; 90 % chez les séronégatifs au VIH).

L'origine de l'infection par *M. tuberculosis* chez le patient séronégatif au VIH est endogène (par réactivation) dans 70 % des cas et exogène (primo-infection) dans 30 % des cas. Chez le patient séropositif au VIH, ces proportions sont inversées 30 % d'infections sont endogènes et 70 % sont exogènes.

L'évolution de la tuberculose est souvent sévère au cours du sida et elle tend à donner des formes extrapulmonaires - atteintes encéphaliques, digestives, cutanées. Chez 30 % des patients africains séropositifs au VIH, la tuberculose est la première manifestation de l'infection. Aux Etats-Unis, 12 % des patients tuberculeux sont séropositifs au VIH. Dans ce pays, l'incidence de la tuberculose est de 2 à 20 % chez les patients séropositifs au VIH (chiffres provenant de plusieurs sources, citées par Ralphs et coll., 1992). Comme pour *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAIC), les formes cutanées sont fréquentes et se caractérisent par la présence d'un grand nombre de micro-organismes et par une faible tendance à la formation de granulomes (Wiselka, 1992). L'infection persistante par des mycobactéries, qui stimule d'abord une réponse immune, est suivie d'un état d'anergie ou d'immunotolérance qui rendrait l'hôte plus susceptible à de nouvelles infections par ces micro-organismes.

***Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAIC)**

L'incidence de l'infection par le MAIC chez les patients séropositifs au VIH est très variable 5 % dans le Royaume Uni, 17 à 56 % aux Etats-Unis (Ralphs et coll., 1992). Les sources d'infection sont exogènes - aérosolisation d'eau chaude dans les hôpitaux, invasion tissulaire via les muqueuses respiratoire ou digestive. MAIC est fréquemment isolée du tube digestif où elle peut être cause de diarrhée fébrile. Ces bactéries donnent fréquemment des atteintes cutanées caractérisées par un grand nombre de micro-organismes et une faible tendance à la formation de granulomes (Wiselka, 1992). L'infection à mycobactéries pourrait accélérer la progression vers le stade de sida en activant les lymphocytes CD4 et en amplifiant la réplication virale. Les MAIC pourraient ainsi faciliter l'évolution de l'infection par le VIH vers sa phase terminale. En même temps, l'élimination progressive de lymphocytes et macrophages CD4⁺ favorise de nouvelles infections à mycobactéries.

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae appartient à un groupe de procaryotes caractérisés par l'absence de paroi cellulaire (Division *Tenericutes*; Classe *Mollicutes*) (Lo et coll., 1992). L'absence de paroi cellulaire explique la résistance de ces organismes aux antibiotiques tels que les pénicillines qui agissent sur la synthèse de paroi.

Ils sont entourés par une membrane plasmique trilaminaire, présentent de nombreux ribosomes étroitement compactés et leur ADN est une molécule en double brin circulaire comme chez d'autres procaryotes. Dans beaucoup d'espèces, la membrane contient du cholestérol (absent chez les autres bactéries). Leur génome représente environ 1/6e de celui d'*Escherichia coli* et le contenu en G + C est en général faible (24-35 %). *M. pneumoniae* est l'agent des pneumonies atypiques. *M. hominis* et *Ureoplasma urealyticum* sont impliqués dans des infections génito-urinaires chez l'adulte (transmission sexuelle) et dans des tableaux de pneumonie et de méningite chez le nouveau-né. Au cours du sida, c'est *M. fermentans incognitus* qui est le plus fréquemment isolé.

Parasitoses

Pneumocystis carinii

Les résultats d'études comparatives de séquences nucléiques montrent que *Pneumocystis* est un champignon. Il demeure cependant difficilement assimilable aux groupes fongiques connus. De plus, ce micro-organisme est capable de synthétiser de novo des folates à partir de l'acide para-amino-benzoïque, comme *Toxoplasma gondii* (Kovacs et coll., 1989) et sa membrane plasmique n'a pas d'ergostérol, molécule typique des membranes de nombreux champignons (Dei-Cas et coll., 1987).

