

Ministère de l'Éducation Nationale
Université de Bamako



République du Mali
Un Peuple- Un But- Une Foi



Année Universitaire 2006/2007

Thèse N° :.....

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2006 – 2007**

THESE

**EVALUATION DES MANIFESTATIONS
NEUROLOGIQUES AU COURS DU TRAITEMENT
ANTIRETROVIRAL AU CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DU POINT-G**

*Thèse présentée et soutenue publiquement le.....// 2007
devant la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie par*

M. Yansian KONE

Pour l'obtention de grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : *Pr. Ibrahim MAIGA*

Membres : *Dr. Seydou M COULIBALY*
Dr. Siona TRAORE

Directeur de thèse : *Dr. Soukalo DAO*

Dédicaces

Et

Remerciements

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A l'éternel Dieu notre père le tout puissant
qui nous aime tant.

Que grâces lui soient rendues **amen**

A mon père Albert KONE

Tu es le père dont les bénédictions n'ont jamais faillies. Papa idéal que tu sois, ce travail est celui d'un fils à ton image.

« On reconnaît l'arbre à ses fruits ».

A ma mère Bérédougou THERA

Ton amour à mon endroit n'a nullement été vain.

Tes vœux d'ardeur et tes prières infailibles sont la conséquence des jours d'aujourd'hui.

Précocement retirée à notre affection, puisse ton âme repose en paix très chère maman **amen.**

A mes frères et sœurs

Trouvez dans ce travail, mon exhortation à plus d'assiduité dans les bons actes quotidiens de la vie humaine, soyez partisans du grand effort car :

« Est fertile toute terre quand on est paysan de bon père ».

Puisse **l'éternel Dieu** nous préserver de la déchirure du tissu social **amen.**

A tous mes oncles particulièrement tonton **Para Yves**, tonton **Nitié Gaston**, tonton **Bouèmi** tous **KONE** et tous ceux qui ne sont pas ici cités et qui ont eu la charge de mon encadrement social.

Trouvez ici mon exhortation à jamais à plus de solidarité sans pareille car :

« L'union fait la force ».

Merci du soutien de tout genre à mon endroit

Puisse **l'éternel Dieu** octroyer à votre faveur, l'ensemble des composantes du bonheur **amen**.

A toutes mes tantes en parti tanti **Véronique** pour qui le bienfait n'est jamais perdu, **Bossa Bénédicte, Florence, Assitan, Elisabeth** toutes **KONE, Lucie Diarra, Déborah Diarra** et toutes les autres.

Vous m'avez encouragé et soutenu en tout temps et en tout lieu.

Puisse **l'éternel Dieu** vous accordez longue vie **amen**.

A ma tante Salimata THERA, je vous suis particulièrement reconnaissant

A mes cousins et cousines en parti **Losso Jean Calvin** et **Lopo Bonaventure Sanou** et **Rachel Mounkoro** et tous ceux dont les noms ne sont pas ici mentionnés

Remerciements

Mes remerciements vont :

A notre maître de stage docteur **Soukalo DAO**

Votre rigueur scientifique a contribué à l'amélioration de ce travail

« C'est à l'œuvre du travail qu'on connaît la valeur de l'artisan ».

A notre maître de stage docteur Daouda K MINTA, vos encouragements ont contribué à l'amélioration de ce travail.

A l'ensemble des chargés de cours à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie (FMPOS) étendus au reste **du personnel** de la FMPOS.

Au docteur Danaya Koné : Beni sois tu au nom du père, du fils et du saint esprit *Amen*.

A mes aînés du SMIT en parti Damissa Coulibaly, Issa Konaté, Mountaga Diallo et tous ceux dont les noms ne sont pas ici mentionnés.

Aux infirmiers du SMIT dont le major

Aux agents de surface du SMIT

A l'ensemble du personnel du service de neurologie

A mes condisciples du SMIT « Les sidéologues ».

Brehima Sall Ba, Zoumana Koti, Cheick Diouf, Carine Koundé, Noé Daniel Akoundé, Bourama Robert Diarra, Adama Malé, Napouzanka, Patrick, Tidiane, Mohamed, Dicko, Zacharia, Rachida Souley, Tidiani, Drissa Coulibaly et Bougoudogo Géraldine, Pierre, Hilaire, Massahoudou, Alou, Youssouf Togola, Ibrahim Dolo, Oumar N'Daou, Sériba.

Merci pour les moments collégiaux et de partage.

Vous êtes coauteurs de ce travail.

Du courage pour la thèse et bonne chance pour votre carrière professionnelle.

A tous nos cadets du SMIT:

Bon courage pour vos examens !

Aux familles COULIBALY de Moctar et de Modibo du village du point G

Merci de m'avoir accueilli chez vous. Ce travail est aussi la conséquence de vos encouragements et de votre soutien moral

Je vous en suis reconnaissant.

A la famille TIENOU de Tominian:

Merci en tout temps et en tout lieu.

A Mamadou CISSOUMA

Merci pour votre soutien de tout genre ; que Dieu le père vous accorde sa miséricorde à perpétuité **amen.**

A Jean de Dieu DEMBELE : Que le seigneur vous fasse demeurer

« **Jean le sauveur** » **amen.**

A l'abbé Alexis DEMBELE

A l'abbé Jo DEMBELE

A la famille Dackouo de Moribabougou

A la communauté catholique du point «G»

A La coordination des internes du CHU du point «G»

A l'état major ALLURE de la FMPOS

A l'association PARISI de la FMPOS

Au personnel du CSCOM de Moribabougou

Aux amis : Sérrou N Dolo, Florent Dackouo, Florent Diarra, Jean Aimé Zongo, Marie Togo, Corneille Diarra, David Koné, Bruno Dackouo, Jean Bosco Diarra, Ives Dembélé, Théophile Traoré et tous ceux dont les noms ne sont pas ici mentionnés, Yansian Charles KONE dit:

Bénis soyez vous tous au non du père, du fils et du saint esprit ainsi soit – il.

Hommages
aux
membres de jury

Hommages aux membres de jury

A notre maître et président du jury

Professeur Ibrahim MAIGA

- Maître de conférence agrégé en bactériologie - virologie
- Chef de service du laboratoire de biologie médicale et d'hygiène hospitalière du centre hospitalier universitaire du point «G»
- Responsable de l'enseignement de bactériologie à la FMPOS

Chère maître,

Nous avons été touché par votre accueil et par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples et importantes occupations

Votre enseignement de qualité, votre rigueur scientifique et votre simplicité font de vous un maître admiré de tous

Veillez recevoir cher maître, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge

Docteur Seydou M COULIBALY

- Pharmacien praticien au centre hospitalier universitaire du point «G»
- Chargé de radio pharmacie au centre hospitalier universitaire du point «G»
- Chargé de cours de pharmacie à l'INFSS

Cher maître

Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail

Vos qualités humaines et scientifiques ont suscité en nous une grande admiration depuis les premiers échanges scientifiques en matière de médicaments

Soyez rassuré, cher maître, de notre profond respect et de nos sincères considérations.

A notre maître et juge

Docteur Siona TRAORE

- **Spécialiste en neurophysiologie**
- **Praticien au centre hospitalier universitaire du point « G »**

Cher maître

C'était un plaisir pour nous d'avoir eu des moments d'entretiens, de partages avec vous pour ce travail.

Vous êtes restés disponibles, les bras ouverts pour nous et cela malgré vos multiples occupations.

Homme modeste, très simple, aimant le travail ordonné trouvez ici cher maître nos sincères remerciements.

A notre maître et directeur de thèse

- **Professeur Soukalo Dao**

- Maître de conférence en maladies infectieuses et tropicales au CHU du point G
- Investigateur clinique au centre de recherche et de formation sur le VIH et la tuberculose: CEREF0 /FMPOS -NIAD.

Cher maître

Vous nous avez accueilli au service comme des jeunes frères. Vous êtes restés un berger pour nous.

Votre rigueur scientifique, votre passion du travail bien fait, votre assiduité dans le travail et surtout votre abnégation font de vous un maître exemplaire.

Votre enseignement remarquable de qualité, votre esprit de justice, de paix et de vérité font de vous un maître de référence.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre admiration, de notre respect et de notre plus profonde gratitude

Sommaire	Pages
Introduction.....	1
Objectifs.....	3
I Généralités.....	4
1 Epidémiologie.....	5
1.1 Situation épidémiologique actuelle.....	5
1.2 Principaux modes de transmission du VIH.....	8
2 Le VIH.....	9
2.1 Historique.....	9
2.2 Classification des Retroviridæ	10
2.3 Structure du VIH.....	11
2.4 Réservoir du virus.....	12
2.5 Physiopathologie.....	13
2.5.1 Cycle réplicatif du VIH.....	13
2.5.2 Mécanisme du déficit immunitaire.....	16
2.5.3 Mécanisme des troubles immunologiques.....	16
2.5.4 Conséquences des perturbations immunitaires.....	17
3 Aspects cliniques de l'infection à VIH.....	18
3.1 Histoire naturelle de l'infection à VIH.....	18
3.1.1 Primo infection.....	18
3.1.2 Infection chronique asymptomatique.....	18
3.1.3 SIDA déclaré.....	19
3.2 Manifestations neurologiques.....	20
3.2.1 Manifestations neurologiques liées aux infections opportunistes.....	20
3.2.1.1 Manifestations neurologiques liées aux lésions cérébrales focalisées.....	20
3.2.1.2 Manifestations neurologiques liées aux lésions cérébrales non focalisées.....	24
3.2.1.3 Les méningites.....	25
3.2.2 Manifestations neurologiques liées au VIH.....	26
3.2.2.1 Manifestations neurologiques centrales.....	26

3.2.2.2 Manifestations neurologiques périphériques.....	27
4 Prophylaxie des infections opportunistes.....	34
4.1 Prophylaxie primaire et secondaire.....	34
4.2 Arrêt et reprise des prophylaxies sous traitement antirétroviral.....	35
5 Diagnostic de présomption de l'infection à VIH.....	35
6 Aspects thérapeutiques.....	36
6.1 La prévention.....	36
6.2 Le traitement antirétroviral.....	37
6.2.1 Définition.....	37
6.2.2 Historique.....	37
6.2.3 Objectifs	37
6.2.4 Moyens.....	38
6.2.5 Début du traitement antirétroviral.....	40
6.2.5.1 Les indications pour la mise en route du traitement.....	40
6.2.5.2 Synthèse des recommandations pour la mise en route du traitement.....	42
6.2.5.3 Schéma de première intention.....	42
6.2.5.4 Cas particuliers.....	43
6.2.5.4.1 Tuberculose associée au VIH.....	43
6.2.5.4.2 Cas du VIH2.....	44
6.2.5.4.3 Cas des patients ayant déjà reçu un traitement ARV (non naïf)...	44
6.2.5.5 Schéma de deuxième intention.....	45
6.2.6 Suivi des patients sous du traitement.....	46
6.2.7 Effets indésirables du traitement antirétroviral.....	47
6.2.8 Effets indésirables neurologiques du traitement antirétroviral..	48
6.2.8.1 Physiopathologie.....	48
6.2.8.2 Etiologies.....	48
6.2.8.3 Les neuropathies iatrogènes.....	48
6.2.8.4 La conduite à tenir devant les neuropathies.....	49
II Méthodologie.....	51
1 Cadre et lieu d'étude.....	51
2 Type et période d'étude.....	55

3 Population d'étude.....	55
4 Echantillonnage.....	55
5 Matériel d'étude.....	55
6 Critères d'éligibilité.....	56
7 Collecte, analyse et traitement des données.....	56
8 Variables de mesures.....	57
9 Aspects éthiques.....	58
III Les résultats.....	59
IV Discussion.....	72
V Conclusion et recommandations.....	78
VI Références bibliographiques.....	81
VII Annexes	88

ABREVIATIONS

AIDS:	Acquired immune deficiency syndrom
ARN:	Acide ribonucléique
ARV:	Antirétroviraux
CD:	Classe de différenciation
CHU:	Centre hospitalier universitaire
CMV:	Cytomégalovirus
Env.:	Enveloppe
FMPOS:	Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie
Gag:	Groupe antigène
Gp:	Glycoprotéine
HTLV3:	human T lymphotropic virus
LAV:	Leukaemia adenoma virus
OMS:	Organisation mondiale de la santé
PVVIH:	Personne vivant avec le VIH
SIDA:	Syndrome de l'immuno déficience acquise
SMIT:	Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
USA:	United States of America
VIH:	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Introduction:

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une rétrovirose due au VIH1 et VIH2 infectant l'homme et responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) qui est la complication tardive et la plus grave de l'infection par le VIH (5,37).

Le SIDA est une pandémie et constitue ainsi un problème majeur de santé publique (37).

A l'échelle mondiale, le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ainsi que celui de nouveaux cas d'infection et de décès dus au VIH continuent à s'accroître (40).

Dans le monde en 2006 on estimait à 39,5 millions de PVVIH dont 4,3 millions de nouveaux cas, 2,9 millions en sont décédées (39,40).

L'Afrique sub-saharienne supporte toujours la plus grande partie du fardeau de l'épidémie mondiale. Deux tiers soit 63% de tous les adultes et enfants vivant avec le VIH s'y trouvent et l'épicentre de l'épidémie se trouve en Afrique australe où 34% de tous les décès attribués au SIDA se sont produits et 72% des décès ont eu lieu en Afrique sub-saharienne soit 2,1 millions sur un total mondial de 2,9 millions (39).

Au Mali, la prévalence de l'infection à VIH était de 1,7% en 2001 (36) contre 1,3% en 2006 (17) mais semble s'accroître (39,40).

Le SIDA correspond à une déplétion profonde de l'immunité cellulaire, stade auquel apparaissent les manifestations opportunistes tumorales et infectieuses qui l'inaugurent (5, 38,46). Ces manifestations peuvent toucher tous les systèmes de l'organisme particulièrement le système nerveux pour lequel nous énumérons la toxoplasmose cérébrale, la méningite à cryptocoque, les encéphalites et méningo encéphalites, la leuco encéphalite multifocale progressive, le lymphome cérébral. Il existe aussi des manifestations neurologiques périphériques liées au neurotropisme du VIH lui-même, au cytomégalovirus et au virus zoster (virus varicelle zona) (5).

C'est à ce stade d'infections opportunistes que s'instaure le traitement antirétroviral dont les effets secondaires intéressent tous les systèmes de l'organisme particulièrement le système nerveux. (5, 6,20)

Ainsi en Amérique au Canada une étude transversale a trouvé une prévalence de 8% de manifestations neurologiques liées au traitement antirétroviral. Ces dernières comprenaient la polyradiculonévrite, la mononévrite, la polynévrite (18). Leurs manifestations cliniques étaient faites de sensations de fourmillements ou d'engourdissements, une impression de marche sur les cailloux, une sensation franchement douloureuse et fulgurante (20).

Au Mali aucune étude n'a porté spécifiquement sur les manifestations neurologiques au cours du traitement antirétroviral, d'où l'intérêt de ce travail dont les objectifs sont les suivants:

Objectifs

Objectif général

Déterminer la fréquence des manifestations neurologiques chez les patients sous traitement ARV.

Objectifs spécifiques :

Déterminer les différents troubles neurologiques selon les protocoles thérapeutiques utilisés

Déterminer le niveau de CD4 auquel apparaissent ces troubles

Déterminer l'évolution des troubles neurologiques sous traitement symptomatique

Généralités

I GENERALITES

1 Epidémiologie

1.1 Situation épidémiologique actuelle

L'infection à VIH a commencé à diffuser à la fin des années 1980, d'une part dans la population masculine homosexuelle et bisexuelle de certaines zones urbaines d'Amérique, d'Australie et d'Europe occidentale et d'autre part chez les hommes et les femmes à partenaires sexuels multiples de certaines régions des caraïbes et d'Afrique centrale et orientale. Ensuite la propagation s'est faite parmi les usagers de drogues intraveineuses et leurs partenaires (37).

En fin 1999, le VIH était présent dans tous les pays du monde à des degrés divers (37, 39,40).

On distingue deux types de virus : le VIH1 et le VIH2.

Le premier étant le plus répandu, le second se rencontrant surtout en Afrique occidentale (37).

En fin 2005 les estimations de l'ONU SIDA/OMS faisaient état de 38,6 millions de PVVIH. Le nombre de nouveaux cas d'infection à VIH dans la même année étaient 4,1 millions dont plus de 700 000 enfants de moins de 15 ans et le nombre de décès dus au SIDA s'élevait à 2,8 millions dont 570 000 enfants de moins de 15 ans(16).

