

**MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**



**REPUBLIQUE DU MALI**

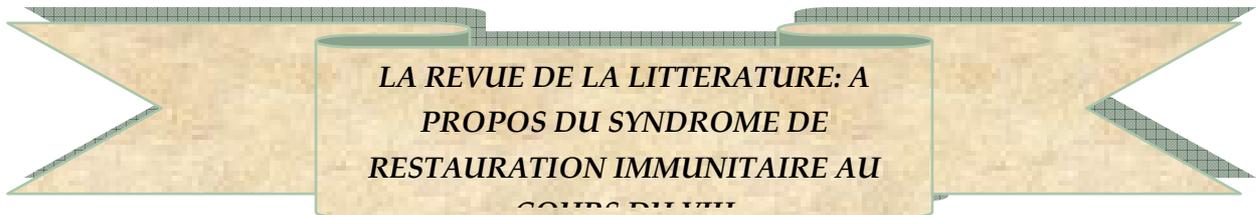
**UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI**



**FACULTÉ DE MÉDECINE DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO - STOMATOLOGIE**

Année Universitaire 2009 – 2010  
N°/...../2010

**THÈSE**



*Présentée et soutenue publiquement le .../.../2010*

*Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie*

*Par*

**Mlle EYOUP SEN Gertrude Patricia**

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



**Président : Professeur Souleymane DIALLO**

**Membres : Docteur Aboubacar Alassane OUMAR**

**Thèse de médecine**

**Mlle Eyoup Sen Gertrude Patricia (Bamako- Mali)**

*Docteur Abdoulaye Mamadou TRAORE*

*Directeur de thèse: Professeur Sounkalo DAO*

# *DEDICACES*

**A toi, Père éternel Dieu Tout Puissant,**

Merci Seigneur, pour tout ce que Tu as fait pour moi jusqu'ici. Tu m'as donné la vie, tu as fait tant pour moi mon Dieu que je ne peux que te rendre gloire, t'adorer et te louer.

Dans ta parole tu nous dis : « **Soyez forts et courageux, ne craignez pas, ne tremblez pas..., car c'est le Seigneur ton Dieu qui marche avec toi : il ne te délaissera pas, il ne t'abandonnera pas.** » (Deut 31,6). Ce verset me permet d'avancer et de me relever à chaque fois que je tombe.

Merci papa, que ton amour règne à jamais dans mon coeur.

**A mes parents, Mr Eyoup Albert et Mme Eyoup Martine,**

Vous m'avez mis au monde, grâce à vous je suis ce que je suis aujourd'hui ; merci pour tout l'amour que vous me donnez. Vous avez toujours été soucieux de l'avenir de votre famille. Ce travail est un modeste témoignage de votre ardeur et de votre engagement dans mon éducation. Pour que vous soyez fier de moi, je trouve la force de me réveiller tous les matins et suis motivée à me battre. Puisse ce travail m'offrir l'occasion de me rendre digne de vos conseils, de votre estime et de votre confiance.

Je remercie le Seigneur de m'avoir donné des parents tels que vous ; puisse-t-Il vous bénir, vous accorder ses grâces et vous garder longtemps parmi nous afin que vous profitiez du fruit de votre labeur.

Je vous aime.

**A mes frères et sœurs, Jean-Daniel, Christian Bernard, Albert Alain,  
Elisabeth Justine, Christine Laure,**

Vous m'avez soutenue, remonté le moral quand il le fallait ; malgré mes exigences et les moments difficiles, vous avez été compréhensifs à mon égard.

Je vous suis éternellement reconnaissante pour ce que vous êtes ; merci pour la paix, l'unité et l'amour qui règnent au sein de nous ; puissent-elles perdurer jusqu'à la fin.

Je vous aime. Que Dieu vous bénisse !

**A Mariama Eyoup,**

Tu es entrée dans la famille il ya peu, mais tu en fais partie pleinement. Merci pour tout ton soutien et ton affection.

Que Dieu te permette d'être encore dans notre famille pour longtemps et qu'Il te bénisse.

**A ma grand-mère Mounangal Christine,**

A toi qui m'as toujours soutenue par tes prières, je sais que ton plus grand souhait est de me voir rentrer déjà médecin et pouvoir enfin te soigner. Ton rêve est devenu réalité et j'espère que le Seigneur t'accordera encore de longs jours pour me voir à l'œuvre. Je t'aime.

**A mon oncle feu Alexandre Massis,**

Dieu t'a rappelé à lui, mais je sais que de là où tu es, tu es fier de moi. Tu es parti sans qu'on ne puisse se revoir mais sache que tu resteras dans mon cœur. Je te dis encore une fois ADIEU tonton Alexandre.

**Au Docteur Félix Essiben,**

Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté et puisse Dieu te donner d'être toujours brillant dans ta carrière de médecin et j'espère te ressembler un jour.