La question taxonomique n'a pas seulement un intérêt " académique ". Classifier les pneumocystoses comme des protozooses ou comme des mycoses pulmonaires peut avoir des conséquences sur le plan médical. Effectivement, bien que la pneumocystose, surtout si l'on considère la forme extrapulmonaire, partage quelques caractéristiques communes importantes avec les mycoses profondes à porte d'entrée respiratoire (Dei-Cas et coll., 1992, 1995), la transmission de son agent, sa physiopathologie et ses manifestations histopathologiques et cliniques se révèlent différentes, ceci entraînant la mise en place de stratégies distinctes sur les plans diagnostique, thérapeutique et préventif.

La pneumonie à *Pneumocystis carinii* a une distribution géographique cosmopolite. Avant 1989, la pneumocystose atteignait en Europe ou en Amérique du Nord 50 à 65 % des sujets séropositifs au VIH (Selik et coll., 1987). Malgré les progrès réalisés dans sa prévention, elle demeure, en 1995, une parasitose majeure chez les sujets séropositifs. De plus, cette pneumonie a une importance croissante en dehors du sida, notamment chez des patients cancéreux, atteints d'hémopathies malignes, receveurs de greffe ou souffrant de maladies inflammatoires chroniques (Sepkowitz et coll., 1995).

P. carinii est un eucaryote unicellulaire capable d'adhérer spécifiquement aux cellules épithéliales alvéolaires de type 1 et de proliférer dans le poumon de patients immunodéprimés, provoquant une pneumonite sévère. Une perturbation profonde de l'immunité cellulaire est nécessaire à la prolifération parasitaire et le sida est actuellement la principale cause favorisante. Tous les stades connus de *P. carinii* sont observés dans le poumon, mais la présence du parasite dans d'autres organes (pneumocystose extra-pulmonaire) est rapportée de plus en plus fréquemment (Raviglione, 1990; Cohen et coll., 1991).

Pneumocystis peut être transmis d'un hôte infecté à un autre par voie aérienne, la porte d'entrée étant respiratoire (Hughes, 1987; Soulez et coll., 1991); cependant, la ou les formes infectantes n'ont pas été déterminées. L'infection par *P. carinii* pourrait aussi être acquise par voie inhalatoire à partir de sources environnementales non définies. Des formes infectantes éliminées par des hôtes de *P. carinii* pourraient garder leur infectivité dans l'environnement. De plus, un hypothétique stade édaphique de *P. carinii* pourrait produire des formes infectantes analogues aux spores fongiques. Des séquences d'ADN identiques à celles de *Pneumocystis* ont été amplifiées dans des échantillons d'air ambiant par deux équipes travaillant dans différents continents et en utilisant des amorces différentes (Bartlett et coll., 1994; Wakefield, 1994). Des évidences sérologiques suggèrent que la primo-infection à *P. carinii* a lieu habituellement chez l'enfant de 2 à 4 ans en bonne santé (Hughes, 1987; Wakefield et coll., 1990). La transmission transplacentaire serait aussi possible (Hughes, 1987).

Des données récentes montrent que les diverses lignées parasitaires de *P. carinii* sont étroitement inféodées aux différentes espèces-hôtes. Il existe en effet des différences génétiques marquées entre les souches de *Pneumocystis*, qui sont fonction de l'espèce du mammifère hôte (Mazars et coll., 1995). Sur le plan épidémiologique, cette diversité génétique du parasite traduit l'existence d'une spécificité parasitaire étroite, dont témoigne le fait que la transmission de l'infection est possible uniquement entre hôtes de la même espèce (Aliouat et coll. 1993; Gigliotti et coll., 1993). Ainsi, le seul réservoir connu de l'agent de la pneumocystose à *P. carinii* serait l'homme et la pneumocystose, en conséquence, ne serait pas une zoonose (Dei-Cas et coll., 1995). Des épidémies nosocomiales de cette pneumopathie, touchant des patients immunodéprimés (Santiago-Delpin et coll., 1988; Chave et coll., 1991) ou non (Cacobs et coll., 1991), ont été rapportées (Walzer et coll., 1991), mais seul le typage d'isolats de *P. carinii* permettrait de confirmer le caractère nosocomial de ces épidémies.

Toxoplasma gondii

La toxoplasmose constitue encore un problème majeur chez les patients séropositifs au VIH. L'incidence est comprise entre 12 et 30 % chez les patients séropositifs vis-à-vis du parasite (Grant et coll., 1990). La localisation cérébrale est la plus fréquente, mais des formes pulmonaires et disséminées sont aussi observées.