Au total en fin 2006 on estime au maximum à 41 millions le nombre de personnes infectées au niveau mondial dont 25 millions en Afrique subsaharienne.

L'expansion est sévère en Afrique et en Asie du Sud-est (37, 39,40).

En France on estime à environ 130 000 le nombre de PVVIH. Le nombre de nouvelles contaminations serait de 4000 à 5000 par an depuis 2003 (40).

L'Afrique subsaharienne était depuis en fin 2002 la région du monde la plus touchée par le VIH et le SIDA avec 29,4 millions de personnes infectées soit 70% du taux mondial d'infections pour une population qui compte à peine 10% du taux mondial d'habitants (40).

La prédominance de la contamination est féminine constituant 58% des porteurs et le mode de transmission hétérosexuelle a été retrouvé le plus fréquent. Seulement 10% des cas étaient dus à des transfusions sanguines et/ou à l'usage de matériels non stériles (37,45).

Au Mali, le premier cas de SIDA a été observé en 1985. En 2000 on estimait à plus de 100 000 le nombre de personnes porteuses du VIH et du SIDA et le nombre de cas réels notifiés en 2001 à l'OMS étaient de 6639 (16).

La contamination par voie sexuelle a été de loin le mode prédominant à 90%. La prévalence du VIH pour l'ensemble du Mali en 2001 était de 1,7% avec des variations non négligeables par région : Bamako 2,5%, Ségou 2%, Kayes 1,9%, Koulikoro 1,9% (16,37).

Les estimations de l'enquête démographique de santé (EDS) en sa quatrième édition, en 2006, font état d'une prévalence de 1,3% (19).

Tableau I Récapitulatif de l'épidémie de VIH/SIDA dans le monde, décembre 2006 selon ONU/SIDA/OMS (39)

Nombre de personnes vivant avec le VIH/SIDA en 2006

Total :	39,5 millions (34,1- 47,1millions)
Adultes :	37,2 millions (32,1- 44,5 millions)
Femmes :	17,7 millions (15,1 – 20,9 millions)
Enfants, moins de 15 ans :	2,3 millions (1,7 – 3,5 millions)

Nouvelles infections à VIH en 2006

Total :	4,3 millions (36.7- 45.3 millions)
Adultes :	3,8millions (3,2 - 5,7 millions)
Enfants, moins de 15 ans :	530 000millions (410 000-660 000)

Décès dus au SIDA en 2006

Total :	2,9 millions (2,5 - 3,5 millions)
Adultes :	2,6 millions (2,2 - 3,0 millions)
Enfants, moins de 15 ans :	380 000 (290 000 – 500 000)

Le tableau ci-dessus explique la situation épidémique actuelle sur la base des meilleures informations disponibles

1.2 Modes de transmission du VIH (33, 37, 46)

Les liquides contaminants sont essentiellement les sécrétions sexuelles ou biologiques contenant du sang, du lait....

Ainsi on distingue aujourd'hui trois principales voies de contamination: sexuelle, sanguine et maternofoetale.

1.2.1 Transmission par voie sexuelle

Elle constitue le mode de transmission le plus fréquent dans le monde. Elle se fait par contact direct avec les muqueuses: buccale, génitale, ou rectale. Chez les homosexuels ou bisexuels masculins la voie ano-génitale comporte un risque majeur de contamination.

1.2.2 Transmission par voie sanguine.

Elle concerne trois groupes de population:

- Les usagers de drogues par voie injectable.
- Les hémophiles et transfusés.

Les contaminations professionnelles (cas du personnel soignant) n'ont été documentées que dans les cas d'exposition à du sang ou de liquide contenant de façon visible le sang.

Le risque de transmission est plus élevé avec une aiguille creuse de gros calibre contenant du sang et lorsque le patient est à un stade avancé de SIDA.

1.2.3 Transmission verticale

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse: pendant la grossesse à travers le placenta, au cours de l'accouchement et à travers le lait maternel.

Particularité en Afrique et au Mali: ce sont les pratiques traditionnelles comme le tatouage, la scarification, l'excision, la circoncision.

2 Le virus de l'immunodéficience humaine (16, 37, 42, 45,46)

2.1 Historique

En 1980 M. Cottlieb, à Los Angeles, a diagnostiqué une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (*ex carinii*) chez un sujet jeune masculin qui présentait en même temps un effondrement d'une sous population lymphocytaire T4.

En quelques semaines, outre Los Angeles, à New York d'autres cas de pneumocystoses souvent associés à la maladie de Kaposi vont être répertoriés chez des hommes jeunes homosexuels. Par la suite d'autres cas de SIDA vont être observés aux Etats-Unis d'Amérique chez les polytransfusés, des héroïnomanes et particulièrement dans la population haïtienne ont permis d'avancer l'hypothèse d'un agent infectieux

transmissible par le sang et les relations sexuelles présentant une épidémiologie comparable à celle de l'hépatite B.

C'est ainsi qu'en 1983 une équipe de l'institut Pasteur dirigée par le professeur Montagnier, pour la première fois, a isolé le virus du SIDA: VIH1 à partir des cellules d'un ganglion prélevées chez un homosexuel de retour des USA et présentant en amont du SIDA des lymphadénopathies. Il s'agit d'un nouveau virus qui sera baptisé LAV (Lymphadenopathie associated virus).

En 1984, l'équipe du professeur Gallo, aux Etats-Unis d'Amérique, isole à son tour le virus du SIDA qu'elle va appeler HTLV3 (Human T lymphotropic virus).

L'équipe du professeur Lévy à San Francisco, de son côté isole également le virus du SIDA en 1986 qu'elle baptise ARV (AIDS related virus).

La situation dévient rapidement confuse dans la littérature et le virus est sujet des trois appellations : tantôt LAV tantôt HTLV3 tantôt ARV.

Le comité de nomenclature internationale des virus va finalement attribuer le nom de VIH1 au virus du SIDA.

Plus tard en 1986, le professeur Luc Montagnier isola chez deux malades portugais ayant séjourné en Afrique et présentant un SIDA, un virus apparenté au VIH1 mais différent au niveau de ses protéines de surface qui a été appelé le VIH2.

2.2 Classification des *Retroviridae* (10,46)

Le VIH appartient à la famille des *Retroviridae*. Ces derniers sont très largement répandus parmi les diverses espèces animales. Ils sont essentiellement définis par leur mode de réplication. Ces virus possèdent un ARN de haut poids moléculaire transcrit en ADN dit proviral grâce à une enzyme contenu dans le virion et caractéristique de cette famille : la transcriptase inverse.

Actuellement la famille des *Retroviridae* est divisée en deux (2) sous-familles selon les critères phylogénétiques et de pathogénie

- **Les Spumavirinae** qui regroupent les *Spumavirus* :

Ils sont moins bien caractérisés et ont été isolés dans des cellules en culture d'un grand nombre d'espèces de mammifères. Ils ne sont associés à aucune maladie connue.

- **Les Orthoretrovirinae** qui regroupent les *Alpharetrovirus*, les *Betaretrovirus*, les *Deltaretrovirus*, les *Gammaretrovirus*, les *Epsilon-retrovirus* (sont les plus anciennement connus et les plus répandus. Ils sont associés à des tumeurs et à des leucémies : les HTLV1 et HTLV2, identifiés chez l'homme en 1980, appartiennent à ce sous groupe) et les *Lentivirus* qui sont impliqués dans les maladies non tumorales et sont cytopathogènes en culture : les VIH, agents responsables du SIDA, appartiennent à ce sous-groupe. Deux (2) types de VIH ont été découverts à ce jour : le VIH1 et le VIH2.

2.3 Structure du VIH (10,15)

Le VIH appartient à la famille des lentivirus. Comme tout lentivirus, le VIH est un virus à ARN simple brin positif. L'ADN polymérase ARN-dépendante, ou transcriptase inverse empaquetée dans le nucléoïde du virion, est responsable de la réplication du génome de l'ARN simple brin en un ADN intermédiaire double brin, qui à son tour s'intègre dans le génome de la cellule hôte pour former le provirus. Les principales protéines de structure de la partie centrale du VIH-1 sont la protéine p24 de la capsid et la protéine p18 de la matrice, indiquées sur la figure ci-dessous. Une enveloppe comportant une double couche de lipides, qui entoure les structures protéiques de la partie centrale du virus, dérive de la membrane limitante externe de la cellule hôte quand le virus néoformé par réplication sort de la cellule hôte par bourgeonnement, en s'entourant d'un fragment de cette membrane. Les glycoprotéines d'enveloppe gp120 et gp41 criblent cette membrane virale externe ; elles sont codées par des gènes spécifiques du virus, et elles sont responsables de l'attachement du virus à la cellule, et sa pénétration dans celle-ci. [16]

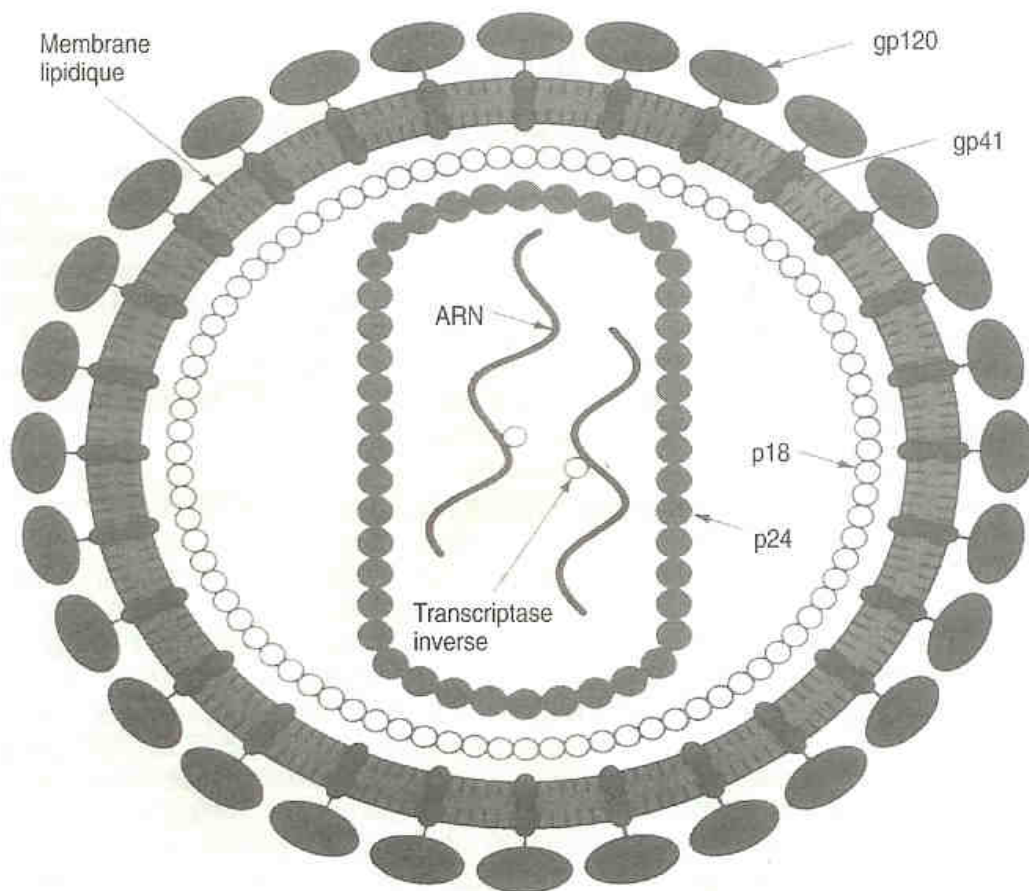


Figure 1: Structure du VIH (16)

2.4 Le réservoir du virus (37,46)

La multiplication virale est possible chez tous les mammifères mais le réservoir est strictement humain (patients symptomatiques et asymptomatiques).

Chez l'homme les cellules cibles du VIH sont de deux types: celles dans lesquelles il se réplique et celles dans lesquelles il est en état de quiescence.

- Celles dans lesquelles il se réplique sont les cellules qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs (CCR1, CCR3, CCR5, CCR2b, CXCR4), les lymphocytes CD4+, les monocytes et macrophages, les

cellules dendritiques, les cellules de Langherans et les cellules microgliales du cerveau.

- Celles dans lesquelles le VIH est en état de quiescence: ce sont les cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions.

2.5 Physiopathologie (16, 35, 45)

2.5.1 Cycle répliatif du VIH

Les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection au VIH, et surtout chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale. Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire: les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir cette protéine CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs) (voir "entrée du virus"). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte. Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétrotranscrit en ADNc double brin. Cet ADNc pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté. Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.

Le schéma ci-dessous résume ce cycle.

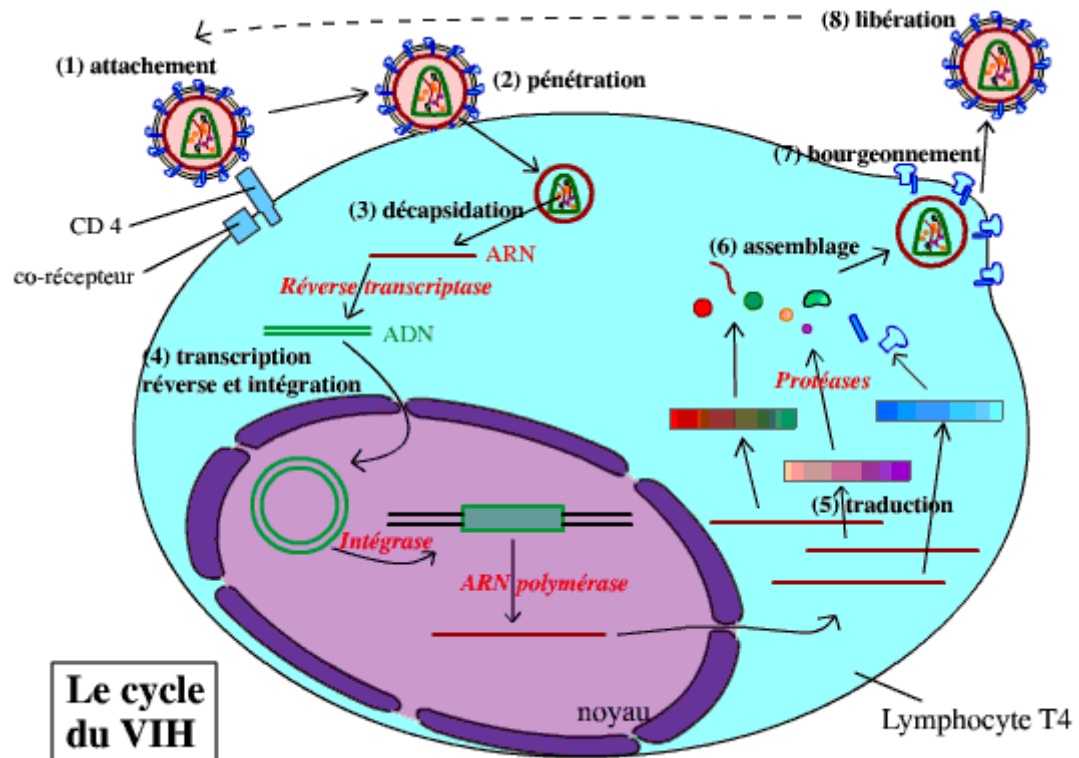


Figure 2: Cycle réplcatif du VIH (10,46)

Tableau II : Les étapes du cycle réplcatif du VIH (10,46)

Légende: Les étapes du cycle réplcatif du VIH	
<p>(1) attachement</p> <p>Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un co-récepteur).</p>	<p>(5) traduction</p> <p>Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.</p>
<p>(2) pénétration</p> <p>Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.</p>	<p>(6) assemblage</p> <p>Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associées pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.</p>
<p>(3) décapsidation</p> <p>Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.</p>	<p>(7) bourgeonnement</p> <p>Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).</p>
<p>(4) reverse transcription et intégration</p> <p>Grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.</p>	<p>(8) libération</p> <p>Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.</p>

2.5.2 Mécanisme du déficit immunitaire (16,45)

La première cellule est le lymphocyte T4+. Le virus va se fixer sur le récepteur CD4 puis infecter le lymphocyte. Avec le temps, on assiste à une diminution importante de lymphocyte T4+ alors qu'une minorité d'entre elles est infectée et exprime le virus. La déplétion lymphocytaire est probablement la conséquence de plusieurs phénomènes:

- L'apoptose et mort cellulaire programmée.
- L'effet cytotoxique du VIH avec pour certains isolats l'apparition de syncytia
- Un lymphocyte infecté recouvert de gp 120 peut provoquer la fixation, la fusion puis l'involution des lymphocytes non infectés.
- Des lymphocytes T8 cytotoxiques peuvent également éliminer les cellules T4 recouvertes de gp 120.