**A mes neveux,**

**Marie-Isabelle, Yves-Nathan, Alexandra.**

# *REMERCIEMENTS*

**Aux Docteurs Fabrice Djeutcheu, Sylvie Matchi, Thierry Lamaré,  
Alliance Sighoko, Sylvianne Djoko, Denise Tamga, Didier Belek,**

Vous avez été mes parents ici à Bamako, je vous remercie de m’ avoir acceptée  
comme une des vôtres ; merci pour l’ affection que j’ ai bénéficié de votre part.

Je souhaite que la vie soit indulgente et juste envers vous.

**A ceux qui sont chers à mon cœur,**

**Christelle Monkam, Neuilly Tafo, Paulette Djeugoue, Ariane Njanja, Estelle  
Assako, Judith Bazechouin, Maguy Nkott, Patricia Lissouh, Angèle Manie,  
Tatiana Mbena,**

**Dr Férid Tatié, Dr Freddy Simo, Lévis Kouekam, Jerry Ngandeu, Steve  
Tagne, Eric Moypou,**

Vous occupez chacun de vous, une place particulière dans mon cœur. Merci  
pour tous ces bons et chaleureux moments passés ensemble.

Puisse Dieu garder chacun de vous et puisse notre amitié rester intacte, voire se  
renforcer.

**A Raïssa Epassa,**

Ma chérie, malgré le peu de temps passé ensemble et la distance qui nous  
sépare, tu comptes beaucoup pour moi. Tu es la petite sœur que je n’ ai jamais  
eue.

J'espère te revoir un jour.

**A ma promotion : SEGALEN,**

**Gilles KOUAM, Rodrigue TIOKENG, Cédric SIDI, Estelle MEGNE,  
Judith BAZECHOUIN, Paulette DJEUGOUE, Christelle DJOMKOUE,  
Alain Bertrand ESSOTE, Guillaume KAMDEM, Hermann KENFACK,  
Lévis KOUEKAM, Georgette MABOUNE, Carole MAKOUGANG,  
Christelle TONSI, Millie DJOUBI, Cédrick MBASSI, Tatiana MBENA,  
Jerry NGANDEU, Neuilly TAFO, Madye NGO DINGOM, Christel  
NJONJO, Assamahou NJUMAMVOUI, Don SANAMA, Steve TAGNE,  
Patrick TAYEM, Nina TCHOGANG, Rodrigue DJOUFANG, Dorvale  
KWABONG, Rosine KWISSU, Marie-Christine MBAGA, Pélagie  
MVUKAP, Aïcha NDICHOUT, Linda NDANDJO, William TCHAWA,  
Michelle NINTYONYO, Freddy SIMO, Férid TATIETSE, Josiane SIGNE,  
Willy Zongo, Pierre BEDJI,**

Nous avons évolué ensemble, nous avons vécu des moments joyeux et des moments douloureux. Sept longues années passées à vos côtés ne se comparent pas à une journée ; c'est pourquoi je vous considère comme une famille.

Puisse Dieu veiller sur chacun de nous où que nous soyons, quoique nous fassions, et puisse t-Il selon sa bonne volonté nous permettre de nous retrouver tous ensemble un jour.

**A Feue Nancy YONG et à Feu Frédéric MENTZ .....**

**A Jerry Marcel Ngandeu,**

Je voudrais te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi, pour les moments passés ensemble, merci de m'avoir aidée à devenir en partie ce que je suis aujourd'hui. Tu comptes beaucoup pour moi et tu le sais ; puisse le Seigneur Dieu Tout Puissant faire de toi l'homme qu'il voudra que tu sois selon sa volonté divine.

**A mon groupe d'étude : Neuilly, Rodrigue, Herman, Millie**

C'est grâce à vous que je suis ici aujourd'hui. Merci pour tout. Que Dieu vous bénisse.

**A mes enfants de Bamako,**

**Sinclair FOUELEFACK, Flore TCHANA, Flaure LATAGUIA, Serges TAKAM, Landry SIEWE, Olivier EKOUNE**

Merci de m'avoir acceptée et d'avoir été là.

**A ma famille de Bamako,**

**Stéphane TCHOMTCHOUA, Yannick MODI, Nina TCHOGANG, Cédrick MBASSI, Cyrill MBASSI, Minette TADIE, Kévin KAMSU, Yannick MBIA, Armel TCHOMTCHOUA, Martial FASSEU,**

Merci pour les moments passés ensemble. Je vous porte chacun dans mon cœur.

**A la famille Fofana,**

Merci de m'avoir acceptée.

**A mes voisins,**

**Georgette, Tatiana, Férid, Diane, Rodrigue, Mariane, Yvan, Mohammed,  
Korotoumou, Diany, Davy, Michelle, Yvan, Nadia, Nadia,**

Vous avez été disponibles pour moi; nous avons passé de beaux moments.

Merci pour tout.

**Au Renouveau Charismatique Catholique du Mali et ses membres,**

Vous m'avez aidée à renforcer ma foi en Dieu ; je vous serai éternellement reconnaissante pour cela.