Les lésions cérébrales sont en général multiples et apparaissent à la tomographie computerisée (TC) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) comme des masses bien délimitées, à contour dense. En utilisant des inhibiteurs des enzymes dihydrofolate réductase (DHFR, qui catalyse la conversion de dihydrofolate en tétrahydrofolate) et dihydroptéorate synthétase (DHPS, qui catalyse la formation de dihydroptéorate, nécessaire à la synthèse de folate, à partir de l'acide paraaminobenzoïque et d'un dérivé de ptéridine), la chimioprophylaxie a permis d'abaisser considérablement l'incidence de cette forme clinique redoutable. Cependant, comme dans le cas de la pneumocystose, ces médicaments induisent souvent des effets secondaires.

T. gondii est un protozoaire parasite intracellulaire du groupe *Apicomplexa*. Le cycle biologique de *T. gondii* a lieu entre un hôte définitif spécifique, le chat, et des hôtes intermédiaires peu spécifiques - rongeurs, bétail, primates, oiseaux. Le parasite développe chez le chat un cycle sexué qui conduit à la formation de l'oocyste. Ce stade est éliminé dans les selles et contamine l'environnement, où il subit une maturation qui conduit au développement de sporozoïtes intra-oocystiques infectants, aussi bien pour l'hôte définitif que pour les hôtes intermédiaires. Les sporozoïtes gagnent les cellules réticulo-histiocytaires, prolifèrent dans leur cytoplasme en donnant lieu à de nombreux tachyzoïtes (formes à division rapide) qui disséminent dans les divers tissus. Après cette phase d'intense prolifération et de dissémination tissulaire, les tachyzoïtes se différencient en bradyzoïtes (formes à division lente) qui donnent lieu à la formation de kystes intracellulaires quiescents, infectants pour le chat mais aussi pour d'autres mammifères, hôtes intermédiaires potentiels ou accidentels (comme l'homme).

Le mécanisme de différenciation bradyzoïte-tachyzoïte est réversible. Il est donc possible que la survenue d'un état immunodépressif chez un hôte immunocompétent porteur de kystes permette la différenciation des bradyzoïtes intrakystiques en tachyzoïtes. Dans la pathogénie de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé, le phénomène clé est apparemment cette transition. En conséquence, deux objectifs thérapeutiques peuvent être formulés:

- tuer les bradyzoïtes intrakystiques chez les patients immunodéprimés;
- bloquer la différenciation bradyzoïte-tachyzoïte.

Cryptosporidium parvum

Cryptosporidium parvum est une coccidie monoxène (cycle à un seul hôte), responsable de diarrhées importantes mais autorésolutives chez le patient immunocompétent.

Par contre, chez le patient atteint de sida, elle occasionne une diarrhée chronique, grave, résistant à tout traitement antiparasitaire connu.

C. parvum parasite de nombreux mammifères - rongeurs, carnivores, bétail - et l'on admet en général que la cryptosporidiose est une zoonose. Ce parasite développe son cycle dans l'épithélium intestinal où ses différents stades adoptent une localisation intracellulaire sous-membranaire (intracellulaire mais extracytoplasmique), restant dans le pôle apical ou microvillositaire des entérocytes. Dans l'épithélium, le parasite subit différents processus de division asexuée et sexuée, conduisant à la formation d'oocystes infectants, qui seront éliminés avec les selles, et d'autres stades qui, responsables d'auto-infestation interne, assureront la persistance de l'infection.

Chez le patient atteint de sida, *C. parvum* est responsable de diarrhée souvent grave - 1 à 17 litres/jour - dont le mécanisme n'a pas été établi (entérotoxines ? épuisement énergétique des entérocytes ? autres mécanismes ?). Cette diarrhée peut s'associer à un syndrome de malabsorption. Des cas de cryptosporidiose pulmonaire ont aussi été signalés au cours du sida.

Microsporidies

Les microsporidies sont des protozoaires parasites obligatoires très répandus chez les vertébrés et chez les invertébrés. Ils exercent un parasitisme intracellulaire qui entraîne une activité pathogène importante et qui conduit à la formation de spores contenant la forme infectante (sporoplasme) et un filament creux (tube polaire) (Dei-Cas, 1994).