Les monocytes/macrophages sont également infectés par le VIH; ce qui est extrêmement important car le virus pourrait ainsi pénétrer dans le système nerveux central (SNC).

Le monocyte/macrophage est infecté via le CD4 mais aussi de façon indirecte des immunoglobulines antiVIH vont accrocher leur fragment Fc ou récepteur Fc présente à la surface de la cellule et provoquer ainsi un rapprochement virus/cellule puis une internalisation virale et une infection cellulaire.

Le monocyte infecté n'est pas lysé aussi rapidement que le lymphocyte T4 et jouerait donc un rôle de réservoir du VIH.

D'autres cellules peuvent être infectées telles les cellules de Langherans de la peau, de Kuppfer du foie, de la microglie du SNC. Les neurones ne sont pas des cellules cibles du VIH et les dysfonctionnements enregistrés au niveau du SNC sont la conséquence de l'entrée de macrophages infectés dans le SNC avec atteinte de la cellule neuronale via la gp 120 et/ou les cytokines.

2.5.3 Mécanisme des troubles immunologiques (16,45)

Dès la primo-infection, le virus se réplique activement, et dans l'organisme s'établit précocement des réservoirs viraux qui échappent à la reconnaissance du système immunitaire.

Le VIH induit chez l'hôte récepteur des réponses immunes spécifiques qui contrôlent seulement partiellement l'infection. L'extrême variabilité du virus chez un même individu impose au système immunitaire une réadaptation constante de la réponse immune qui diminue cependant avec l'évolution de l'infection. Cette variabilité virale réduit en outre de façon majeure les possibilités d'immuno- intervention et de vaccination.

Ces réponses immunitaires sont :

- **Humorales** : avec la production d'anticorps dirigés contre toutes les protéines du VIH. Ils sont détectés par ELISA et Western- Blot. Ils sont la preuve de l'infection VIH.
- **Cellulaires** : Elles sont médiées par les lymphocytes T CD4+ et par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (CTL) qui représentent l'un des mécanismes principaux de lutte antivirale (15).

2.5.4 Conséquence des perturbations immunitaires (16,45)

L'activation chronique du système immunitaire sans être capable de contrôler durablement l'infection, favorise la réplication du VIH. Celui-ci échappe progressivement aux défenses qui lui sont présentées et augmente progressivement sa charge virale suivant son action immunosuppressive jusqu'au SIDA et à la mort.

3 Les aspects cliniques de l'infection à VIH (16,23, 24, 33,37)

3.1 Histoire naturelle de la maladie

Le terme histoire naturelle désigne l'ordre habituel prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection VIH. Grâce aux nombreuses études de cohorte mises en place dès le début de l'épidémie, cette histoire naturelle est aujourd'hui bien connue. L'évolution de la maladie a connu de nombreuses modifications du fait de l'introduction de plus en plus précoce des traitements ARV efficaces capables d'influencer le cours de l'infection.

3.1.1 La primo infection

Elle survient 2 à 6 semaines après la contamination et se manifeste par un syndrome pseudo grippal avec : fièvre, malaise, céphalées, diarrhées, lymphadénopathies, arthralgies, éruptions cutanées, et par fois un syndrome méningé. Ces signes durent 1 à 2 semaines et régressent spontanément. A ce stade le patient est déjà contagieux et peut transmettre la maladie. Le diagnostic positif de la primo infection se fait par examen biologique.

3.1.2 L'infection asymptomatique avec sérologie positive

Elle dure en moyenne 10 ans et représente l'intervalle entre la primo infection et l'apparition des symptômes (60% des sujets infectés, à cette phase, développeront un véritable SIDA).

3.1.3 Le SIDA déclaré (phase symptomatique)

On distingue 3 groupes de symptômes :

- la lymphadénopathie généralisée persistante avec apparition d'adénopathie progressive et durable, indolore d'au moins 1cm de diamètre de siège ganglionnaire, d'évolution supérieure à 3 mois
 - les manifestations cutanéomuqueuses d'origine virales ou fongiques (zona, candidoses, herpès).
- les cancers (sarcomes...) et autres infections opportunistes (parasitaires, bactériennes, virales et mycosiques) témoin de l'immunodépression.

Cette dernière phase laisse à décrire:

- **Les atteintes pulmonaires:** elles sont de loin les plus fréquentes pouvant être infectieuses opportunistes telles que la tuberculose, la pneumocystose, la toxoplasmose, celles dues aux champignons; infectieuses bactériennes telles que la pneumonie à *Streptococcus pneumoniae*, aux bacilles à Gram négatif (BGN) à *Haemophilus influenzae*, des localisations pulmonaires de la maladie de Kaposi.

- **Les atteintes digestives:** la cavité buccale au cours de l'infection à VIH doit faire l'objet d'une surveillance attentive; siège de gingivites, de parodontopathies, de candidoses buccales et oesophagiennes, des oesophagites à *CMV* et à *Herpès simplex virus (HSV)* ou de leucoplasie chevelue du bord de la langue, des diarrhées chroniques bactériennes (salmonelles), parasitaires (*Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*).

- **Les atteintes cutanéomuqueuses:** multiples, elles sont peu spécifiques mais parfois à l'origine de la découverte de l'infection à VIH: il s'agit de la dermite séborrhéique, du prurit diffus, de la syphilis, de la maladie de Nicolas et Favre (lymphogranulomatose vénérienne), de l'angiomasose bacillaire et surtout de la maladie de Kaposi.

- **Les atteintes oculaires:** c'est surtout la rétinite à *CMV*, rarement à toxoplasme, exceptionnellement à *Candida*, à tréponème, à mycobactéries et à *Pneumocystis*.

C'est aussi les uvéites à *CMV* chez les patients ayant des antécédents de rétinites à *CMV*, la nécrose rétinienne aigue à virus varicelle zona.

- **Les atteintes hématologiques:** il s'agit des cytopénies liées à l'état d'avancement de la maladie, la thrombopénie liée fréquemment au VIH, de plus on observe des lymphomes non hodgkiniens au stade précoce de l'infection caractérisés par leur localisations extra pulmonaires fréquentes, leur aspect histologique de haute malignité et par leur pronostic péjoratif.
- **Les fièvres persistantes:** fréquentes au stade SIDA en particulier, leur étiologie dépend du degré de l'immunodépression; ce sont les mycobactéries atypiques, *Mycobacterium tuberculosis*, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, les néoplasies et l'endocardite chez le toxicomane actif.

3.2 Les manifestations neurologiques (2, 8, 16, 23,31, 33)

Liées aux infections opportunistes, aux atteintes tumorales ou au neurotropisme du VIH, elles réalisent souvent des formes intriquées.

3.2.1 Les manifestations neurologiques liées aux infections opportunistes.

Elles s'intriquent aux atteintes tumorales.

3.2.1.1 Les lésions cérébrales focalisées.

- **La toxoplasmose cérébrale.**

Elle reste l'étiologie la plus fréquente en ce qui concerne les lésions intracérébrales bien qu'elle tende à diminuer grâce à l'application des schémas de chimioprophylaxie.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une réactivation d'une infection ancienne et en rapport avec le degré de l'immunodépression.

Le mode d'apparition des symptômes cliniques est souvent subaigu, s'étalent sur une période allant de plusieurs jours à quelques semaines.

L'aspect clinique est celui d'une encéphalite avec une modification du comportement, des céphalées et, pour au moins la moitié des patients, des manifestations de localisations neurologiques avec hémiparésie, crises

convulsives, ataxies. Moins de 50% des patients sont fébriles. Rarement il s'agit de manifestations correspondant à une encéphalite diffuse.

Les tests sérologiques sont peu d'utilité. Le scanner cérébral, en montrant une image en cible constituée d'un centre nécrotique hypodense entourée d'une hyperdensité prenant le contraste, est nécessaire pour affirmer le diagnostic positif et la biopsie stéréotaxique dont l'histologie révèle la présence de trophozoïtes ou de kystes de toxoplasmes apporte le diagnostic de certitude.

Un traitement présomptif est l'attitude la plus adoptée dans notre contexte. Les images ci-dessous représentent des images scannographiques de la toxoplasmose cérébrale

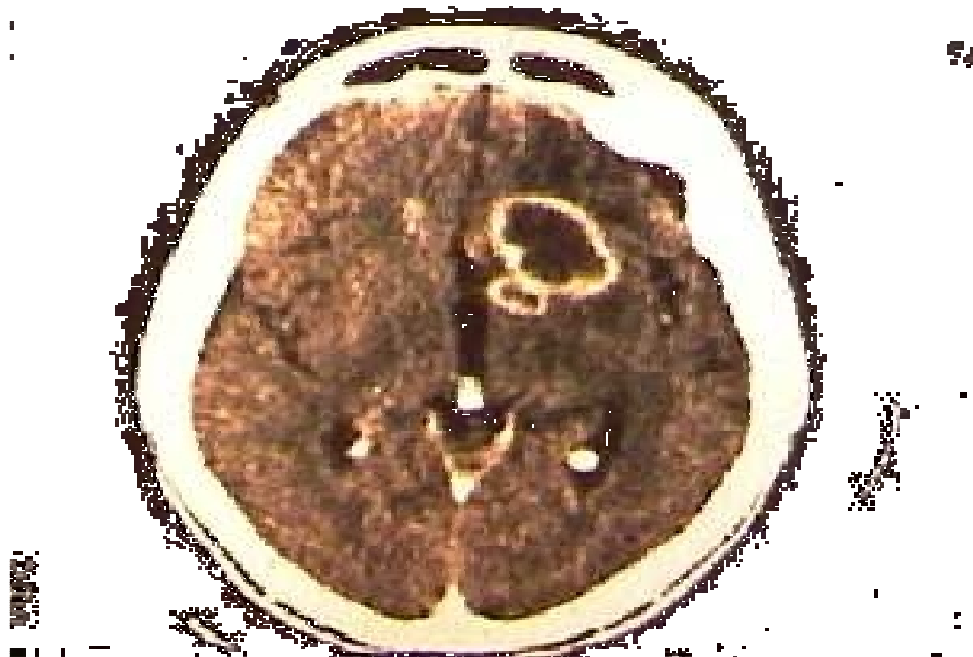


Figure 4 : Image scannographique d'abcès cérébral de la toxoplasmose (16)

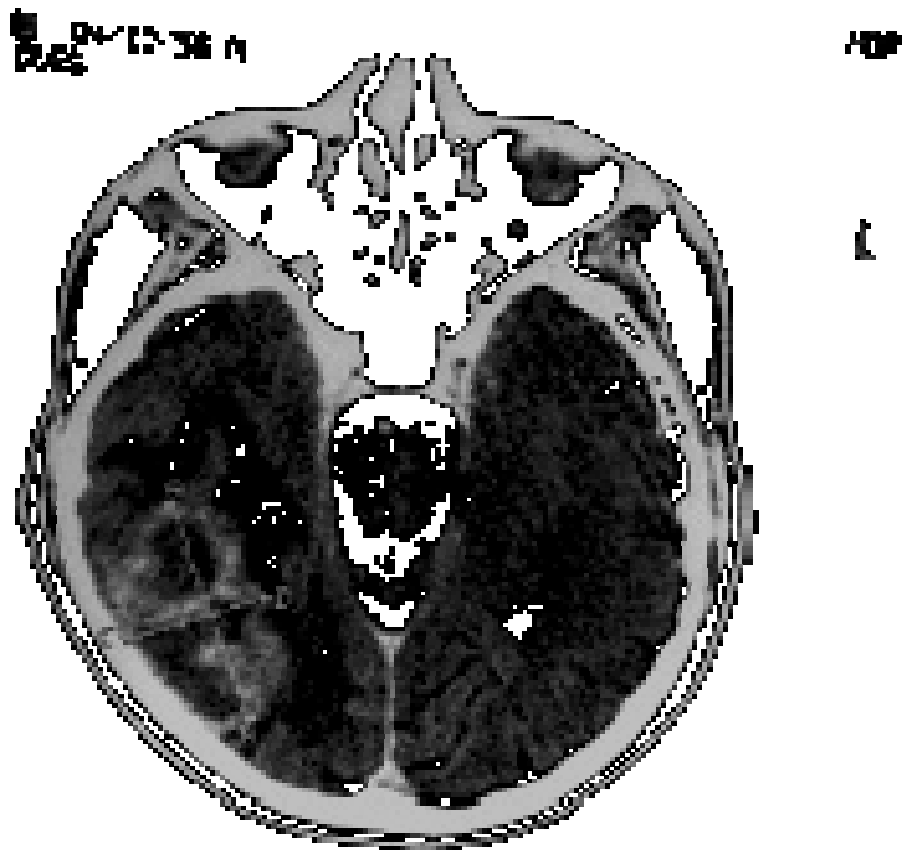


Figure 5 : Image scannographique d'abcès cérébral de la toxoplasmose (16)

• **Le lymphome cérébral primitif**

Dans la majorité de cas, il n'a pas de localisation viscérale. Il survient dans un contexte de déficit immunitaire avancé (moins de 100 CD4/mm³).

Les signes de localisation neurologique apparaissent souvent dans une seconde phase après que soient apparus les signes plus insidieux tels que céphalées, perte de mémoire, confusion et altération de la conscience.

La présence du génome du virus d'Epstein Barr dans le liquide céphalo rachidien (LCR) est un signe dont la sensibilité et la spécificité sont supérieures à 90% (22).

• **La leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP).**

La LEMP est une maladie démyélinisante de la substance blanche due à un papovavirus, le virus JC. Elle survient chez 2 à 4% des personnes atteintes du SDA (22).

Les manifestations sont celles d'une encéphalite subaiguë avec altération des fonctions supérieures, aphasie, troubles visuels d'origine corticale, troubles moteurs et difficultés à la marche, hémiparésie et troubles cérébelleux.

L'image histologique est indispensable pour confirmer le diagnostic, révélant des cellules balonnisées de l'oligodendrogliose contenant de multiples inclusions nucléaires.

La recherche du génome du virus JC par PCR dans le LCR peut se substituer avantageusement à ces techniques invasives.

La sensibilité et la spécificité de cet examen seraient supérieures à 90%.

L'évolution clinique de la maladie se fait en règle vers l'aggravation progressive avec parfois, cependant, des évolutions paradoxales, plus prolongées, fluctuantes voire des rémissions spontanées plus ou moins complètes.

• **Les autres causes de lésions cérébrales focalisées**

Elles ont pu être décrites de manière plus exceptionnelle. Il en est ainsi de l'abcès tuberculeux, de vascularites focalisées due au virus herpès zoster (15,22).

Le diagnostic en est réalisé indirectement en identifiant le germe en cause dans un autre organe ou en réalisant une biopsie cérébrale.

3.2.1.2 Les lésions cérébrales non focalisées.

- L'encéphalopathie à *CMV* peut réaliser des encéphalites diffuses, des encéphalites nécrosantes localisées, des ventriculites, des vascularites ou des méningoradiculomyélites.

Elle survient le plus souvent à un degré de déficit immunitaire profond ($CD4 < 10/mm^3$) et dans un contexte d'atteintes multiviscérales, surtout rétiniennes mais aussi pulmonaires, digestives ou médullo-corticales et se présente le plus souvent par une altération progressive des fonctions supérieures.

L'image radiologique la plus caractéristique réalise une prise de contraste méningée périventriculaire et une hydrocéphalie.

La présence de *CMV* dans le LCR en culture, mais surtout par amplification du gène viral, est actuellement le meilleur moyen de diagnostic avec une sensibilité qui semble supérieure à 95%, surtout s'il existe une atteinte méningoradiculaire.

- La syphilis doit être constamment gardée en mémoire devant l'exploration des manifestations neurologiques chez une personne infectée par le VIH car une syphilis neurologique peut mimer l'ensemble des manifestations neurologiques que l'on peut rencontrer au cours de l'évolution du SIDA.

Ces atteintes peuvent aller de la méningite chronique à l'encéphalite nécrosante en passant par les atteintes des paires crâniennes ou des neuropathies périphériques, une démence, des manifestations cérébro-vasculaires ou une myélopathie.

L'examen du LCR montre une hypercellularité non spécifique et une positivité du VDRL de sensibilité faible, positive dans 30 à 70%.