Puisse le Seigneur vous accorder ses grâces et puisse le Saint-Esprit vous accompagner partout où vous serez.

**A l'AEESCM,**

Merci pour tout.

**Aux promotions PRADIER, CESAR, DE GAULLE, SPARTE, ASTURIE,  
STATE,**

Puissent l'unité, la paix et l'amour régner au milieu de vous.

*HOMMAGES*  
*AUX*  
*MEMBRES DU*  
*JURY*

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,**

*Le Professeur Souleymane DIALLO.*

- **Spécialiste en pneumo-phtisiologie,**
- **Chef de service de Pneumo-Phtisiologie du CHU du point G,**
- **Maître de conférences à la Faculté de Médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie de Bamako (FMPOS),**
- **Responsable de cours de sémiologie et de pathologie respiratoire à la FMPOS,**
- **Chercheur clinicien au programme NIAID/ NIH/ FMPOS sur la tuberculose et le Sida,**
- **Médecin Colonel des Forces Armées Maliennes**

Cher maître,

Vous nous faites un grand plaisir en acceptant de présider ce jury.

Ce qui frappe de prime abord chez vous, c'est la simplicité avec laquelle vous accueillez les autres, ainsi que votre calme. Votre disponibilité et votre sens du travail bien fait, sont des qualités qui forcent notre admiration.

Recevez, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**

*Le Docteur Aboubacar Alassane OUMAR.*

- **Pharmacologue à la FMPOS,**
- **Assistant chercheur au SEREFO/FMPOS.**

Cher maître,

Nous avons eu le plaisir de vous connaître. Vous avez su nous mettre à l'aise dès le premier abord. Votre disposition à nous écouter, et à combler nos attentes nous ont marqués et nous avons pu apprécier l'homme que vous êtes : rigoureux, simple, aimable et travailleur.

Trouvez ici cher maître nos sincères remerciements.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**  
*Le Docteur Abdoulaye Mamadou TRAORE.*

- **Spécialiste des maladies infectieuses, UCAD Dakar Sénégal,**
- **Diplômé Universitaire de Lutte antipaludique IMTSSA- Marseille,**
- **Master en Management de Projets – ISM : Institut Supérieur de Management de Dakar,**
- **Candidat au Master d’Epidémiologie (Institut de Santé et Développement, ISED, Sénégal).**

Cher maître,

Vous nous avez montré à travers ce travail quel homme de science rigoureux vous êtes. Vous nous avez apporté des contributions qui ont grandement enrichi ce document.

Nous vos remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

*Le Professeur Sounkalo DAO.*

- **Maître de conférences en maladies infectieuses à la FMPOS,**
- **Investigateur clinique au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la tuberculose (SEREFO),**
- **Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT),**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI),**
- **Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).**

Cher maître,

C'est un grand honneur et un immense plaisir que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités d'écoute, de compréhension de votre prochain, sont admirables. Plus qu'un maître, vous êtes un éducateur, un conseiller.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre sens élevé du travail bien fait, votre enseignement de qualité, votre disponibilité associée à vos valeurs

humaines font de vous un maître exemplaire.

Recevez ici cher maître le témoignage de notre reconnaissance pour tout ce que nous avons appris à vos côtés et notre profonde gratitude.

## SOMMAIRE

### INTRODUCTION

6-8

---

I GENERALITES 9-68

II METHODOLOGIE 69-74

III RESULTATS 75-103

3.1 RESULTATS ET ANALYSES SYNTHETIQUES

75

---

3.1.1 Le SRI associé à *M.tuberculosis*

79

3.1.2 Le SRI associé à *M.leprae*

87

3.1.3 Le SRI associé à *MAC*

91

3.1.4 Le SRI associé à *JC virus*

94

3.1.5 Le SRI associé à *C.neoformans*

95

3.1.6 Le SRI associé à *CMV*

97

3.1.7 Autres

98

IV COMMENTAIRES ET DISCUSSION 104-114

V CONCLUSION 115

VI RECOMMANDATIONS 116

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 117-130

ANNEXES

### ABREVIATIONS:

**3TC:** Lamivudine

**ABC:** Abacavir

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**Ag HBS:** Antigène de l'hémoglobine S (australia)