Six genres de microsporidies ont été rapportés chez l'homme (Tableau 7.II). Les espèces importantes observées chez le patient atteint de sida sont *Enterocytozoon bienersi*, *Septata intestinalis* et *Encethalitozoon hellem*. Avant la pandémie de sida, seuls quelques cas mondiaux de microsporidiose humaine étaient connus. Des données séro-épidémiologiques montraient cependant que le portage asymptomatique, au moins d'*Enc. cuniculi*, n'était pas rare. Cette parasitose s'est révélée fréquente chez les patients séropositifs au VIH. Ainsi, l'incidence de la microsporidiose intestinale chez des patients séropositifs avec diarrhée chronique pourrait atteindre 30 %. La distribution géographique est cosmopolite.

Les microsporidies développent en général leur cycle chez un seul hôte. Habituellement, les spores infectantes contaminent l'hôte par voie orale. Lorsque ces spores à paroi épaisse parviennent chez un hôte susceptible, le filament polaire est projeté avec force et traverse la membrane cellulaire de la cellule cible en injectant le sporoplasme dans le cytoplasme. Les parasites initient alors une phase de multiplication intracellulaire shizogonique.

À un moment donné, certaines cellules (sporontes) développeront un processus de division (sporogonie ou sporogénèse), puis de maturation, qui donnera les spores, formes qui assureront la transmission. Éliminées avec les selles et/ou les urines selon les espèces, les spores matures demeureront infectieuses pendant plusieurs mois dans le milieu extérieur, contaminant l'eau et les aliments.

Le premier cas de microsporidiose chez un patient séropositif au VIH a été rapporté en 1985 (Desportes et coll., 1985). L'agent, *Ent. bienewisi*, parasite les entérocytes au niveau de l'intestin grêle et induit une diarrhée chronique résistante à tout traitement, souvent accompagnée d'anorexie. Cette espèce est rarement observée en dehors de l'appareil digestif. Ce parasite serait l'agent de cholangite sclérosante chez les patients atteints de sida (Pol et coll., 1992). Plus récemment, une autre espèce, *S. intestinalis*, responsable aussi de diarrhée mais pouvant disséminer vers d'autres organes (rein, vessie, foie, épithélium branchial), a été décrite chez des patients séropositifs au VIH. A l'heure actuelle, les microsporidies posent deux types de problèmes leur détection dans des prélèvements biologiques, qui demeure difficile étant donné leur très petite taille (1-3µm) et le traitement des affections qu'elles déterminent.

Leishmania donavani

La leishmaniose viscérale touche 1 % des patients séropositifs au VIH en Espagne (Alvar, 1994). En France, dans une série de 21 487 patients séropositifs au VIH, la leishmaniose viscérale a atteint 41 patients (0,2 %) (Dedet, GPLF, Montpellier, 1993). Cette parasitose peut s'observer à tous les stades de l'infection par le VIH. Près de 30 % des cas surviennent chez des patients séropositifs asymptomatiques ou ayant plus de 200 cD4⁺/µl.

Tableau 7-II : Microsporidioses humaines.

Espèce	Organes cibles	Diagnostic	Contexte clinique	Hôtes connus
Enterocytozoon bienewisi	Intestin voie biliaire	Selles, bile, biopsie intestinale	VIH*	Homme
Septata intestinalis	Intestin, sinus, rein, vessie, foie, voie aérienne	Selles, urine, biopsies intestinales et d'autres organes	VIH*	Homme
Encephalocytozoon hellem	Œil, sinus, tractus respiratoire, rein ou biopsie	Urine, mucus nasal ou sinusal, culture	VIH*	Homme
Encephalocytozoon cuniculi	SNC ¹ , rein, péritoine, foie, œil	LCR ² , urine, culture, biopsie	VIH* ou non	Mammifères
Nosema spp	Œil et atteintes systémiques	Histopathologie, culture	Varié	Vertébrés et invertébrés
Pléistophora	Muscle	Histopathologie	VIH*	Poissons

La leishmaniose viscérale du patient séropositif touche en général les adultes et adopte des formes dinico-pathologiques inhabituelles (localisations digestives ou pleuropulmonaires). Les souches responsables de leishmaniose au cours du sida semblent plus sensibles à l'amphotéricine-B qu'à l'antimoniote de méglumine (Glucantime®).