Un traitement d'épreuve doit être institué en cas de doute.

- Les autres causes d'atteintes encéphaliques sont rares : ce sont entre autres les encéphalites zostériennes, herpétiques, l'histoplasmosse et les encéphalopathies d'origine toxique, métaboliques ou encore liées à des vascularites disséminées.

3.2.1.3 Les méningites.

- La cryptococcose est l'atteinte méningée la plus fréquente et, selon les régions du monde, elle peut atteindre jusqu'à 10% des personnes souffrant de SIDA. Elle survient dans un contexte de déficit immunitaire avancé ($CD4 < 50/mm^3$)

Du fait de l'absence de réaction inflammatoire à ce germe, les manifestations sont souvent modestes. Plus de 80% des patients ne se plaignent que d'une céphalée persistante, d'une fièvre et d'une sensation de malaise. Le syndrome méningé est rare, ainsi que les manifestations localisées.

Le diagnostic peut être porté facilement en dosant l'antigène cryptococcique dans le sang et dans le LCR. En outre, l'examen du LCR montre une réaction cellulaire modérée, voire absente, une protéinorrhachie le plus souvent modérément élevée, une glycorrachie normale. La normalité du LCR est le plus souvent un élément de mauvais pronostic. Par contre, le cryptocoque peut être identifié à l'examen direct à l'encre de chine confirmé par sa présence en culture du LCR.

Le pronostic de cette infection est péjoratif, nécessitant un diagnostic et un traitement précoces.

L'évolution sous traitement peut être suivie par le dosage régulier de l'antigène cryptococcique dans le sang et dans la LCR.

- Les autres causes de méningites sont les méningites à mycobactérie atypique, tuberculeuse, à *Listeria* pour lesquelles les découvertes sont le plus souvent microbiologiques.

Les manifestations neurologiques liées au neurotropisme du VIH.

Les neuropathies induites par le VIH peuvent être centrales et/ou périphériques.

3.2.2.1 Les manifestations neurologiques centrales.

L'encéphalite à VIH est la complication tardive de l'infection à VIH se traduisant par un syndrome démentiel sous cortical.

La fréquence pourrait atteindre 15 à 20% des personnes infectées à un stade tardif de la maladie. Cette entité a également été décrite à un stade beaucoup plus précoce avec un taux de lymphocytes supérieur à 200/mm³, mais elle est dans ce cas beaucoup plus exceptionnelle.

Au stade précoce ce qui est décrit essentiellement sont des troubles de mémoire, des troubles cognitifs, une diminution de la concentration intellectuelle et un ralentissement mental. On retrouve alors des troubles du comportement, une dépression, voire des manifestations psychiatriques aiguës.

A ce stade, les tests psychomoteurs peuvent être utiles, surtout s'ils montrent une progression rapide des altérations.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM ou RMN en anglais) est nécessaire pour mettre en évidence des atteintes de la substance blanche et de substance grise.

L'étude du liquide céphalo rachidien (LCR) est peu informative montrant toutefois une protéinorrhachie modérément élevée.

Le diagnostic repose, en absence d'autres étiologies, sur les signes cliniques, la présence d'une atrophie avec dilatation ventriculaire.

Au stade tardif, le diagnostic de l'encéphalite à VIH reste un diagnostic essentiellement d'élimination.

A un stade plus avancé, les signes d'encéphalite sont en général plus sévères et plus aigus. Les troubles cognitifs sont plus marqués. Les

anomalies de la conscience peuvent survenir, associés à des troubles moteurs ou des crises convulsives.

Les anomalies radiologiques sont en règle plus marquées, bien que l'absence d'anomalies soit également possible. Là encore, le diagnostic est souvent un diagnostic d'élimination.

Lorsqu'une biopsie cérébrale est pratiquée, les anomalies sont aspécifiques, montrant une gliose, une nécrose focale ou des nodules microgliaux et macrophagiques lymphocytaires ; des plages de démyélinisation ou une pâleur de la substance blanche sont souvent retrouvées, en particulier de manière focale périvasculaire.

Le meilleur contrôle de l'infection à VIH par les agents ARV peut en améliorer la symptomatologie.

3.2.2.2 Les manifestations neurologiques périphériques.

La fréquence va de paire avec la profondeur de l'immunodépression.

• Les polynévrites sensitives et motrices distales

Elles sont symétriques, survenant le plus souvent à un stade avancé du déficit immunitaire. Les troubles sensitifs sont souvent au premier plan, faits de paresthésies douloureuses, chroniques, ou d'engourdissement. La diminution de la force musculaire est au second plan et moins fréquemment retrouvée.

Les réflexes achilléens sont abolis, contrairement aux rotuliens qui sont conservés.

L'électromyogramme (EMG) montre une atteinte sensitive ou motrice distale évocatrice de dégénérescence axonale.

Il faut toujours avant d'affirmer le diagnostic, éliminer une étiologie toxique médicamenteuse.

- **Les polynévrites inflammatoires démyélinisantes.**

Elles (type Guillain Barré) peuvent se voir à des stades très variables de l'infection à VIH, y compris lors de la primo infection.

A un stade précoce de l'infection, elles peuvent être totalement régressives spontanément. L'atteinte motrice bilatérale et symétrique est au premier plan, accompagnée d'une aréflexie.

Le LCR montre une hypercellularité et une hyperprotéinorrhachie, l'électromyogramme une démyélinisation, l'éventuelle biopsie nerveuse une infiltration cellulaire et une démyélinisation.

- **Méningo-radiculonévrites.**

Elles sont rapidement progressives, atteignant les extrémités inférieures sous la forme d'une paraplégie hyporéflexique associés à des troubles sensitifs. Une atteinte des racines de la queue de cheval et une éventuelle rétention d'urines peuvent également être observées.

Le LCR peut révéler une hyperleucocytose avec une majorité de polynucléaires, associée à une hyperprotéinorrhachie et parfois même une hypoglycorrhachie (le CMV peut être incriminé ici).

Le traitement très urgent pour éviter l'évolution vers la nécrose des racines, nécessite plusieurs semaines avant d'observer une réponse clinique et justifier certainement une poursuite du traitement sans réduction de doses de manière indéfinie.

- **Mononévrites ou multinévrites (8,23).**

Elles peuvent être observées à un stade précoce, atteignant surtout les paires crâniennes et plus fréquemment le nerf facial.

Au stade précoce, l'évolution spontanée est le plus souvent favorable.

A un stade plus tardif, l'évolution est le plus souvent rapide et progressive, entraînant des déficits neurologiques diffus (le CMV, là encore, peut être incriminé dans certaines de ces atteintes).

~ L'électromyogramme ou la biopsie neuromusculaire, quand elle est pratiquée dans tous les cas, montre des signes d'atteintes neurogènes périphériques.

L'instauration des multithérapies antirétrovirales a permis de rencontrer rarement les stades tardifs avec immunodépression sévère.

Les principales formes associées au VIH comprennent:

- Au stade précoce
 - la polyradiculonévrite aiguë
 - la polyradiculonévrite
 - la multinévrite
 - les atteintes des nerfs crâniens et les plexopathies
- Au stade intermédiaire
 - la polyneuropathie sensitive
 - la neuropathie dysautosomique
- Au stade tardif sont surtout rencontrées les atteintes pluriradiculaires, la multinévrite à CMV et les neuropathies carencielles.

L'électromyogramme ou la biopsie neuromusculaire, quand elle est pratiquée dans tous les cas, montre des signes d'atteintes neurogènes périphériques.

Malgré l'instauration des multithérapies antirétrovirales, des cas d'immunodépression sévère aux stades tardifs sont rencontrés.

Tableau III : Classification de la maladie à VIH selon les signes cliniques (OMS) (5,6).

Groupe	Sous groupe	Manifestations cliniques
I		Primo-infection symptomatique ou asymptomatique
II	A	Séropositifs asymptomatique sans anomalies biologiques
	B	Séropositifs asymptomatique avec anomalies biologiques
III	A	Lymphadénopathies chroniques sans anomalies biologiques
	B	Lymphadénopathies chroniques avec anomalies biologiques
IV	A	Fièvre
		Diarrhée
		Amaigrissement inexplicé
	B	B1 : Symptômes neurologiques centraux : encéphalite, démence, myélite
		B2 : Symptômes neurologiques périphériques : polynévrite
	C	Infections opportunistes
D	Sarcome de Kaposi	
	Lymphomes malins	
E	Autres manifestations	

Tableau IV: Classification de la maladie à VIH selon les signes cliniques et le taux de CD4 (5, 6,23).

CLASSIFICATION DE L'INFECTION A VIH POUR LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS (CDC1993)				
		Catégories cliniques		
		A	B	C
Nombre de lymphocytes CD4+		Patient asymptomatique ou primo-infection, ou lymphadénopathies persistantes généralisées	Patient symptomatique sans critère de A ou C	SIDA
	> 500/ μ l ou >29 %	A1	B1	C1
	200 à 499/ μ l ou 14 à 28%	A2	B2	C2
	<200/ μ l ou à 14%	A3	B3	C3

Critères de la catégorie B

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oro-pharyngée
- Candidose vaginale persistante ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col, carcinome in situ
- syndrome constitutionnel : fièvre > 38,5° ou diarrhée > 1 mois
- leucoplasie chevelue de la langue
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- purpura thrombocytopénique idiopathique
- salpingite, en particulier lors de complication par des abcès tubo-ovarien
- neuropathie périphérique

Critères de la catégorie C

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- candidose oesophagienne
- cancer invasif du col utérin
- coccidioïdomycose extra pulmonaire
- cryptosporidiose intestinal supérieur à 1 mois
- infection CMV autre que foie, rate ou ganglion

- rétinite à CMV avec perte de la vision
- encéphalopathie due au VIH
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, ou bronchique pulmonaire ou oesophagienne
- histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire
- isosporose intestinale chronique supérieur à 1 mois
- sarcome de Kaposi
- lymphome de Burkitt
- lymphome immunoblastique
- lymphome cérébral primaire
- infection à *Mycobactérium avium* ou *kansasii* disséminée ou extra pulmonaire
- infection à *Mycobactérium tuberculosis* quelque soit le site
- infection à mycobactérie, identifié ou non, disséminée ou extra pulmonaire
- pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii ex-carinii*
- pneumopathie bactérienne récurrente
- leuco-encéphalite multifocale progressive
- septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- toxoplasmose cérébrale
- syndrome cachectique dû au VIH

Tableau V : Infections opportunistes les plus fréquentes au cours du SIDA

Parasites	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Isospora belli</i> <i>Microsporidies</i>	Poumon SNC, rétine, poumon Tube digestif, voies biliaires Tube digestif Tube digestif, urines, sinus
Champignons	<i>Candida</i> <i>Cryptococcus néoformans</i> Histoplasmoses (rare) Aspergillose (rare)	Bouche, œsophage SNC, poumon ou disséminée Disséminée Poumon ou disséminée
Bactéries	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <i>Salmonella non typhi</i>	Poumon, ganglions, disséminée Sang, ganglions, tube digestif, disséminée Bactériémie
Virus	Cytomégalovirus Herpès virus Varicelle, zona Papovavirus	Rétine, tube digestif, SNC, poumon Peau, muqueuses, poumon, tube digestif Peau, système nerveux Encéphalite multifocale progressive

Les traitements ARV, en améliorant l'état immunitaire des patients, réduisent fortement l'incidence des infections opportunistes. Cependant, en cas de déficit immunitaire sévère, la prévention d'un premier épisode (prophylaxie primaire) ou de la rechute (prophylaxie secondaire ou d'entretien) est nécessaire pour certaines infections opportunistes.

4 Prophylaxie des infections opportunistes (32).

4.1 Prophylaxie primaire et secondaire des infections opportunistes

Tableau VI : Prophylaxie primaire et secondaire des infections opportunistes

Microorganismes	Condition d'initiation	Prophylaxie primaire		Prophylaxie secondaire	
		Molécules		Molécules	
<i>T. gondii</i>	CD4 < 100/ mm ³	Cotrimoxazole 1cp/j Ou 50mg/semaine + Dapsonne 50 mg/j + Acide folinique 25 mg/semaine	160/800 mg	Pyriméthamine 25 - 50mg + (sulfadiazine 2g/j ou Clindamycine 1 - 2g/j) + Acide folinique 25 mg/j	
<i>M. tuberculosis</i>	IDR < 10 mm Contage	Isoniazide + vit B6 Ou Isoniazide + Rifampicine Ou Rifampicine + Pyrazinamide	9mois 3 mois 2 mois	Inutile	
<i>M. a. intracellulare</i>	CD4 < 50 - 75/mm ³	Azithromycine 600 mg	2cp/semaine à	Clarithromycine 1g/j Ethambutol 15mg/kg/j Valaciclovir PO 900 mg/j Foscarnet IV 120 mg/kg/j Ganciclovir IV 5mg/kg/j 5-7j/7 Cidofovir IV 5mg/kg/15j (uniquement dans les rétinites)	
<i>Cytomégalo virus</i>	Non recommandée (surveillance FO tous les 2 mois sauf si antigénémie pp65 nettement positive)				
<i>Cryptocoque</i>		Non recommandée		Fluconazole 200mg	
<i>Candida</i>		Non recommandée		Fluconazole 100 - 200mg en cas de récurrences fréquentes	
<i>Herpes Simplex virus</i>				Valaciclovir 1000 mg si Herpes invalidant et 4-6 récurrences par an	
<i>P. jirovecii</i>	CD4 < 200/ mm ³	Cotrimoxazole 1cp/j Ou Dapsonne 20mg/j Ou Aérosol Pentamidine mg/mois Ou Atovaquone 1500mg/j	160/800 mg	Idem Prophylaxie primaire	

4.2 Arrêt et reprise des Prophylaxies sous traitement ARV.

Lorsque sous traitement ARV la restauration immunitaire permet de trouver un taux confirmé de lymphocytes CD4 supérieur à 200 /mm³ (supérieur à 15%) depuis au moins 6 mois les prophylaxies (primaire et secondaire) de la pneumocystose et de la toxoplasmose ainsi que le traitement d'entretien de la cryptococcose contrôlée peuvent être interrompues.

De même il est possible lorsque sous traitement ARV la restauration immunitaire permet de trouver un taux confirmé de lymphocytes CD4 supérieur à 100 /mm³ depuis au moins 6 mois, d'arrêter la prophylaxie primaire ou secondaire de l'infection à *Mycobacterium avium* ou la prophylaxie secondaire d'une infection à CMV. Il convient cependant d'être prudent lors de ces interruptions en assurant une surveillance clinique (dont le fond d'œil pour le CMV) et biologique.

5 Le diagnostic sérologique (36,46)

Il repose sur le dépistage des anticorps (ac) antiVIH qui nécessite la réalisation systématique sur le même prélèvement, de deux techniques dont au moins un ELISA mixte (détectant les ac antiVIH1 et antiVIH2). Tout prélèvement positif doit être confirmé par un western blot.

Le test de confirmation permet de préciser la spécificité VIH1 et VIH2.

Il peut aussi se faire par la mise en évidence du virus ou d'antigènes viraux par antigénémie p24, culture cellulaire, virémie plasmatique ou polymérase Chain Réaction (PCR).

C'est pourquoi il est aujourd'hui conseillé de faire le diagnostic sérologique après 16 à 18 mois. On estime que le pourcentage de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 20 à 30%.

Le cas particulier de nouveaux nés de mère VIH positive: ces enfants naissent séropositifs; ce qui ne veut pas dire qu'ils sont infectés. En effet l'enfant recevra de manière passive des ac de sa mère qui seront présents dans son sang pendant une période de 12 à 15 ans.

6 Aspects thérapeutiques (8, 37, 45,46).

6.1 La prévention de l'infection à VIH

L'absence de vaccin et de traitement curatif conclut la lutte contre le sida à l'information et à l'éducation de la population et plus récemment au traitement suspensif par les antirétroviraux. La sensibilisation est surtout axée sur les trois voies de contamination.

- La prévention de la transmission, porte sur l'abstinence, le port du préservatif et la réduction au maximum du nombre de partenaires sexuels.

- La prévention de la transmission du VIH chez les toxicomanes passe par la mise en place d'un accès facile de matériel d'injection, au préservatif et une offre de traitement de substitution.

-La prévention de la transmission par le sang passe par le dépistage des donneurs de sang, l'utilisation de seringue à usage unique.