**AIDS:** Acquired immune deficiency syndrome

**ALAT:** Alanine aminotransférase

**ART:** Antiretroviral therapy

**ARV:** Antirétroviral

**ASAT:** Aspartate aminotranférase

**ATV:** Atazanavir

**AZT:** Zidovudine

**BAAR :** Bacille acide alcoolo-résistant

**BK:** Bacille de Koch

**CDC:** Center for disease control

**CHU :** Centre hospitalier universitaire

**CMV:** Cytomégalovirus

**CV:** Charge virale

**D4T:** Stavudine

**DDC:** Zalcitabine

**DDI:** Didanosine

**DRV:** Darunavir

**EBV:** Epstein Barr Virus

**EDS :** Enquête démographique de santé

**EFV :** Efavirenz

**ELISA :** Enzyme Linked Immunorbent Assay

**ETV :** Etravirine

**FosAmp :** Fosamprénavir

**FTC:** Emtricitabine

**HAART:** Highly Active Antiretroviral Therapy

**HBV:** Hepatitis B virus

**HCV:** Hepatitis C virus

**HHV8:** Human herpes virus 8

**HIV:** Human immunodeficiency virus

**HPV:** Human papilloma virus

**HSV:** Herpes simplex virus

**HTLV:** Human T-cell leukemia/lymphoma virus

**IDV:** Indivar

**IL:** Interleukine

**INNTI:** Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

**INTI:** Inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la transcriptase inverse

**IP:** Inhibiteur des protéases

**IRIS:** Immune reconstitution inflammatory syndrome

**LAV** : Lymphadenopathy associated virus

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**LEMP** : Leucoencéphalopathy multifocale progressive

**LGP** : Lynphadénopathie persistante généralisée

**LPV/RTV**: Lopinavir + ritonavir

**MAC**: Mycobacterium avium complex

**ml**: Millilitre

**mm<sup>3</sup>**: Millimètre cube

**NK**: Natural killer

**NPI**: Nouveaux pays industrialisés

**NVF**: Nelfinavir

**NVP**: Névirapine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONU** : Organisation des Nations Unies

**PMA**: Pays les moins avancés

**PVVIH** : Personnes/ Patients vivant avec le VIH

**RNA**: Ribonucleic acid

**RTV**: Ritonavir

**SIDA**: Syndrome d'immunodéficience acquise

**SNC**: Système nerveux central

**SQV** : Saquinavir

**SRI** : Syndrome de reconstitution immunitaire

**T-CD4+** : Cellule T « helper »

**T-CD8** : Cellule T « helper »

**TDF** : Tenofovir

**TME** : Transmission mère enfant

**TPV** : Tipranavir

**UDVI** : Usagers de drogue par voie injectable

**μL** : Microlitre

**VIH**: Virus de l'immunodéficience humaine

**VZV**: Varicelle zona virus

## **INTRODUCTION**

L'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART « Highly Active Antiretroviral Therapy ») dans la prise en charge de l'infection à VIH, a permis une reconstitution au moins partielle de la réponse immune ; ce qui se traduit par une diminution considérable de l'incidence des infections opportunistes et de la mortalité [1]. Cependant, cette reconstitution peut parfois être pathologique, à l'origine de la survenue d'un syndrome de restauration immune (IRIS selon la terminologie anglo-saxonne), individualisé et défini par Martyn A. French [2].

Le syndrome de restauration immunitaire selon Breton et French, correspond à des manifestations pathologiques liées à la présence d'une réponse immunitaire excessive dirigée contre des antigènes d'un agent infectieux ou non [1,2].

Le SRI est un évènement très fréquent. Ainsi, une étude effectuée à Londres en 2005 avait montré que sur 199 patients atteints du VIH, 44 patients soit 23% avaient développé un SRI [3].

Ailleurs, les premières études réalisées dans certains pays dits à ressources limitées (Inde et Thaïlande) ont trouvé des incidences plus faibles entre 8 et 12,6% [4]. En Afrique du Sud (Murdoch et al, 2007), une étude prospective a aussi montré que chez 423 patients naïfs suivis pendant 6 mois, 44 patients soit 10,4% avaient développé le SRI [5]. Au Sénégal, une étude rétrospective sur trois ans (2003-2006), a révélé une prévalence du SRI de 39,2% [6]

De nombreux agents infectieux peuvent être à l'origine du SRI, ainsi que des pathologies auto-immunes ou inflammatoires [1]. Les premières observations concernent surtout les mycobactérioses (tuberculose et mycobactérioses atypiques dont *MAC*), mais aussi la cryptococcose, la cytomégalovirose [1,7].

La tuberculose serait à l'origine de plus de la moitié des cas du SRI [1,4]. En effet, la fréquence du SRI au cours de la tuberculose atteint 25% à 43% selon les études réalisées en Europe et aux Etats-Unis [4]. En Afrique du Sud, la fréquence du SRI au cours de la tuberculose/VIH était de 12%, allant jusqu'à 32% lorsque le traitement ARV était débuté dans les 2 mois après le début du traitement antituberculeux [4]. Au Sénégal, cette fréquence était de 42,5% [6].

Au Mali, peu d'études ont été réalisées. En effet, l'absence de signes cliniques typiques et de tests diagnostics spécifiques ne facilitent pas sa mise en évidence.

Il nous a donc paru nécessaire, de faire une revue de la littérature à travers cette étude afin de disposer de données de base pouvant servir de référentiels sur le SRI.

Pour ce faire, nous nous sommes fixés comme objectifs :

## 1)Objectif Général :

Décrire l'épidémiologie du syndrome de restauration immunitaire au cours du VIH à partir de la revue de la littérature.