Mycoses

Candida albicans

Candida albicans donne des lésions oropharyngiennes chez plus de 80 % des patients séropositifs elles constituent une des premières manifestations de l'infection par le VIH. Des lésions œsophagiennes sévères sont observées chez 14 % des patients séropositifs au VIH. Chez ces patients, le fait le plus surprenant est la faible tendance de cette levure à disséminer à partir du tube digestif, ce qui se traduit par la rareté de candidoses systémiques au cours du sida. Bien que des abcès pulmonaires et cérébraux aient été rapportés chez ces patients (Snider et coll., 1984), leur survenue est largement plus fréquente dans d'autres contextes d'immunodépression.

Les atteintes muqueuses de *Candida* au cours du sida sont néanmoins préoccupantes à plusieurs titres

- leur forte fréquence;
- leur caractère invalidant: l'atteinte œsophagienne empêche souvent le patient de s'alimenter, contribuant ainsi au développement de la cachexie;
- la nécessité d'employer sans cesse des antifongiques facilite la sélection de nouvelles espèces fongiques résistantes devant lesquelles nous sommes démunis;
- leur contribution probable à l'augmentation de la réplication virale via l'aptitude de glycoconjugués de la levure à induire des taux élevés de TNF- α (Trinel et coll., 1993; Jouault et coll., 1994a et 1994b).

Les anomalies des lymphocytes T favoriseraient les candidoses superficielles (cutanées ou muqueuses) mais ne prédisposent pas au développement de candidoses systémiques. Les sérums de patients séropositifs contiennent des anticorps dirigés contre un antigène de 47 kDa (p47) de *C. albicans*, associé à la candidose systémique. Ces anticorps jouent sans doute un rôle dans la défense contre cette forme clinique de candidose, car ils sont plus rares chez des patients immunodéprimés, mais séronégatifs. Cependant, les anticorps anti-p47 ne protègent pas le patient séropositif contre la progression de la candidose orale et/ou œsophagienne. Son système immunitaire est alors chroniquement hyperstimulé par la forte charge antigénique, devenant de plus en plus impuissant à lutter contre d'autres agents infectieux.

De plus, mannanes et glycoprotéines fongiques pariétales inhiberaient la réponse cellulaire en aggravant, en définitive, le déficit en cellules T (Matthews, 1992). Par ailleurs, des travaux récents (Miyakawa et coll., 1992; Li et Cutler, 1993; Trinel et coll., 1993; Jouault et coll., 1994a et 1994b; Kanbe et Cutler, 1994) montrent que des séquences de résidus mannose (oligomannosides) de la paroi de la levure jouent un rôle prépondérant dans les phénomènes d'adhérence et d'immunomodulation induits par la levure.

Cryptococcus neoformans et autres agents

Cryptococcus neoformans atteint 6 à 10 % de patients séropositifs au VIH. Cette levure encapsulée, particulièrement fréquente chez le patient africain séropositif au VIH, donne en général des atteintes méningo-encéphaliques, comme au cours d'autres types d'immunodépression. Cependant, les lésions pulmonaires, cutanées et d'autres organes ne sont pas rares. En France, 85 % des cas actuels de cryptococcose sont diagnostiqués chez des patients infectés par le VIH. Ces patients ont un taux moyen de 44 cD4⁺/µl. Les sérotypes A et D de *C. neoformans*, qui correspondent à la variété la plus pathogène (*neoformans*) du champignon, sont les seuls isolés; le sérotype A (79.5 %) est plus fréquent que le sérotype D (20.5 %) qui semble associé à des lésions cutanées. Cette mycose constitue en Afrique la troisième infection opportuniste au cours du sida (la première étant la tuberculose et la deuxième la toxoplasmose) (Dromer et coll. 1994).

BIBLIOGRAPHIE

- ALIOUAT EM, MAZARS E. DEI-CAS E. CESBRON JY, CAMUS D. Intranasal inoculation of mouse, rat or rat-derived *Pneumocystis* in SCID mouse. *J Protozool Res* 1993, **3**: 94-98.
- ALVAR J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: the Spanish example. *Parasitol Today* 1994, **10**: 160-163.
- BARTLETT MS, LEE CH, LU JJ, BAUER NL, BRADY SL, BELTZ JF, Mc LAUGHUN GL, SMITH JW. *Pneumocystis carinii* detected in air. *J Euk Microbiol* 1994, **41**: S75.
- BLOOM BR, MURRAY CJ. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science* 1992, **257**: 1055-1064
- CHAN Y, CESARMAN E. PESSIN MS, LEE F. CULPEPPER J. KNOWLES DM, MOORE PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994, **266**: 1865-1869
- COHEN OJ, STOECKLE MY. Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1991, **151**: 1205-1214.
- COSTAGLIOLA D, LIEVRE L, MARY-KRAUSE M. Retour d'informations clinico-épidémiologiques préparé à partir de la base de données clinico-épidémiologiques du sujet séropositif suivi à l'hôpital. INSERM SCA, Paris 1995.