-La prévention de la transmission mère enfant est la plus délicate et repose sur :

- La réduction de la charge virale maternelle par prescription des antirétroviraux chez la mère

- La diminution du risque d'exposition en fin de grossesse et pendant l'accouchement par la pratique d'une césarienne programmé la réalisation d'une prophylaxie post exposition chez le nourrisson

- La suppression de l'exposition post natale par la pratique de l'allaitement artificiel

-La prévention de l'exposition accidentelle au virus constitue une priorité en milieu de soins. La prise en charge thérapeutique lors des accidents est une urgence médicale qui nécessite une organisation rigoureuse susceptible de prendre à tout moment la mesure du risque d'exposition et de dispenser si nécessaire les antirétroviraux de façon permanente.

6.2 Les antirétroviraux (8, 16, 37,46).

6.2.1 Définition

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments prescrits dans l'infection à VIH qui s'opposent à la multiplication des rétrovirus. Ce sont les inhibiteurs de la transcriptase inverse et des inhibiteurs protéases.

6.2.2 Historique

La zidovudine a été le premier antirétroviral mis sur le marché en 1984 étudiée pour ses propriétés anticancéreuses. En 1975 son activité antirétrovirale a été démontrée au National Cancer Institutes (U.SA).

Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduits : Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine.

L'apparition des antiprotéases en 1996 a fait naître un nouvel espoir par l'adoption de la trithérapie chez les patients infectés par le VIH.

6.2.3 Les objectifs du traitement antirétroviral

Les objectifs du traitement antirétroviral sont :

- Réduire la charge virale de façon maximale et durable
- Restaurer le système immunitaire
- Réduire la transmission du VIH
- Empêcher ou retarder la progression de la maladie
- Réduire la fréquence des infections opportunistes, d'hospitalisation de décès.

6.2.4 Les moyens thérapeutiques.

Les molécules antirétrovirales sont majoritairement réparties en trois familles (44).

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).
- Les inhibiteurs de protéases (IP).

Tableau VII : Les molécules antirétrovirales (29)

DCI	Nom de spécialité	Posologie (nombre total de gélule par jour)
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Didanosine (DDI)	Videx®	1gél. à 400mg x 1 / jour
Lamivudine (3TC)	Epivir®	1gél. à 150mg x 2 / jour
Stavudine (D4T)	Zérit®	1gél. à 30/40mg x 2 / jour
Zalcitabine (DDC)	Hivid®	1gél. à 0.75mg x3/j
Zidovudine (AZT, ZDV)	Retrovir®	1cp. à 300mg x2/j
Abacavir (ABC)	Ziagen®	1cp à 300mg x2/j
Ténofovir (TNV)	Ténofovir®	1cp à 300mg x1/j
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Delavirdine (DLV)	Rescriptor®	2gél.à 200mg x3/j
Névirapine (NFV)	Viramune®	1gél.à 200mg x2/j
Efavirenz (EFV)	Sustiva® ou Stocrin®	3gél.à 200mg x1/j
Inhibiteurs de la protéase		
Indinavir (IDV)	Crixivan®	2gél. à400 mg x 3/j
Nelfinavir (NFV)	Viracept®	5gél. à 250mg x 2/j
Ritonavir (RTV)	Norvir®	6gél. à 100mg x 2/j
Saquinavir (SQV)	Invirase®	3gél. à 200mg x3/j
Amprénavir (AMP)	Agenerase®	8gél. à 150mg x2/j
Lopinavir (LPV)	Kaletra®	3gél. à 133/33mg x2/j

Quelques formes combinées

- Zidovudine (300mg) + Lamivudine (150mg) = Combivir
- Zidovudine (300mg) + Lamivudine (150mg) + Abacavir (300mg) = Trizivir
- Stavudine (30/40mg) + Lamivudine (150mg) +Névirapine (200mg) = Triomune
- Lopinavir (133 mg) + Ritonavir (33mg) = Kaletra

C.I.S.I.H. PITIE SALPETRIERE
 Services des MALADIES INFECTIEUSES et TROPICALES (F. BRICAIRE) et de PHARMACIE (A. THUILLIER)

	MOLECULES	PRESENTATIONS	POSOLOGIES USUELLES	
NRTI	RETROVIR® 250 mg (AZT) 300 mg		250 mg x 2 / j 300 mg x 2 / j	
	VIDEX® 250 mg (DDI) 400 mg		250 mg / j < 60 kg 400 mg / j > 60 kg	
	HIVID®(DDC) 0.75 mg		0.75 mg x 3 / j	
	EPIVIR® 150 mg (3TC)		150 mg x 2 / j	
	ZERIT® 30 mg (D4T) 40 mg		30 mg x 2 / j 40 mg x 2 / j	
	COMBIVIR® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg)		1 cp x 2 / j	
	ZIAGEN® 300 mg (ABACA VIR)		300 mg x 2 / j	
	TRIZIVIR® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ZIAGEN 300 mg)		1 cp x 2 / j	
	VIRAMUNE® 200 mg (NEVIRAPINE)		1 cp / j pendant 15 j puis 1 cp x 2 / j	
	SUSTIVA® 200 mg (EFAVIRENZ)		600 mg / j le soir au coucher	
NNRTI	NORVIR® 100 mg (RITONAVIR)		600 mg x 2 / j (en doses progressives au début)	ou en booster pharmacologique à 100 mg x 2 / j
	CRIXIVAN® 400 mg (INDINAVIR)		800 mg x 3 / j	RITO 100 mg x 2 IDV 400 mg x 2 *
IP	VIRACEPT® 250 mg (NELFINAVIR)		750 mg x 3 / j ou 1250 mg x 2 / j	
	INVIRASE® 200 mg (SAQUINAVIR)		600 mg x 3 / j	RITO 100 mg x 2 SAQUI 800 mg x 2 *
	FORTOVASE® 200 mg SAQUI (EOF)		1200 mg x 3 / j	RITO 100 mg x 2 EOF 800 mg x 2 *
	AGENERASE® 150 mg (AMPRENAVIR)		1200 mg x 2 / j	RITO 100 mg x 2 AMP 600 mg x 2 *
	KALETRA® (LOPINAVIR 133.3 mg + RITONAVIR 33.3 mg)		3 gel x 2 / j	
	HYDREA® 500 mg		500 mg x 2 / j	

Document à usage interne du service
 Septembre 2001

C. KATLAMA
 H. AIT MOHAND M. H. RIEVET G. LECSO

* sous réserve de dosages pharmacologiques

Figure 5: Quelques présentations de molécules ARV, posologie et formes galéniques. C.Katlama septembre 2001.

6.2.5 Début du traitement antirétroviral

La mise en route du traitement est recommandée chez toutes les personnes symptomatiques ou au stade sida. Toutefois, devant les manifestations classantes du groupe B, isolées et/ou non récidivantes et un état immuno virologique considéré comme satisfaisant, il peut être licite de différer l'initiation du traitement antirétroviral.

6.2.5.1 Indications pour la mise en route du traitement de l'infection à VIH (cas du Mali)

❖ Principes du traitement ARV

➤ Principes

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignants.

Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP).

- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour les pays.

- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement préqualifiées par l'OMS (organisation mondiale de la santé).

❖ Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent

➤ Indication du traitement :

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique et immunologique du patient.

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4+ entre 200 et 350/mm³, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolution clinique
- la rapidité de la baisse des lymphocytes CD4+ (comptage CD4 trimestriel)
- la motivation du patient.

Pour les patients asymptomatiques avec des CD4+ > 350/mm³, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 6 mois.

Si la numération des lymphocytes CD4+ n'est pas disponible, on se basera sur la clinique et le taux de lymphocytes totaux.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">. Stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux. Stade II OMS avec un taux de lymphocytes totaux < 1200/mm³. Actuellement taux de CD4+ < 50/mm³ |
|--|

Les patients asymptomatiques (stade I) ne doivent pas être traités en l'absence de numération des lymphocytes CD4+.

6.2.5.2 Synthèse des recommandations pour la mise en route du traitement ARV.

Tableau VIII

Patient symptomatique

- commencer le traitement quelque soit le taux de CD4

Patient asymptomatique

CD4 / mm ³	Recommandations
> 350	- Abstention thérapeutique
350 – 200	- Décision en fonction de la pente de CD4
< 200	- commencer le traitement

6.2.5.3 Schéma de première intention en cas de VIH1

Les stratégies thérapeutiques sont plurielles mais le choix préférentiel est une trithérapie combinant:

- 2INTI + 1INNTI telles

- AZT + 3TC +NVP
- D4T +3TC + NVP
- AZT +3TC + EFZ
- D4T +3TC + EFZ

Les associations déconseillées:

- D4T + AZT en raison de leur antagonisme
- D4T + DDI en raison de la potentialisation de la toxicité neurologique.

L'utilisation de 3 INTI comme AZT + 3TC + ABC est possible, mais n'est pas recommandée en première intention, sauf :

- ✓ en cas d'intolérance aux schémas de première intention,
- ✓ chez les patients VIH2
- ✓ Chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose nécessitant un traitement par la Rifampicine.

6.2.5.4 Cas particuliers

6.2.5.4.1 Traitement antituberculeux et antirétroviraux

Il existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la rifampicine. La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux.

Si le traitement antirétroviral doit débiter en même temps que la rifampicine, on privilégiera donc l'Efavirenz (EFV à 800mg pour les patients de plus de 60 kg).

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
--

L'initiation du traitement antirétroviral se fera selon les modalités suivantes:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Taux de CD4 inférieur à 200/mm³ : débiter le traitement antituberculeux. Dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer le traitement ARV.▪ Taux de CD4 compris entre 200 et 350/mm³ : terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par le traitement ARV.▪ Taux de CD4 supérieur à 350/mm³ : traiter la tuberculose entièrement et commencer le traitement ARV à la fin du traitement antituberculeux. |
|---|

En cas de tuberculose chez le patient VIH1 ou une femme enceinte :

- retarder le début des ARV à la fin de l'utilisation de la rifampicine, si l'état du patient le permet. On proscrit l'utilisation de l'Efavirenz chez la femme enceinte pendant le premier trimestre de la grossesse.
- utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI (AZT+3TC+ABC), si l'état du patient exige l'initiation du traitement antirétroviral.

6.2.5.4.2 Prise en charge des patients infectés par le VIH2 ou co-infection VIH1-VIH2 (ou infecté par le VIH1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz, Névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH2 ou sur le VIH1 du groupe O.

On utilisera les schémas thérapeutiques associant les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur de protéase (IP).

Le traitement préférentiel de première intention est le suivant :

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
--

Les alternatives thérapeutiques en cas de toxicité, d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse sont les suivantes :

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Saquinavir/Ritonavir (SQV/r)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

6.2.5.4.3 Cas des patients ayant déjà reçu un traitement ARV (non naïf)

✓ Patients ayant interrompus leur traitement ARV :

○ Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV dans le passé mais l'ont interrompu (patient non naïf si supérieur à 1 mois de traitement ARV au cours des 2 années précédentes) peuvent se présenter dans les structures de santé.

○ S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initial reçu sera utilisé.

✓ Patients traités par le passé avec d'autres régimes ARV :

Les patients observants et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique.

6.2.5.4.4 Schéma de 2^{ème} intention

Il est indiqué :

- ✓ chez un patient observant et en échec thérapeutique documenté.
- ✓ chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de schéma thérapeutique.

Définition de l'échec thérapeutique : la documentation sur l'échec thérapeutique est basée sur des critères cliniques, immunologiques et au mieux virologiques.

- **L'échec clinique** est défini par la détérioration clinique avec apparition de nouvelles infections opportunistes ou récurrence d'infections opportunistes autres que la tuberculose et la survenue d'une affection du stade III ou IV de OMS.
- **L'échec immunologique** est défini par l'absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois, à un retour de CD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique.
- **L'échec virologique** est défini par l'impossibilité de réduire la charge virale à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était $>5 \times 10^6$ copies virales/mm³ qu'elle atteint un niveau $<10^4$ copies/ml).

Un échec thérapeutique sera au mieux documenté par une mesure de la charge virale, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

Protocoles des échecs thérapeutiques

En cas d'échec thérapeutique confirmé de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de la deuxième ligne suivante est recommandé :

Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) + Indinavir/Ritonavir (IDR/r)

Les alternatives suivantes sont possibles en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel :

- Abacavir + Ténofovir (TDF) + Indinavir/Ritonavir
- Abacavir + Ténofovir + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)
- Zidovudine + (DDI ou TDF) + IP boosté

L'association DDI + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie).

Le traitement de deuxième ligne recommandé en cas d'échec thérapeutique chez un patient infecté par le VIH2 est le suivant :

Abacavir + (Didanosine ou Ténofovir) + Lopinavir/Ritonavir
--

6.2.6 Suivi des patients (32).

Le suivi clinique et biologique qui se fait tous les 3 à 6 mois en absence de traitement antirétroviral est plus rapproché en cas de traitement antirétroviral à 15 jours ou tous les mois au début du traitement puis tous les 3 mois si tolérance clinique et biologique satisfaisante.

- Le suivi biologique systématique consiste en la numération formule sanguine avec plaquettes, au dosage du taux de CD4, de l'ARN-VIH plasmatique, des transaminases.
- Le suivi clinique consiste en la prise du poids, au dépistage de nouvelles infections opportunistes, et de la récurrence d'anciennes infections opportunistes, l'observance au traitement antiVIH et des mesures de prophylaxie, l'impact psychologique et social sur la vie du patient, les effets secondaires cliniques dus aux ARV et les ARV en cause.

6.2.7 Les effets secondaires ARV.

Beaucoup d'organes sont concernés par la toxicité des ARV.

6.2.7.1 Les atteintes néphrologiques.

C'est la lithiase urinaire, l'insuffisance rénale et les tubulopathies. Les ARV en cause sont les IP tels l'Adénovir, le Ténofovir, l'Indinavir et le Ritonavir.

6.2.7.2 Les atteintes hématologiques.

Outre l'anémie décrite à l'AZT, plusieurs autres lignées cellulaires sont intéressées par la toxicité des ARV notamment les polynucléaires neutrophiles avec neutropénie à l'AZT et à l'IDV.

6.2.7.3 Les atteintes pancréatiques.

Il s'agit de la pancréatite diffuse avec la présence de signes cliniques. L'élévation de la lipasémie et de l'amylasémie pertinent le diagnostic. Les ARV en cause sont les IP et les INTI (DDI, DDC, D4T).

6.2.7.4 Les atteintes hépatiques.

L'hyperbilirubinémie décrite aux IP et l'hypertransaminasémie décrite à la NVP permettent de poser les diagnostics d'hépatites fulminante et cytolytique.

5.2.7.5 Les atteintes cutanées.

La nécrolyse épidermique aiguë ou syndrome de Lyell est décrite à la NVP, l'hypersensibilité à l'ABC et la sécheresse des muqueuses aux IP (IDV, APV)

6.2.8 Les neuropathies secondaires aux ARV

6.2.8.1 Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, la neuropathie liée aux ARV serait la conséquence d'une toxicité mitochondriale par inhibition de la gamma - ADN -polymérase, enzyme nécessaire à la réplication de l'ADN mitochondriale.

Plusieurs autres mécanismes de toxicité mitochondriale ont été envisagés.

- le déficit induit à l'acetyl carnitine pourrait contribuer au développement de la neuropathie par accumulation d'acides gras dans la mitochondrie facilitant leur bêta oxydation.

- Une hyperproduction de lactates est également citée dans la littérature.

6.2.8.2 Les étiologies.

- **Les INTI** : tous sont neurotoxiques à des degrés divers à l'exception de la ZDV qui n'est pas inducteur de neuropathies périphériques.

Les ARV en causes sont D4T, DDI, DDC.

Des neuropathies ont été également décrites au 3TC dans un moindre degré.

- **Les INNTI** : l'EFZ entraîne quelques troubles centraux à types de vertiges.

- **Les IP** : leur réelle neurotoxicité est difficile à apprécier en raison des associations d'ARV mais reste probablement peu significative.

Ceux en cause sont le RTV et l'APV.

6.2.8.3 Les neuropathies iatrogènes.

6.2.8.3.1 Les névrites.

Elles font partie des neuropathies périphériques. C'est l'inflammation de plusieurs nerfs.

Les manifestations cliniques associent aux troubles sensitifs faits de fourmillements, de douleurs, d'impression de marche sur des cailloux, des

picotements, à des troubles moteurs faits de faiblesse musculaire ou de véritable paralysie. Ces signes siègent dans la région contrôlée par les nerfs affectés.