## 2)Objectifs Spécifiques :

- Décrire le profil clinique des patients au cours du SRI à travers la revue de la littérature.
- Déterminer le délai moyen d'apparition du SRI décrit par les différents auteurs.
- Déterminer le devenir des malades au cours du SRI.

Notre travail se structure autour de deux principales parties : dans une première partie, nous ferons une revue sous forme de généralités et dans la seconde, qui est notre travail personnel, nous décrirons notre méthodologie de recherche, les résultats obtenus en les discutant et les conclusions de notre étude.

*PREMIERE PARTIE:*

*RAPPELS SUR LA REVUE*

*SCIENTIFIQUE, LE VIH ET LE*

*SRI*

## I. GENERALITES

### 1.1 Quelques notions sur la revue scientifique.

#### 1.1.1 Revue scientifique [8]

Une revue scientifique est une revue académique destinée à publier des travaux de recherche originaux et à animer le débat scientifique. Les revues scientifiques, dans leur grande majorité, sont spécialisées dans un aspect particulier d'un domaine scientifique. Les articles publiés sont examinés auparavant par un comité de lecture composé de chercheurs de la même spécialité. Une revue scientifique ne doit pas être confondue avec un article de revue, qu'elle peut publier.

La publication d'un travail de recherche dans une revue scientifique permet de le confronter à la communauté scientifique, et d'archiver les résultats pour référence ultérieure. Dans le cadre de l'évaluation des performances de recherche, on tente de comptabiliser le nombre de publications, l'impact des revues scientifiques dans lesquelles elles sont publiées et le nombre de publications ultérieures citant chacune d'elles. Cette technique d'évaluation, parfois décriée pour ses biais, est appelée bibliométrie.

Ces revues peuvent être l'émanation de sociétés savantes ou d'académies des sciences, par exemple, mais peuvent aussi avoir été fondées indépendamment. Des éditeurs de presse se spécialisent dans leur édition, impression et distribution.

La première revue scientifique a vu le jour à Paris en 1665 sous le nom de « *Journal des savants*. Son émule britannique, les « *Philosophical Transactions*

*of the Royal Society* » apparu la même année, servira de modèle aux futures revues scientifiques.

Le nombre des revues scientifiques a fortement progressé au cours des XIX<sup>ème</sup> et XX<sup>ème</sup> siècles. Une des explications est la multiplication des domaines de compétence et de spécialisation.

Le contenu d'une revue scientifique se présente généralement comme une collection d'articles ayant des auteurs différents. Les sujets de ces articles n'ont en général pas de rapport entre eux (excepté qu'ils appartiennent tous au domaine scientifique de la revue).

Le comité éditorial est un groupe de chercheurs auxquels les auteurs envoient leurs manuscrits. Il se charge de constituer un comité de lecture approprié pour le manuscrit, et assure l'anonymat de celui-ci en procédant à toutes les transactions entre celui-ci et les auteurs. Il est avantageux pour une revue de compter des chercheurs renommés dans son comité éditorial. Leur liste est en général publiée sur la seconde couverture de la publication.

Ni les auteurs, ni les membres des comités de lectures, ne sont rémunérés pour la publication d'un article. Une critique récurrente des revues scientifiques porte sur le prix des abonnements, particulièrement pour les institutions (bibliothèques de recherche, etc.). Par ailleurs, certaines revues demandent le paiement de frais pour la soumission de tout manuscrit (qu'il soit finalement publié ou non).

Les droits d'auteur des articles sont généralement transférés à la maison d'édition du journal. L'auteur doit pour cela signer un contrat de transfert, et conserve certains droits de distribution de son travail (sur son site Internet par exemple), avec cependant des conditions plus restrictives pour la version mise en forme par l'éditeur. Il est cependant nécessaire pour un auteur de demander

l'autorisation d'inclure dans un ouvrage ultérieur un schéma ou une photographie publiée dans une revue, ce qui peut être jugé choquant.

La maison d'édition n'a cependant pas de droits de propriété intellectuelle sur le contenu lui-même de l'article. Par exemple, un travail ainsi publié peut, le cas échéant, donner lieu à un brevet par les auteurs ou leur institution. Les idées et concepts apparaissant dans l'article peuvent être republiés et développés ailleurs, cependant, les autres auteurs ont une obligation morale (que font valoir les comités de lecture) de citer les travaux qui, les premiers, les développèrent.

## **1.2. Histoire du VIH/SIDA. [9, 10]**

Les premiers cas d'infection à VIH diagnostiqués rétrospectivement remontent au début des années 60 et l'épidémie actuelle s'est probablement développée à bas bruit durant les années 70. C'est en 1982 que Luc Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi et Jean Claude Chermann parviennent à isoler pour la première fois l'agent pathogène du sida auquel il a donné le nom de *Lymphadenopathy Associated Virus* ou LAV (futur VIH-1) [8]. Et le nom d'AIDS (sida en français) est utilisé pour la première fois par le scientifique Bruce Voeller.