DEI-CASE Infections ‡ *Pneumocystis carinii* biologie *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* Masson, Paris (sous presse), 1996

DEI-CAS E. AJANA F. DELDICQUE P. BONALY R. VERNES A. Place actuelle de l'amphotéricine B dans le traitement des mycoses profondes. *Ann Biol Clin* 1987, **45**: 673-679.

DEI-CAS E. CAILLIEZ JC, PALLUAULT F. ALIOUAT EM, MAZARS E. SOULEZ B. SUPPIN J. CAMUS D. Is *Pneumocystis carinii* a deep mycosis-like agent ? *Eur J Epidemiol* 1992, **8**: 460-470

DEI-CAS E. MAZARS E. ALIOUAT EM, ODBERGFERRAGUT C, DURAND 1, DENIS CM, CAMUS D. Infection sources reservoir and transmission of pneumocystosis. In Oczel et Alkan (eds): *Parasitology for the 21st Century: ICOPA VIII*, CAB International, Oxford, 1995, 175-186

DEI-CAS E. VERNES A. Parasitic adaptation of pathogenic fungi to mammalian hosts. *CRC Critical Reviews in Microbiology* 1986, **13**: 183-218

DESORTES I LE CHARPENTIER Y, GALAN A, BERNARD F. COCHAND PRIOLET B. LAVERGNE A, RAVISSE P. MODIGLIANI R. Occurrence of a new microsporidian: *Enterocytozoon bie-neusi* n.g., n.sp., in the enterocytes of a human patient with AIDS. *J Protozool* 1985 **32**: 250-254

DROMER F. VARMA A, BONIN O, MATHOULIN S. DUPONT B. Molecular typing of *Cryptococcus Neoformans* serotype D clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1994 **32**: 2364-2371

EMERY VC, WEBSTER A, GRIFFITHS PD. Herpesvirus. In S. Myint et A. Cann (Eds): *Molecular and Cell Biology of Opportunistic Infections in AIDS*, Londres: Chapman & Hall, 1992

GIGLIOTTI F. HARSAN AG, HAIDARIS CG, HAIDARIS P. *Pneumocystis carinii* is not universally transmissible between mammalian species. *Infect Immun* 1993, **61**: 2886-2890

GRADON JD, TIMPONE JG, SCHNITTMAN 8M. Emergence of unusual opportunistic pathogens in AIDS: a review. *Clin Infect Dis* 1992, **15**: 134-157

GRANT IH, GOLD JW, ROSENBLUM M, NIEDZWIEKI D, ARMSTRONG D. *Toxoplasma gondii* serology in HIV infected patients, the development of central nervous system toxoplasmosis. *AIDS* 1990, **4**: 519-521

HUANG YQ, LI JJ, KAPLAN MH, POIESZ B. KATABIRA E. ZHANG WC, FEINER D, FRIEDMAN-KIEN AE. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995, **345**: 759-761

HUGHES WT. *Pneumocystis carinii* Pneumonitis. *CRC Press, Boca Raton* 1987

JOUAULT T, BERNIGAUD A, LEPAGE G. TRINEL PA, POULAIN D. The *Candida albicans* phospholipomannan induces in vitro production of TNF alpha from human and murine macrophages. *Immunology* 1994a, **83**: 268-273

JOUAULT T, LEPAGE G. BERNIGAUD A, TRINEL PA, WIERUSZESKI JM, STRECKER G. POULAIN D. Relationship between degree of polymerisation of homopolymers of beta-1,2 linkedmannoaligosaccharides from *C. albicans* cell wall mannan and induction of TNF alpha production by murine macrophages. *Infect Immun* 1994b, sous presse

KANBE T, CUTLER J. Evidence for adhesin activity in the acid-stable moiety of the phosphomannoprotein cell wall complex of *Candida albicans*. *Infect Immun* 1994, **62**: 662-1668

KNOX KK, CARRIGAN DR. HHV-6 and CMV Pneumonitis in immunocompromised patients *Lancet* 1994 **343**: 1647