Le diagnostic dans notre contexte est clinique et les névrites comprennent :

- **la multinévrite** qui touche plusieurs nerfs soit successivement soit simultanément et de façon asymétrique entre la moitié droite et la moitié gauche du corps.
- **la mononévrite** est l'atteinte d'un seul nerf
- **la polynévrite** est l'atteinte simultanée et symétrique de plusieurs nerfs.
- **la polyradiculonévrite** est l'atteinte des racines des nerfs.

6.2.8.3.2 Les paresthésies péribuccales associées souvent à de la **sécheresse des muqueuses** ne sont induites que par les **IP**.

6.2.8.3.3 Les vertiges

Déséquilibre entre les deux appareils vestibulaires, le vertige se traduit par une sensation erronée de déplacement du corps par rapport à l'espace environnant ou de l'espace par rapport au corps.

Peuvent être associés aux vertiges, des acouphènes, et une surdité unilatérale.

Peuvent accompagner les vertiges, des nausées, des vomissements, des sueurs, de la pâleur et de l'angoisse. Ils sont au compte des neuropathies périphériques.

6.2.8.4 Conduite à tenir devant la polyneuropathie toxique (8).

*** Selon le schéma thérapeutique toxique.**

La toxicité mitochondriale est le plus souvent en rapport avec les INTI

Il faut :

- Modifier l'association particulièrement toxique ou
- Changer complètement l'association toxique

*** Selon la symptomatologie.**

Quelque soit l'étiologie de la neuropathie, le traitement symptomatique est identique et adapté à l'intensité de la plainte fonctionnelle. Dans tous les cas, seront utilisées les molécules suivantes comme traitement de supplémentation.

Intensité légère : ce sont les antalgiques simples ou associés à de la codéine.

Intensité moyenne à sévère : Ce sont les complexes vitaminiques contenant la carnitine et la vitamine B complexe.

La vitamine B complexe contient la vitamine B2 ou riboflavine qui permet le transfert de l'énergie lipidique à la chaîne respiratoire et la vitamine B1 ou thiamine qui permet le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbonnes.

Méthodologie

II Méthodologie

1 Cadre d'étude et lieu d'étude

► Historique du centre hospitalier universitaire du Point-G (36, 45,46).

Le nom Point-G est une dénomination militaire coloniale de repère géodésique donnée à une colline située au nord de Bamako.

L'hôpital a été bâti en 1906 et a été fonctionnel en 1912. Depuis cette date à 1960, il y a eu la construction de plusieurs pavillons.

D'hôpital militaire de type pavillonnaire, il fut transformé en hôpital civil par l'arrêté N°174 de Février 1958 portant réforme hospitalière et civilisation des services de santé du Soudan pour ensuite être érigé en établissement public hospitalier avec la loi n°02-048 du 22 Juillet 2002 portant réforme hospitalière. De nos jours, il est appelé centre hospitalier universitaire (CHU) dans lequel s'est donc déroulée notre étude. Il est situé dans la ville de Bamako capitale du Mali.

Le Mali est un pays sahélien situé en Afrique de l'ouest avec une superficie de 1 204192 kilomètres carrés pour une population d'environ 11350000 habitants (4). La ville de Bamako est composée de six communes dont la couverture sanitaire est assurée par onze centres de santé communautaires et six centres de santé de références gérés par des médecins spécialistes.

► Lieu d'étude

Le CHU du Point-G est l'un des trois centres hospitaliers de troisième référence qui se place au sommet de la pyramide sanitaire du Mali.

Il comprend :

- l'administration générale
- le service de maintenance
- onze services spécialisés dont les services de neurologie et de maladies infectieuses. Ces deux derniers services abritent les malades atteints de VIH/SIDA sous traitement ARV développant des neuropathies.

1.2 Aperçu général sur le service de maladies infectieuses et tropicales (SMIT).

Situé entre la morgue et le service de neurologie, le SMIT est un bâtiment en étage.

Le rez de chaussé comprend :

- Trois salles d'hospitalisations
- Une salle des internes
- Une salle des infirmiers
- Un laboratoire non encore fonctionnel
- Des toilettes.

L'étage comprend :

- Trois bureaux de médecins
- Le bureau du major
- Deux salles d'hospitalisations
- Un magasin, des toilettes.

Les 5 salles d'hospitalisations totalisent 16 lits.

Le personnel est composé de :

- Deux médecins spécialistes dont un médecin généraliste en formation
- Quatre infirmiers
- Deux aide – soignants
- Quatre agents de surface.

1.3 Aperçu général sur le service de neurologie

Etant le seul service de neurologie au Mali, il est composé de deux (2) blocs.

- Le bloc de la neurologie:

Situé entre le service d'urologie et celui de la néphrologie, c'est un bâtiment en étage dont:

~ Le réez de chaussé comprend:

- Deux (2) bureaux de médecins
- Une salle des internes
- Deux salles d'hospitalisations totalisant six (6) lits
- Deux toilettes: l'un pour les malades, l'autre pour le personnel

~ L'étage comprend:

- Un bureau de major
- Trois (3) salles d'hospitalisations totalisant dix (10) lits
- Une salle d'agents de surface
- Deux toilettes: l'un pour les malades, l'autre pour le personnel

- Le bloc de la neurologie annexe:

Situé en face du service de maladies infectieuses et tropicales, ce bloc comprend

- Deux (2) bureaux de médecins
- Un bureau de major
- Une salle de garde des infirmiers
- Une salle d'électroencéphalographie (EEG)
- Un magasin
- Quatre (4) salles d'hospitalisations totalisant vingt (20) lits
- Deux toilettes: l'un pour les malades, l'autre pour le personnel

*** Le personnel exerçant dans les 2 blocs comprend**

- Quatre médecins spécialistes dont un professeur
- Cinq (5) techniciens supérieurs de santé dont deux (2) majors
- Six (6) techniciens de santé
- Un assistant médical
- Un secrétaire
- Cinq (5) agents de surface

2 Type et période d'étude.

Nous avons effectué une étude prospective ayant pris en compte tous les patients sous ARV développant des manifestations neurologiques sur une période de 12 mois du 1^{er} décembre 2005 au 30 novembre 2006.

3 Population d'étude

Les patients à sérologie positive sous ARV ont constitué la population d'étude.

4 Echantillonnage (35,44).

Nous avons établi notre échantillon à partir de la formule suivante

$n = \Sigma X^2 pq / I^2$ avec :

n = taille de l'échantillon

$\Sigma x = 1,96$ en acceptant de se tromper 5 fois sur 100
(erreur de 5%)

I = précision avec laquelle on veut estimer les résultats :

P = prévalence de la maladie dans la zone connue par
d'autres études antérieures

Q = (1-p) complément de p

La taille de l'échantillon calculée à partir de cette formule a été

n=37 patients.

5 Le matériel d'étude.

L'enquête a été faite sur les patients sous ARV.

Pour chaque patient, un dossier médical était conçu.

Les renseignements fournis par les patients et les données recueillies à partir des dossiers médicaux étaient consignés dans les fiches d'enquête conçues à cet effet.

6 Critères d'éligibilité.

6.1 Critères d'inclusion

Nos critères d'inclusion ont été essentiellement :

Les patients dont la sérologie au VIH a été positive avec deux tests rapides

Les patients sous ARV qui ont développé des troubles neurologiques

Les patients qui ont accepté de participer à l'étude

6.2 Critères de non inclusion :

Il a été pratiquement les patients dont la sérologie au VIH a été positive chez lesquels les troubles neurologiques sont survenus en dehors du traitement ARV

7 Collecte et traitement des données.

Un questionnaire de recueil des données (fiche d'enquête) a été élaboré.

Pour tous les malades, nous avons collecté les données

sociodémographiques (age, sexe, ethnie, profession, résidence.....),

cliniques (état général, stade SIDA, diagnostic neurologique.....) et

paracliniques (sérologie et typage VIH, taux de CD4).

Une démarche diagnostique guidée par un neurologue a été effectuée et le résultat est consigné sur les fiches d'enquête.

L'analyse des données a été faite sur le logiciel SPSS version 11.0, le traitement des données a été fait sur le logiciel Word, la saisie sur le logiciel EPI info version 6.04 et les graphiques sur le logiciel Excel.

Le test statistique Khi 2 de Yates a été utilisé pour comparer nos résultats.

8 Les variables de mesures

Les patients ont été colligés à partir des données sociodémographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques. Toutes ces données ont été recueillies sur une fiche d'enquête individuelle dont un modèle est porté à l'annexe.

8.1 Interrogatoire

Il nous a permis d'obtenir :

- Les données sociodémographiques.
- Les données cliniques qui sont les antécédents de manifestations neurologiques, l'existence de manifestations neurologiques, faites de chaleur et/ou de brûlure au niveau des pieds, de sensation de fourmillements, d'impression de marche sur des cailloux, de picotements le tout dans un contexte de PVVIH sous ARV depuis au minimum un mois.

8.2 Examen physique

Il nous a permis de :

- Evaluer l'état général selon l'indice de Karnofski
- Apprécier le poids et rechercher les signes généraux

8.3 Examens biologiques.

Essentiellement la sérologie VIH et le dosage du taux de CD4 ont constitués nos supports biologiques.

Etait considéré comme VIH positif, tout patient dont la sérologie était faite par un premier réactif et confirmé par un second.

9 Les aspects éthiques

- La première partie de l'étude a été effectuée sur les dossiers des patients à sérologie positive au VIH sous traitement ARV qui présentaient des manifestations neurologiques. Pour la participation à l'étude, chaque patient a été clairement et volontairement consentant mais pour des questions d'analyse des données cette partie n'a pu être consignée dans les fiches d'enquête.
- La deuxième partie de l'étude a été réalisée, à l'admission ou au cours de l'hospitalisation du patient, au moment d'apparition des manifestations neurologiques. C'est ainsi qu'un dossier confidentiel, consignant les noms numérotés par ordre au cours de toute la période d'étude, a été élaboré pour l'ensemble de nos patients. C'est ce dossier qui nous a permis de sauvegarder l'anonymat par rapport au VIH des patients sous ARV qui présentaient des manifestations neurologiques.
- L'étude servira aux praticiens de mieux connaître les manifestations neurologiques liées aux ARV, leur relation aussi bien avec les types de VIH, le degré de l'immunodépression, qu'avec différents types d'ARV.

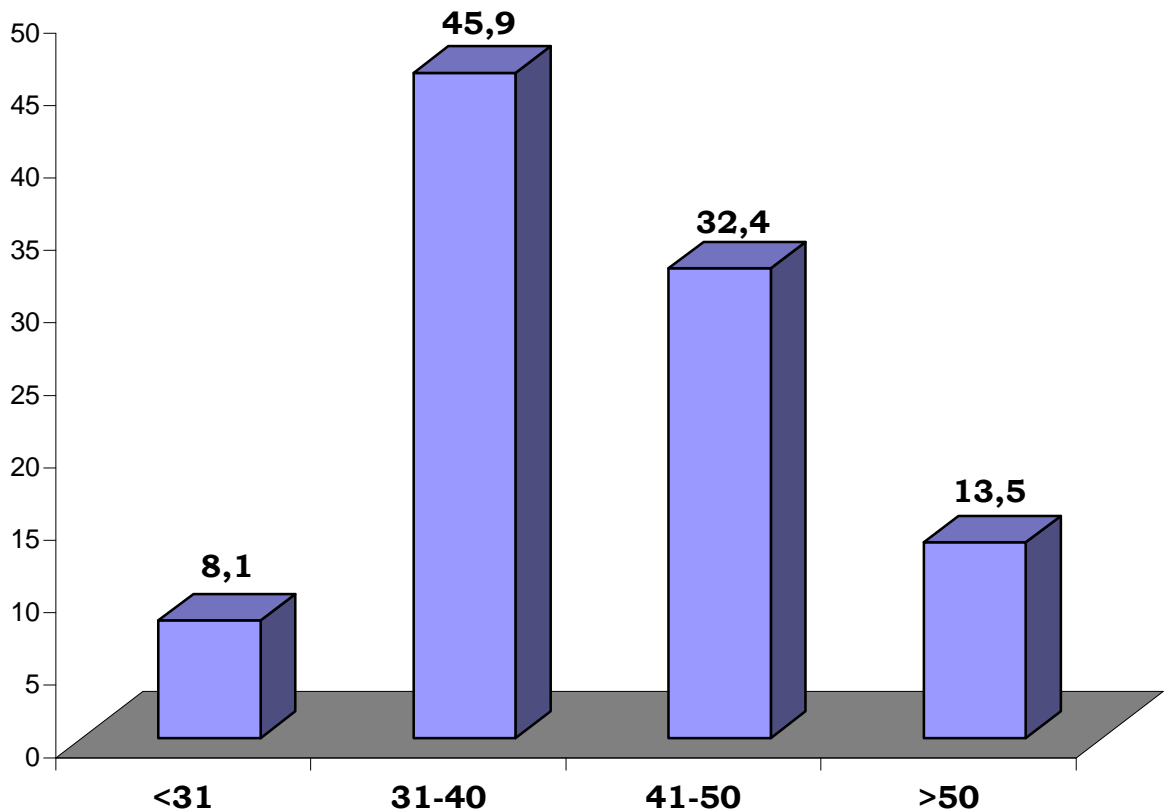
Résultats

III Résultats

Sur une période d'étude de 12 mois allant du 1^{er} décembre 2005 au 30 novembre 2006, nos résultats globaux ont porté sur 420 patients à sérologie positive au VIH sous traitement ARV parmi lesquels 37 ont manifesté des neuropathies soit une prévalence de 8,08%.

Les tableaux ci-dessous correspondent à nos résultats descriptifs.

po



Moyenne: 41,16 extrêmes: 25-66 ans écart type : 9,6 variance : 92,5

Figure 6: Répartition des 37 patients selon l'âge

L'âge moyen des patients était de 41,16 avec des extrêmes de 25 et 66 ans

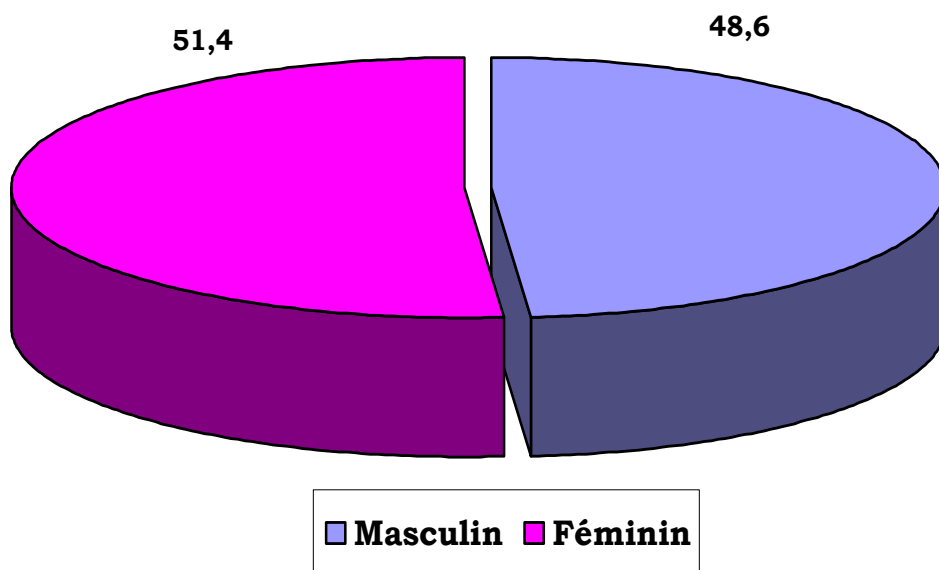


Figure 7 Répartition des 37 patients selon le sexe

Le sexe féminin a été prédominant avec un taux de 51,4%.

Sexe ratio : 1,06 en faveur du sexe féminin

Tableau IX: Répartition de l'échantillon selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Fréquence	Pourcentages
Marié	26	70,3
Veuf (ve)	5	13,5
Célibataire	5	13,5
Divorcé	1	2,7
Total	37	100

Les mariés ont été les plus représentés avec un taux de 70,3%.