Au Mali, le premier cas de sida a été observé en 1985 [10].

## **1.3. Epidémiologie [11]**

Selon le rapport 2009 de l'ONUSIDA, le nombre de personnes vivant avec le VIH a continué d'augmenter en 2008, atteignant une estimation de 33,4 millions [31,1millions- 35,8millions]. Le nombre total de personnes vivant avec le virus en 2008 a dépassé de 20% celui de 2000, et la prévalence était approximativement trois (3) fois plus grande qu'en 1990.

L'augmentation continue dans la population, des personnes vivant avec le VIH, reflète les effets combinés du taux élevé de nouvelles infections par le HIV et de l'impact salubre de la thérapie antirétrovirale.

En Décembre 2008, approximativement 4 millions de personnes, des pays à faible et moyen revenu, recevaient le traitement antirétroviral (10 fois plus qu'il ya cinq ans). En 2008, environ 2,7 millions [2,4 millions-3,0 millions] de nouvelles infections au VIH se sont produites. Il est estimé que 2 millions [1,7 millions-2,4 millions] de décès, attribuables aux maladies associées au sida, sont survenus à travers le monde en 2008.

Les dernières données épidémiologiques indiquent que globalement, l'expansion du sida semble avoir culminé en 1996, quand 3,5 millions [3,2 millions-3,8 millions] de nouvelles infections au VIH ont apparues. En 2008, le nombre estimé de nouvelles infections était approximativement de 30% plus bas que celui atteint 12 ans plus tôt.

En rapport avec l'intervalle entre la séroconversion du VIH et l'apparition de la maladie, la mortalité annuelle liée au VIH semble avoir atteint son point culminant en 2004, lorsque 2,2 millions [1,9 millions-2,6 millions] de décès ont eu lieu. Le nombre estimé de décès liés au sida en 2008 était à peu près de 10% plus bas qu'en 2004.

Environ 430 000 [240 000-610 000] nouvelles infections au VIH se sont produites chez des enfants de moins de 15 ans en 2008. La plupart de ces nouvelles infections sont censées provenir de la transmission in utero, durant la délivrance ou pendant le post partum lors de l'allaitement. Le nombre d'enfants nouvellement infectés au VIH en 2008 a été environ de 18% plus bas qu'en 2001.

L'épidémie semble s'être stabilisée dans la plupart des régions, bien que la prévalence continue d'augmenter, en Europe de l'Est et en Asie centrale et dans

d'autres régions de l'Asie, due à un taux élevé de nouvelles infections par le HIV. L'Afrique Subsaharienne reste la région la plus fortement affectée, représentant 71% de toutes les nouvelles infections par le HIV en 2008.

### **Situation du VIH au Mali [10]**

Les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection VIH au Mali, réalisée en 2006 dans la population générale adulte au cours de l'enquête démographique (EDS IV), ont montré une baisse du taux de prévalence du sida de 1,7% à 1,3% [10]. Néanmoins, Le pays réunit tous les facteurs clés de la propagation et de potentialisation de l'impact de l'épidémie: grande pauvreté (près de 70% de la population vit en dessous du seuil de pauvreté), illettrisme (70%) notamment chez les femmes, flux migratoires internes et externes importants et croissants, pratiques socioculturelles à risque telles que le lévirat et le sororat.

Après la découverte du premier cas de sida au Mali en 1985 et la première enquête de séroprévalence à Bamako en 1987, le Gouvernement a pris la résolution de faire face à la pandémie par la mise en place du Programme National de Lutte contre le Sida (PNLS) avec l'aide des différents partenaires.

La lutte contre le sida occupe de ce fait une place de choix dans toutes les politiques et stratégies nationale de développement mises en place ces dernières années. Ainsi l'étude Prospective Nationale Mali 2025, la Stratégie Nationale de Lutte contre la Pauvreté et le Cadre stratégique de lutte contre la pauvreté ont retenu la lutte contre le VIH/Sida comme un des axes stratégiques prioritaires de lutte contre la pauvreté. [10].

L'accès au traitement par les antirétroviraux apparaît comme une réponse à un besoin ressenti aussi bien par les PVVIH que par la communauté, les personnels de santé ou les partenaires.