LI RK, CUTLER J. 1993. Chemical definition of an epitope/adhesin molecule on *Candida albicans*. *J Biol Chem* 1993 **268**: 18293-18299

LO S, KOTANI H, HU Ws. 1992. Mycoplasmas and AIDS. In S. Myint et A. Cann (Eds): *Molecular and Cell Biology of Opportunistic Infections in AIDS*, Chapman & Hall, Londres

LUSSO P, MALNATI MS, GARZINO-DEMO A, CROWLEY RW, LONG EO, GALLO RC. Infection of natural killer cells by human herpesvirus 6. *Nature* 1993: **362**, 458

LUSSO P, SECCHIERO P, CROWLEY RW, GARZINO-DEMP A, BERNEMAN ZN, GALLO RC. CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: Interference with human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91**: 3872-3876

MAZARS E, ODBERG-EERRAGUT C, DEI CAS E, KAYAGA K, SUZUKI M. Role of specific determinants in mannan of *Candida albicans* serotype A in adherence to buccal epithelial cells. *Infect Immun* 1992, **60**: 173-183

MIYAKAWA Y, KURIBAYASHU T, KAGAYA K, SUZUKI M. Role of specific determinants in mannan of *Candida albicans* serotype A in adherence to buccal epithelial cells. *Infect Immun* 1992, **60**: 173-183

ODDS FC. Pathogenesis of *Candida* infections. *J Am Acad Dermatol* 1994, **31**, 3 Pt 2, S2-S5

OKSENHENDLER E, CHARREAU I, TOURNERIE C, AZIHARY M, CARBON C, ABOULKER JP. *Toxoplasma gondii* infection in advanced HIV infection. *AIDS* 1994, **8**: 483-487

POL S, ROMANA C, RICHARD S, CARNOT F, DUMONT JL, BOUCHE H, PIALOUX G, STERN M, PAYS JF, BERTHELOT P. Enterocytozoon bienensii infection in Acquired Immunodeficiency Syndrome-related sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1992 **102**: 1778-1781

RALPHS NT, BOULNOIS GJ, ANDREW PW. Mycobacteria. In S. Myint et A. Cann (Eds): *Molecular and Cell Biology of Opportunistic Infections in AIDS*, Chapman & Hall, Londres 1992

RAVIGLIONE MC. Extrapulmonary pneumocystosis: the first 50 cases. *Rev Infect Dis* 1990 **12**: 1127-1138

RELKIN E, ARANDA CP, GARAY SM, SMITH R, BERKOWITZ KA, ROM WN. Pleural tuberculosis and HIV infection. *Chest*, 1994 **105**: 1338-1341

RICHARDSON EP. Progressive multifocal lenceocephalopathy 30 years later. *N Engl J Med* 1988 **318**: 315-316

SEPKOWITZ KA, BROWN AE, ARMSTRONG D. *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. *Arch Int Med* 1995, **155**: 1125-1128

SNIDER WD, SIMPSON DM, NIELSON S, GOLD JW, METROKA CE, POSNER JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1984, **14**: 403-418

- SOULEZ B, PALLUAULT F, CESBRON JY, DEI-CAS E, CAPRON A, CAMUS D. Introduction of *Pneumocystis carinii* in a colony of SCID mice. *J Protozool* 1991 **38**: 123S-125S
- SPITZER ED, SPITZER SG, FREUNDLICH LF, CASADEVALL A. Persistence of initial infection in recurrent *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Lancet* 1993, **341**: 8845, 595-596
- TRINEL PA, BORG VON-ZEPELIN M, LEPAGE G, JOUAULT T, MACKENZTE D, POULAIN D. Isolation and preliminary characterization of the *Candida albicans* 14 to 18-kDa antigen as a phospholipomannan containing fl(1-2) linked oligomannosides. *Infect Immun* 1993 **64**: 4398-4405
- WAKEFIELD AE. Detection of DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* in samples of ambient air. *J Euk Microbiol* 1994 **41**: S116
- WALZER PD. *Pneumocystis carinii* - New clinical spectrum ? *N Engl J Med* 1991, **324**: 263-265
- WISELKA MJ. A clinical overview of opportunistic infections in patients with ATDS. In S. Myint et A. Cann (Eds): *Molecular and Cell Biology of Opportunistic Infections in ATDS*, Chapman & Hall, Londres 1993