Pourcentages

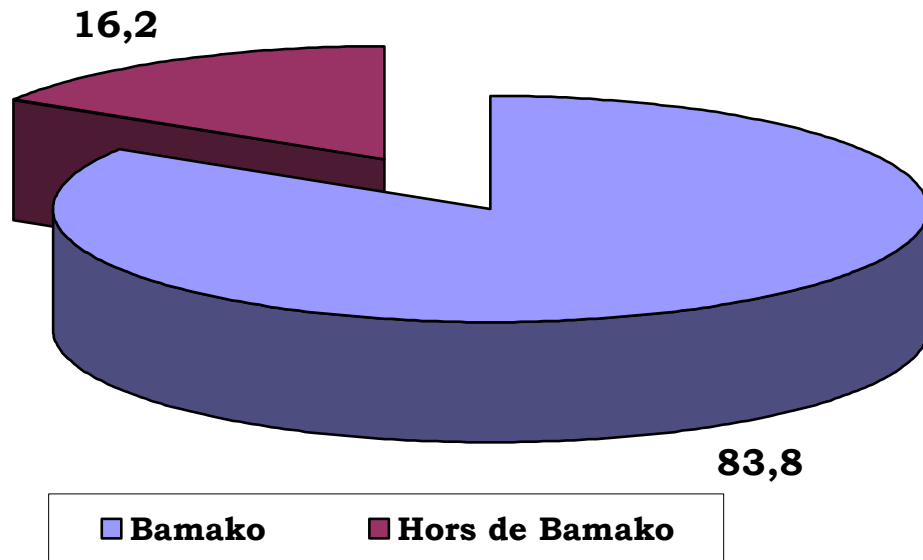


Figure 8 : Répartition des 37 patients selon le lieu de résidence.

L'immense majorité des patients résidait à Bamako avec un taux de 83,8%.

Tableau X: Répartition de l'échantillon selon la profession.

Profession	Fréquence	Pourcentages
Ménagère	10	27,0
Commerçant	6	16,2
Fonctionnaire	7	18,9
Elève/Étudiant	2	5,4
Secteur informel*	12	32,4
Total	37	100

* mécaniciens, électriciens, artisans, diplômés sans emploi, coxeur...
Le secteur informel a été le plus représenté avec un taux de 32,4%

Tableau XI: Répartition de l'échantillon selon le niveau d'instruction.

Niveau d'instruction	Fréquence	Pourcentages
Non scolarisés	13	35,1
Secondaire	12	32,4
Primaire	8	21,6
Supérieur	4	10,8
Total	37	100

Les non scolarisés ont été les plus représentés avec un taux de 32,4%

Tableau XII: Répartition de l'échantillon selon la notion d'HTA

HTA	Fréquence	Pourcentages
Non	35	94,6
Oui	2	5,4
Total	37	100

L'HTA était à 94,4% absente chez les patients de notre série.

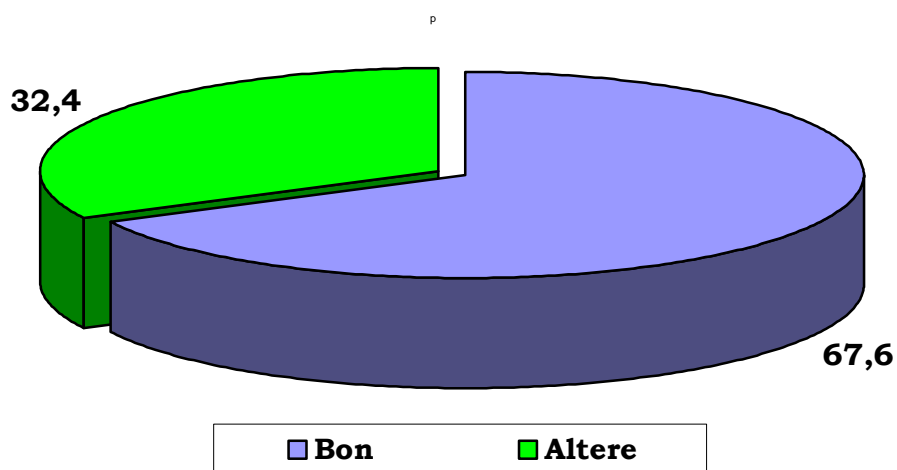


Figure 9 : Répartition des 37 patients selon l'état général au moment des troubles.

L'état général était bon chez 67,6% de nos patients.

Tableau XIII : Répartition de l'échantillon selon l'indice de Karnofski.

Indice	Effectif	Pourcentage
50%	2	5,4
60%	3	8,1
70%	5	13,5
80%	10	27,0
90%	11	29,7
100%	6	16,2
Total	37	100

L'indice de Karnofski était à 90% chez 29,7% des patients de notre série.

Tableau XIV: Répartition de l'échantillon selon le stade clinique.

Stade clinique	Fréquence	Pourcentages
I	4	10,8
II	7	18,9
III	9	24,3
IV	17	45,9
Total	37	100

Le stade IV de l'OMS était le plus représenté avec un taux de 45,9%.

Tableau XV: Répartition de l'échantillon selon les critères de CDC 1993.

Catégorie	Fréquence	Pourcentages
A	5	13,5
B	14	37,8
C	18	48,6
Total	37	100

La catégorie C était la plus représentée avec un taux de 48,6%

Tableau XVI: Répartition de la population selon le diagnostic clinique et étiologique des neuropathies.

Précision	Diagnostic clinique		Diagnostic Etiologique (n=28)
	Polynévrites (n=31)	autres* (n=7)	
Oui	83,8 (n=31)	18,9 (n= 7)	75,7 (n=28)
Non	16,2 (n= 6)	81,1 (n= 30)	24,3 (n=9)
Total	100 (n=37)	100 (n=37)	100 (n=37)

Khi²=0,00 P=0,94

* : polynévrites + vertiges, céphalées, syndromes dépressifs.

Il existe une relation entre les différents diagnostics cliniques et le diagnostic étiologique (p=0,94).

Les polynévrites étaient représentées avec un taux de 83,8% et le diagnostic était étiologique avec un taux de 75,7%.

Tableau XVII: Répartition de l'échantillon selon le type de VIH.

Type de VIH	Fréquence	Pourcentages
VIH1	34	91,9
VIH2	3	8,1
Total	37	100

L'immense majorité des patients avait une sérologie positive au VIH1 avec un taux de 91,9%

Tableau XVIII: Répartition de l'échantillon selon le taux de CD4 à l'initiation du traitement.

Taux de CD4	Fréquence	Pourcentages
< 200/mm ³	26	70,3
200 -350mm ³	3	8,1
> 350mm ³	8	21,6
Total	37	100

Un taux de CD4 < 200/mm³ à l'initiation du traitement était le plus retrouvé avec un taux de 70,3%

Tableau XIX: Répartition de l'échantillon selon le taux de CD4 après un mois de traitement

Taux de CD4	Fréquence	Pourcentages
< 200/mm ³	25	67,6
200 -350mm ³	4	10,8
> 350mm ³	8	21,6
Total	37	100

Un taux de CD4 < 200/mm³ après un mois de traitement était le plus retrouvé avec un taux de 67,6%

Tableau XX: Répartition de l'échantillon selon le schéma thérapeutique

Schéma thérapeutique	Fréquence	Pourcentages
D4T + 3TC + NVP D4T + 3TC + EFV	33	89,2
AZT + 3TC + EFV	2	5,4
AZT + 3TC + IDV	1	2,7
AZT + 3TC + DDI	1	2,7
Total	37	100

Les Schémas thérapeutiques contenant la stavudine étaient les plus retrouvés avec un taux de 89,2%

Tableau XXI: Répartition de l'échantillon selon le facteur de risque.

Facteurs de risque	Fréquence	Pourcentages
Alcool	2	5,4
Anémie	3	8,1
Antituberculeux	1	2,7
HTA	2	5,4
Aucun facteur de risque	29	78,4
Total	37	100

Dans 78,4% aucun facteur de risque n'a été retrouvé.

Tableau XXII : Répartition de l'échantillon selon le délai d'apparition des troubles

Délai d'apparition des troubles	Fréquence	Pourcentages
1mois	6	16,2
1-3 mois	28	75,7
>3 mois	3	8,1
Total	10	100

Un délai d'apparition des troubles de 1-3 mois a été le plus représenté avec un taux de 75,7%.

Tableau XXIII: Répartition de l'échantillon selon la conduite à tenir devant les troubles

Conduite devant les troubles	Fréquence	Pourcentages
Tranquillants	7	17,9
B complexe	16	42,9
B complexe + Tranquillants	9	25,0
Changement thérapeutique	5	14,2
Total	37	100

La vitamine B complexe a été la plus utilisée à 42,9%

Tableau XXIV: Répartition de l'échantillon selon le pronostic.

Pronostic	Fréquence	Pourcentages
Favorable	13	35,1
Stationnaire	22	59,5
Aggravé	2	5,4
Total	37	100

Le pronostic a été stationnaire à 59,5 %

Discussion

IV Discussion

Notre travail était une étude prospective et descriptive qui a porté sur 37 patients. Les patients ont été colligés dans le service de maladies infectieuses et tropicales au CHU du point G de décembre 2005 à novembre 2006 conformément aux critères d'inclusion.

Le but de notre étude était d'apporter une contribution dans la prise en charge des PVVIH sous traitement ARV manifestant des neuropathies.

1 Les contraintes méthodologiques.

La faiblesse du plateau technique, la méconnaissance des neuropathies par certains patients et l'existence d'autres causes de neuropathies résument le diagnostic des neuropathies iatrogènes aux données cliniques et thérapeutiques.

2. La fréquence des neuropathies liées aux ARV.

La prévalence de 8,08% observée dans notre série ne reflète pas la réalité car l'existence des facteurs favorisants de l'anémie (le VIH lui même, la chimioprophylaxie au cotrimoxazole), l'immunodépression sévère et les thérapeutiques additives associées au traitement ARV rendent délicat le diagnostic positif.

Cependant sur les 420 patients séropositifs sous traitement ARV, nous avons colligés 37 cas de manifestations neurologiques soit une prévalence de 8,08% dominées à 83,8% par les polynévrites.

Les autres cas de manifestations neurologiques étaient constitués des polynévrites associées à des vertiges, à des céphalées et à des syndromes dépressifs.

Nos résultats sont inférieurs à ceux de Katlama et coll. qui ont trouvé 19% de manifestations neurologiques en France (9) faites de polynévrites.

Ce qui pourrait s'expliquer par la sous estimation des neuropathies par les malades africains, de la petite taille de notre échantillon (37 contre 152) et

de la co-utilisation de la Stavudine et de la Didanosine chez les patients de leur série.

3. Les caractéristiques sociodémographiques.

3.1 Le sexe et l'âge.

Dans notre série les 2 sexes étaient touchés avec une prédominance féminine avec un sexe ratio = 1,06 en faveur de la femme ; conséquence du nombre élevé de femmes séropositives sous traitement ARV.

La tranche d'âge de 31 à 40 ans était la plus touchée avec une prévalence à 45,9%. Ce qui s'expliquerait par la ténacité de l'activité sexuelle au niveau de cette tranche d'âge. Les âges extrêmes étaient 26 et 66 ans.

Nos résultats sont superposables à ceux de Diouf au Sénégal et Millogo qui ont trouvé une prédominance de tranche d'âge de 31 à 40 ans (2, 3,43).

Nous considérons alarmants ces résultats car le développement d'un pays dépend en partie de cette tranche d'âge.

3.2 Le statut matrimonial, la profession, la provenance et le niveau de scolarisation, la notion d'HTA.

Le nombre élevé de mariés séropositifs sous traitement ARV pourrait expliquer la prévalence de 70,5% liée à ce statut. Le taux de prévalence chez les divorcés n'était que de 2,7%.

La plupart des études menées dans les services de maladies infectieuses ont montré que les mariés sont plus infectés par le VIH (2, 3, 4, 16,37).

Ceci pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs entre autre l'infidélité dans les couples, la polygamie, le lévirat et le manque de dépistage prénuptial du VIH.

Nos résultats sont comparables à ceux de Zoungrana J. qui a trouvé 64,5% de mariés et 9% de divorcés (46).

Selon la profession, 32% des patients de notre série étaient du secteur informel. Ces résultats concordent avec ceux de Diouf au Sénégal et de Millogo au Burkina qui dans leur étude, la majorité des patients de leur série appartenait au secteur informel (2,43). Dans ce secteur, l'adjonction de thérapeutiques additives est plus rencontrée.

La prévalence de 83,8% des patients qui provenait de Bamako (milieu urbain) était similaire à celle commentée par Diouf et Millogo respectivement dans des séries sénégalaise et burkinabé. Nous expliquerions ainsi la fréquence élevée de PVVIH sous traitement ARV en milieu urbain qu'en campagne.

Dans notre série, la prévalence chez les patients non scolarisés était de 35,1% probablement liée à leur méconnaissance sur le VIH. Ces résultats sont proches à ceux de Zoungrana J. qui a trouvé 56,01% de non scolarisés (46).

Aucun facteur de risque n'a été retrouvé chez 29 patients. Ces qui témoigne la neurologique des ARV.

4. Les données biologiques.

4.1 Le type de VIH.

Le VIH1 était largement représenté dans notre étude à 91,9%.

Dans notre contexte, l'infection par le VIH1 est fréquente et la Stavudine est généralement contenue dans les schémas thérapeutiques de première intention quand il s'agit d'infection à VIH1. On expliquerait ainsi la fréquence élevée du VIH1 dans notre étude.

Nos résultats sont supérieurs à ceux de Diouf au Sénégal qui a trouvé 57% et proches de ceux de Zoungrana J au Mali qui a trouvé 93,4% en faveur du VIH1 (43,46).

4.2 Le taux de CD4.

Le dosage systématique du taux de CD4 à l'initiation et à un mois après l'initiation du traitement ARV nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

A l'initiation :

- 70,3% des patients avaient un taux de CD4 < 200/mm³
- 8,1% des patients avaient un taux CD4 entre 200/mm³ et 350/mm³
- 21,6 des patients avaient un taux de CD4 > 350/mm³

Un mois après l'initiation :

- 67% des patients avaient un taux de CD4 < 200/mm³
- 10,8% des patients avaient un taux de CD4 entre 200/mm³ et 350/mm³
- 21,6% des patients avaient un taux de CD4 > 350/mm³.

Nous nous associons à Katlama et coll. qui ont conclu que plus l'immunodépression est profonde, plus les manifestations neurologiques liées aux ARV sont particulièrement fréquentes.

5. L'examen général.

L'état général était bon chez 67,56% des patients et altéré chez douze (12) des patients, soit une prévalence de 32,44%.

L'indice de Karnofski était retrouvé à 90% chez 29,7% des patients et seulement 2 des patients soit 5,4% avaient leur indice à 50%.

Dans la littérature une étude de cohorte a conclu qu'un bon suivi des PVVIH améliore leur état clinique.

Dans notre série, 45,9% des patients étaient classés au stade IV de l'O.M.S et 48,6% appartenaient à la catégorie C de CDC; ce qui s'expliquerait par la profondeur de l'immunodépression.

Nos résultats sont comparables à ceux de Millogo et Sawadogo au Burkina qui ont respectivement conclu à l'existence des manifestations neurologiques à tous les stades cliniques de la maladie à VIH mais plus fréquentes à des stades avancés.

Dans la littérature une étude de cohorte a conclu qu'un bon suivi des PVVIH améliore leur état clinique.

6. Les aspects thérapeutiques.

6.1 Le traitement antirétroviral.

L'infection par le VIH1 est fréquente et l'utilisation de la **Triomune** comme l'un des schémas thérapeutiques de première intention serait la conséquence de la fréquence de l'infection à VIH1.

Cette combinaison thérapeutique contient la **Stavudine** qui est la molécule antirétrovirale la plus réputée neurotoxique.

En plus de la **Triomune**, la **Stavudine** était contenue dans la combinaison **Stavudine + Lamivudine + Efavirenz** dans notre étude.

C'est ainsi que nous avons obtenu 89,2% en rapport avec les combinaisons thérapeutiques contenant la **Stavudine**.

Par ailleurs les autres combinaisons thérapeutiques étaient :

Combivir + Efavirenz à 5,4%, **Combivir + Indinavir** et **Combivir + Didanosine** à 2,7% chacun.

Nos résultats sont superposables de ceux obtenus par Katlama et coll. qui, en trouvant respectivement 87% et 23% pour la **Stavudine** et pour la **Didanosine** sur 152 patients, témoigne l'authentique neurotoxicité de la **Stavudine** (9).

6.2 Le traitement symptomatique.

Sur les 37 patients de notre série, la vitamine B complexe a été utilisée chez 16, la modification du schéma thérapeutique a été faite chez 5 patients.

Les autres traitements symptomatiques utilisés étaient les tranquillisants seuls chez 17,9% des patients puis les tranquillisants associés à la vitamine B complexe chez 25% des patients.

Nos résultats sont superposables à ceux de Katlama qui a utilisé la même conduite à tenir devant les neuropathies iatrogènes avec succès.