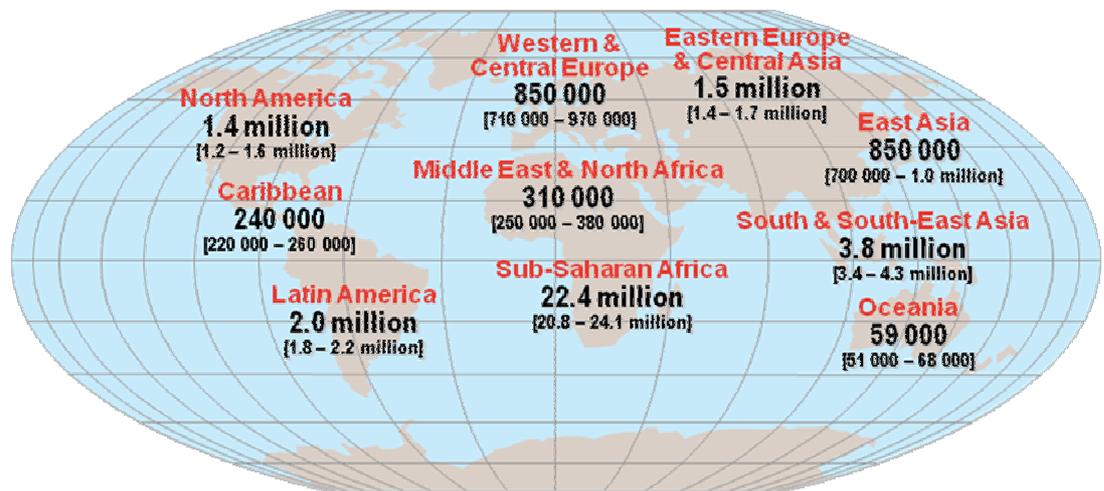
Le Plan sectoriel SIDA du Ministère de la Santé (2005-2009) prévoyait, dans les cinq années suivantes, d'« assurer la prise en charge des infections opportunistes de tous les malades fréquentant les services de santé », un accent particulier étant mis sur la tuberculose. Pour ce qui concerne les antirétroviraux, l'objectif était de couvrir progressivement les besoins en ARV sur l'ensemble du pays et, d'ici 2009, de prendre en charge 26 000 patients.

La déclaration de politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA recommande d'assurer la gratuité des soins et des médicaments (ARV) à tous les PVVIH ayant besoin d'un traitement sans distinction aucune. La gratuité des antirétroviraux a été complétée par une déclaration de la gratuité de l'ensemble des soins pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA, posant les bases de l'accès à une prise en charge médicale gratuite pour tous les patients séropositifs, y compris le traitement des infections opportunistes et le suivi biologique.

C'est ainsi que l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV) a débuté en Novembre 2001 à partir de 3 sites prescripteurs (l'hôpital du Point G, l'hôpital Gabriel Touré et le CESAC) et d'un laboratoire de référence, l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), situés à Bamako.

## Adults and children estimated to be living with HIV, 2008

[www.unaid.org](http://www.unaid.org) [11]



**Total: 33.4 million (31.1 – 35.8 million)**

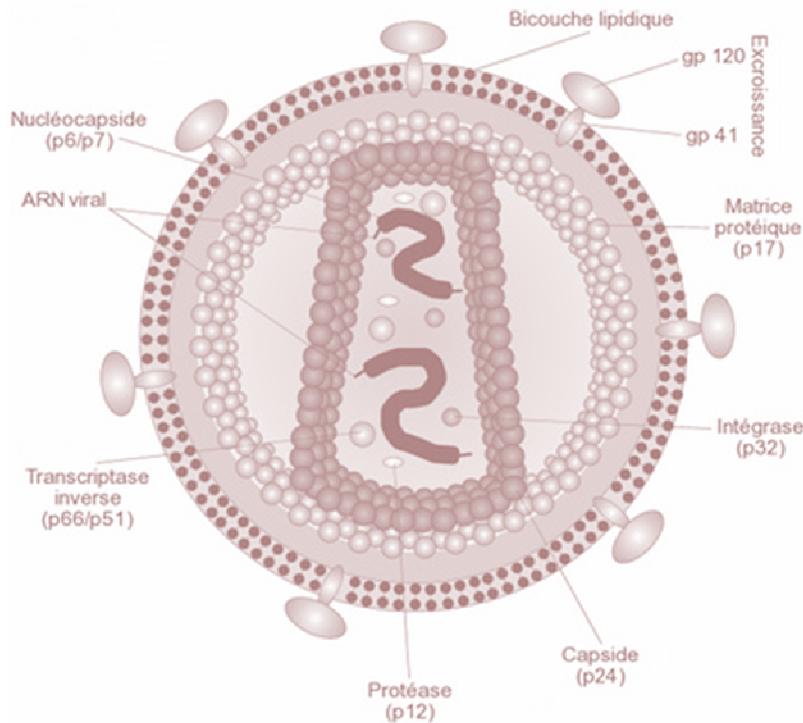
December 2009

### 1.3.1 Agent pathogène [12]

Le VIH1 et le VIH2 appartiennent à la famille des rétrovirus. Cette famille est subdivisée en 3 sous familles : les oncovirus, les spumavirus, les lentivirus (VIH1 et VIH2) [9].