Conclusion

Et

***Recommenda-
tions***

V Conclusion et recommandations.

1. Conclusion.

Nous avons déterminé du 1^{er} décembre 2005 au 30 novembre 2006 la prévalence des manifestations neurologiques chez les patients à sérologie positive sous traitement ARV dans le SMIT.

Au regard de cette étude, la prévalence manifestations neurologiques liées au traitement ARV n'a pas été négligeable.

Le profil sérologique a révélé une sérologie positive au VIH1 chez la quasi-totalité de nos patients et les manifestations neurologiques étaient imputées à la Triomune dans l'immense majorité des cas

Le taux de CD4 était effondré chez beaucoup de nos patients permettant d'affirmer que la fréquence des manifestations neurologiques était corrélée à la profondeur de l'immunodépression

Dans la plupart des cas, la prise en charge symptomatique des neuropathies a été salutaire.

Aucun décès n'a été enregistré et le traitement ARV a continué chez la totalité des patients.

2 Recommandations

Au terme de notre étude, les résultats nous amènent à formuler les recommandations suivantes :

Au personnel de la santé

- Encourager le dépistage volontaire afin d'assurer une prise en charge précoce et globale des PVVIH.
- Diagnostiquer le plus tôt possible les neuropathies généralement liées au VIH et singulièrement liées au traitement ARV.
- Associer un psychologue à la prise en charge des PVVIH.

Aux autorités

- Soutenir les programmes de formation continue pour la prise en charge des PVVIH
- Pérenniser la subvention des ARV et des examens complémentaires de routine.
- Conforter le plateau technique pour la prise en charge des PVVIH
Sous traitement ARV manifestant des neuropathies.

A la société

- Soutenir les associations des PVVIH
- Favoriser leur intégration sociale et familiale

***Références
bibliographiques***

VI Références bibliographiques

1 - KHOLER A, BURKHARD P, MAGITRIS M R ET CHOFFON M.

Les paralysies faciales isolées et infection à VIH. Rev Neurol 1995; **8**: 332-7.

2 - MILLOGO A, SAWADOGO A B et LANKOADE D.

Les neuropathies révélatrices de l'infection à VIH (Bobo-Dioulasso). Bull soc Pathol Exot 2002 ; **95** : 27 – 9.

3 - MILLOGO A, ZERBO Ki, SAWADOGO A B, OUEDRAGO I, YAMEOGO A.

Les complications neurologiques associées à l'infection par le VIH (Bobo-Dioulasso). Med Afr Noire, 1999 ; **92** : 63-5.

4 - MILLOGO A, ZERBO Ki, SAWADOGO A B, OUEDRAGO I, et TAMINI M

M. Les caractéristiques comparées des paralysies périphériques selon le statut VIH (Bobo-Dioulasso). Bull soc Pathol Exot 2000 ; **93** : 104 -7.

5 - MEMENTO THERAPEUTIQUE DU VIH/SIDA EN AFRIQUE 2005:

Première édition

6 - APPIT.

Infection à VIH et SIDA. Médecine tropicale. Paris: Flammarion, 2000 ; 640p.

7- BRUN VEZINET F, DESCHAMPS D et SIMON F.

Le VIH. Encycl Med Chir, Maladies infectieuses, 2000.

8 - KATLAMA C.

Prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Les effets secondaires des ARV. Paris : Doin, 2000.

9 - <http://www.ActionsTraitements.Org>. Actions traitements. Org. Consulté le 17/01/2007.

10 - CISSE H.

Aspects cliniques et épidémiologiques de la maladie de Kaposi chez les patients infectés par le VIH/SIDA. Thèse Med, Bamako, 2006.

11 - <http://www.Copernic.com>. Copernic.com. Suivi des patients sous traitement ARV. Consulté le 02/04/07.

12 -- <http://www.CollègeDesEnseignantsDeNeurologie>.

Complications de l'infection par le VIH et herpès virus. Consulté le 02/04/2007.

13 - <http://www.Copernic.com>. Copernic.com. Les effets secondaires des ARV. Consulté le 17/12/2005.

14 - CONNOR E M, SPERLING R S, GELBER R.

Reduction of human immuno deficiency virus type-1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; **80** : 1175 – 9.

15 - COULEY T P, KUNCHES L M, SAUNDERS C A.

Once daily administration of 2'-3' dideoxyinosine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS. Results of a phase trial. N Engl J Med 1998; **322**: 1340.

16 - COULIBALY D.

Les causes liées aux décès des PVVIH. Thèse Med, Bamako, 2006.

17 - COWAL I, QUEREDA C, CASADO J L, COBO J, NAVAS E.

Acute polyradiculopathies in HIV infected patients. J Neurol 1997 ; **244** : 499-4.

18- MINISTERE DE LA SANTE

Enquête démographique de santé au Mali. EDS **IV**, juin 2006.

19 - - <http://www.Fac.com>. Le VIH. Neuropathies et antirétroviraux. Consulté le 06/01/06.

20 - NASPLEZES D.

Le SIDA en Afrique. Paris : Assas 1998 ; **53** : 82-91.

21 -.MOYLE G J, M SADLER.

Les neuropathies liées aux INTI. Paris : Masson, 1998 ; 481p.

22 - ROYE R A, SENA A, CATES W.

Sexual transmission of HIV. N Engl Med 1997; 15: 1072-8

23 - GENTILINI M.

Médecine tropicale. Paris : Flammarion, 1993 ; 928p.

24 - Impact médecin.

Guide de l'infection à VIH. Les atteintes neurologiques. Paris, 2001 ; 206P.

25 - SCHRIVE I.

Les médicaments du SIDA. Paris : Masson, 1994 ; 115p.

26 - DORMONT J.

Stratégies d'utilisation des ARV dans l'infection par le VIH. Paris: Flammarion, 1998 ; 128p.

27 -- <http://www.Actions-traitements.org>. Consulté le 17/01/2007

28 - SOMMADOSSI J. P., ZHOU X., MOORE J.

Impairment of stavudine phosphorylation in patients receiving a combination of zidovudine and stavudine. Fifth conference on retroviruses and opportunistic infections. Chicago, February, 1-5, 1998, abstract 3.

29 - REYNES J, DENISI R, Bicart A.

L'efficacité de la didanosine combinée à la stavudine dans le traitement du SIDA dans le monde. Douzième conférence mondiale de Genève 1998, abstract 3.

30 - LETENDRE J F.

Le traitement antirétroviral. Québec : Decarrie, 2000 ; 531p.

31 - BELEC L, GEORGES A J, BOURRE P et SCHULLER E.

Peripheral facial nerve palsy related to HIV infection. Relationship, with the immunological status and the HIV staging in central Africa. Centr Afr Med 1991; **37**: 83-93.

32 - NZISARRA L, DAMUS M, WALLAT J M, LAROCHE K, ARMSTRONG O et DEPPNER M.

Les aspects épidémiocliniques et évolutifs des manifestations neurologiques associées à l'infection rétrovirale (Bujumbura). Med Afr Noire, 2005 ; **11** : 266-8.

33 - Collèges des universitaires en maladies infectieuses et tropicales

Le POPI. Paris : Vivactis plus, 2007 350p.

34 - BRUN VEZINET F, DESCHAMPS D et SIMON F.

Les manifestations cliniques et thérapeutiques de l'infection à VIH. Encycl Med Chir, Maladies infectieuses 2000.

35 – TYNDALL M W, NASIO J, AGOKI E, MALISA W, RONALD AR et all.

Herpes zoster as the initial presentation of human immunodeficiency virus type-1 infection in Kenya. Clin infect Dis. 1995; **21**: 1035-7.

36 - LINARD F.

La clinique du SIDA. Eres : Clin Méditerranéennes 1999 :17–25.

37 - SISSOKO M.

Complications rénales au cours du VIH et traitement par les ARV. Thèse Med, Bamako, 2005.

38 - MAJ M.

Les symptômes et syndromes dépressifs liés à l'infection par le VIH. Paris : Masson, 1996 ;168p.

39 -- <http://www.Who.org>. quatrième rapport sur l'épidémie mondiale du SIDA en fin 2006. Consulté le 03/02/2007.

40 -- <http://www.Who.org>. Le point sur l'épidémiologie mondiale du SIDA en fin 2006. Consulté le 03/02/2007.

41 – <http://www.Who.org>. Le traitement antirétroviral. Consulté le 12/05/2007.

42 - SAID G, GHEMANILLI P.

Les neuropathies périphériques associées à l'infection par le VIH. Paris : Pradel, 1991 ; 1221p.

43 - [http://www. Santé tropicale.com](http://www.Santé.tropicale.com).

Guide pour la prise en charge clinique et thérapeutique de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant. Kigali 2003. Consulté le 08/05/2007.

44 - <http://www.Sidanet.asso>.

Les aspects épidémiocliniques et évolutifs des manifestations neurologiques associées à l'infection rétrovirale. Consulté le 23/02/2007.

45 - TAKOUGANG M L.

Manifestations psychiatriques et VIH. Thèse Med, Bamako, 2003.

46 - ZOUNGRANA J.

VIH et manifestations neuropsychiatriques. Thèse Med, Bamako, 2005.

Annexes

VII Annexes

Fiche Signalétique

Nom : KONE

Prénom : Yansian

Titre : Evaluation des manifestations neurologiques au cours du traitement Antirétroviral au Centre hospitalier universitaire du Point G

Lieu : Année universitaire 2006 – 2007

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie

Secteur d'intérêt : Maladies infectieuses, neurologie, santé publique

Résumé :

Notre étude, prospective et descriptive, réalisée du 1^{er} décembre 2005 au 30 novembre 2006 a été portée sur 37 patients.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des manifestations neurologiques au cours du traitement ARV.

Les données socio démographiques, cliniques, biologiques thérapeutiques et pronostiques ont été analysées.

Le sexe féminin était légèrement prédominant avec un sexe ratio à 1,06.

La tranche d'âge de 31 à 40 ans était la plus touchée, 70,3% de nos patients étaient mariés et 32% exerçaient dans le secteur informel

Les manifestations neurologiques avaient une prévalence à 8,08% dominées à 83,8% par les polynévrites seules suivies de polynévrites associées à des vertiges, à des céphalées et à de la dépression.

Nous n'avons noté d'antécédents de neuropathies chez aucun de nos patients et la quasi-totalité était non seulement VIH1 à 91,9% mais aussi sous le schéma thérapeutique de la Stavudine à 89,2%.

La survenue des manifestations neurologiques était corrélée à l'effondrement du taux de CD4 chez les patients de notre série.

Le traitement n'a été arrêté chez aucun de nos patients et nous n'avons enregistré aucun décès.

Mots clés : Neuropathies, ARV, Bamako

Contact : yansha81@yahoo.fr

Identification sheet

Name: KONE

First name: Yansian

Titrate: Evaluation of the neurological demonstrations during treatment Antiretroviral at the Center university hospital of the Point G

Academic year: 2006 - 2007

Town of defence: Bamako

Country of origin: Mali

Point discharge: Library of the Faculty of Medicine, pharmacy and odontostomatology

Sector of interest: Infectious diseases, neurology, public health

Summary: Our study, futurology and descriptive, carried out on december 1, 2005 to november 30, 2006 was related to 37 patients.

The objective of this study was to evaluate the prevalence of the neurological demonstrations during treatment ARV.

The data socio demographic, clinical, biological therapeutic and prognostic were analyzed.

The female sex was slightly prevalent with a sex ratio at 1.06. The age bracket from 31 to 40 years was touched, 70.3% of our patients were married and 32% exerted in the abstract sector.

The neurological demonstrations had a prevalence with 8.08% dominated to 83.8% by the polynévrites only followed polynévrites associated giddinesses, cephalgias and depression.

We noted antecedents of neuropathies at none of our patients and the near total was not only VIH1 with 91.9% but also under the therapeutic diagram of Stavudine with 89,2 %.

Occurred of the neurological demonstrations was correlated to the collapse of the rate of CD4 among patients of our series.

The treatment was stopped at none of our patients and we did not record any death.

Key words: Neuropathies, ARV, Bamako.

Contact: yansha81@yahoo.fr

FICHE D'ENQUETE

I- Identification du patient

Q1: N°

Q2 : Nom du service.....Infectiologie 1 Neurologie 2

Q3 : Age (année).....

Q4 : Profession.....ménagère 1 Commerçant 2 fonctionnaire 3
élève/étudiant 4 autres 5

Q5 : sexe.....féminin 1 masculin2

Q6 : Ethnie.....

Q7 : Résidence.....Bamako 1 Autres 2

Q8 : Statut matrimonial.....célibataire 1 marié(e) 2 veuf (ve) 3 divorcé
(e) 4

Q9 : Statut matrimonial suite.....polygame 1 monogame 2 non
applicable 3

Q10 : Niveau de scolarisation...école coranique 1 école francophone 2 pas
de scolarisation 3

Q11 : Niveau de scolarisation suite.....primaire 1 secondaire 2
supérieur 3

II Antécédents personnel

A : Médicaux

Q12 : Affection neurologique chronique..... Non 1 Oui 2

Q13 : Affection neurologique récente..... Non 1 Oui 2

Q14 : Diabète.....Non 1 Oui 2

Q15 : Hypertension artérielle.....Non 1 Oui 2

Q16 : Autres.....Non 1 Oui 2 Lequel.....

B : Neurochirurgicaux

Q17 : Affection neurochirurgicale ancienne.....Non 1 Oui 2
Laquelle.....

Q18 : Affection neurochirurgicale récente.....Non 1 Oui 2
Laquelle.....

C : Sexualité

Q19 : Rapports non protégés.....Non 1 Oui 2

Q20 : Rapports protégés.....Non 1 Oui 2

Q21 : Partenaires multiples.....Non 1 Oui 2

Q22 : Partenaire unique.....Non 1 Oui 2

III- Antécédents familiaux

Q23 : Troubles neurologique.....Non 1 Oui 2

IV- Examen général

Q24 : Etat général.....Bon 1 altéré 2

Q25 : Poids.....

Q26 : Taille.....

Q27 : Température.....

Q28 : Amaigrissement.....Non 1 Oui 2 quel
pourcentage.....

Q29 : Anorexie.....Non 1 Oui 2

Q30 : Asthénie.....Non 1 Oui 2

Q 31 : Indice de Karnofski avant les troubles..... 100% 1 90% 2 80%
3 70% 4 60% 5 50% 6 40% 7 30% 8 20% 9 10% 10

Q32 : Indice de Karnofski après les troubles.....

Q33 : Stade VIH/SIDA au moment des troublesI= 1 II=2 III=3 IV=4

Q34 : Catégorie CDC au moment des troubles.....A=1 B=2 C=3

V- Examen neurologique

Q35 : Diagnostic syndromique (polynévrites).....Non 1 Oui 2

Q36 : Diagnostic Topographique (autres).....Non 1 Oui 2

Q37 : Diagnostic étiologique.....Non 1 Oui 2

Q38 : Score de Glasgow.....

VI- Neuropathies selon le type de VIH

Q39 : Type de VIH.....VIH1 1 VIH2 2 VIH1 et VIH2 3

VII- Neuropathies selon le taux de CD4

Q40 : Taux de CD4 inférieure à 200/mm³ 1 entre 200 et 350/mm³ 2
Supérieure à 350/mm³ 3

Q41 : Taux de CD4 à l'initiation du traitement anti
rétroviral.....

Q42 : Taux de CD4 au moment des troubles ou dans le mois qui précède les
troubles.....

VIII- Neuropathies selon le schéma thérapeutique utilisé

Q43 : Schéma utilisé.....

- Zidovudine + Lamuvudine + Indinavir 1
- Zidovudine + lamivudine + Indinavir 7
- Stavudine + Didanosine + Névirapine 2
- Zidovudine + Lamivudine + Stocrin 3
- Stavudine + Lamivudine + Stocrin 4
- Stavudine + Lamivudine + Névirapine 5
- Stavudine + Lamivudine + Indinavir 6
- Stavudine + Didanosine + Stocrin 8
- Zidovudine + Didanosine + Lamivudine 9
- Autre schema: Lequel.....10

IX- Les troubles neurologiques

Q44: Existence d'un autre facteur favorisantNon 1 Oui 2
Lequel.....

Q45 : Pronostic des troubles ... Favorable 1 stationnaire 2 défavorable 3

Q46 : Délai d'apparition des troubles (jours).....

Q47 : Conduite à tenir devant les troublesNon 1 Oui 2
Laquelle.....

Q48 : Arrêt du traitementNon 1

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.