#### 1.3.1.1. Structure

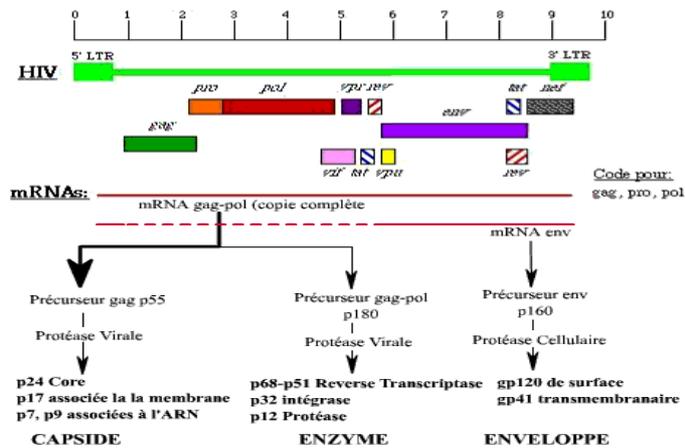
Le VIH est un virus sphérique de 90 à 120 nm de diamètre lorsqu'il est observé au microscope électronique. Il est composé d'une enveloppe périphérique (membrane), d'une matrice et d'une capsid centrale.



**Figure 1 : Structure du VIH**

### 1.3.1.2. Génome viral

Le génome du VIH est composé de neuf gènes. Les trois principaux sont **gag**, **pol** et **env** qui définissent la structure du virus. Les six autres gènes sont **tat**, **rev**, **nef**, **vif**, **vpr** et **vpu** (ou **vpx** pour le VIH-2) qui codent des protéines régulatrices, dont les fonctions ne sont pas connues avec précision.



**Figure 2 : Structure génomique du VIH 1**

### 1.3.1.3. Variabilité génétique

Le virus VIH se présente sous divers aspects génétiquement très proches. L'on décrit pour le VIH1, trois groupes distincts : M, N et O. Le groupe M (majoritaire) regroupe 10 sous-types (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J). Dans les pays occidentaux, le sous type B prédomine, et dans le reste du monde c'est le sous-type C qui domine.

Les VIH1 du groupe N et O (Outlier) identifiés en Afrique centrale (Cameroun et au Gabon) sont plus rares.

Le VIH 2 a 7 sous types nommés de A à G [9].

### 1.3.1.4. Le réservoir du virus

Il est strictement humain. Il s'agit de la sous population des lymphocytes TCD4+ helper (ou auxiliaires), mais aussi des monocytes, macrophages ou des cellules de la même origine telles que les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans ainsi que les cellules microgliales du cerveau.

### **1.3.2 Modes de contamination [9]**

La transmission du VIH se fait selon trois principaux modes :

#### **❖ La transmission par voie sexuelle**

Principale voie de contamination du VIH, elle s'effectue par des rapports hétérosexuels ou homosexuels avec une personne contaminée ; certains facteurs locaux augmentent le risque (rapport anal réceptif, lésions génitales, saignement). Les rapports oro-génitaux sont potentiellement contaminants mais à un moindre risque.

En Afrique, le mode hétérosexuel semble être plus fréquent que celui homosexuel.

#### **❖ La transmission sanguine**

Elle se fait par l'intermédiaire de sang contenant le virus (transfusion de sang et dérivés).

La toxicomanie intraveineuse, les pratiques des partages de seringue ou de produits entre les usagers de drogues par voie injectable (UDVI) conduisent aussi à la transmission de l'infection à VIH ; de même que les pratiques traditionnelles comme les tatouages, la scarification, l'excision et la circoncision.

#### **❖ La contamination professionnelle (Accidents d'exposition au sang).**

Le personnel de santé peut être contaminé par des piqûres accidentelles (récapuchonage des aiguilles), coupures, projections sur les muqueuses ou sur une plaie.

## ❖ **Transmission mère enfant (TME)**

La TME du VIH peut survenir à différentes étapes : pendant la grossesse, au moment de l'accouchement et pendant l'allaitement [9].

### **1.3.3 Facteurs favorisants [9]**

Cette transmission peut être favorisée :

Sur le plan sexuel par :

- Les rapports sexuels occasionnels non protégés
- Les partenaires connus séropositifs pour le VIH
- Les infections ou lésions génitales chez le partenaire

Sur le plan sanguin il s'agit de :

- La transfusion de sang ou de dérivés,
- La toxicomanie intraveineuse.

Sur le plan vertical:

- Le portage par la mère du VIH,
- L'exposition intense du fœtus aux liquides organiques infectés de la mère.

Par ailleurs, nous pouvons ajouter comme facteurs augmentant le risque de transmission : le degré d'infectiosité, la susceptibilité du récepteur, les menstruations, les partenaires multiples, la pauvreté, les facteurs culturels (lévirat, soréat, polygamie, excision, tatouage, circoncision), les facteurs liés au genre (la femme est biologiquement et économiquement plus exposée).

### 1.3.4 Physiopathologie [9,13]

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'évolution vers le sida :

- Entrée et multiplication du virus dans les cellules.
- Déplétion des défenses de l'organisme (cellules portant la molécule CD4)
- Apparition des infections opportunistes et des tumeurs.
- Sans traitement ARV, évolution vers l'épuisement total des défenses et décès.

#### 1.3.4.1. Entrée et multiplication du VIH

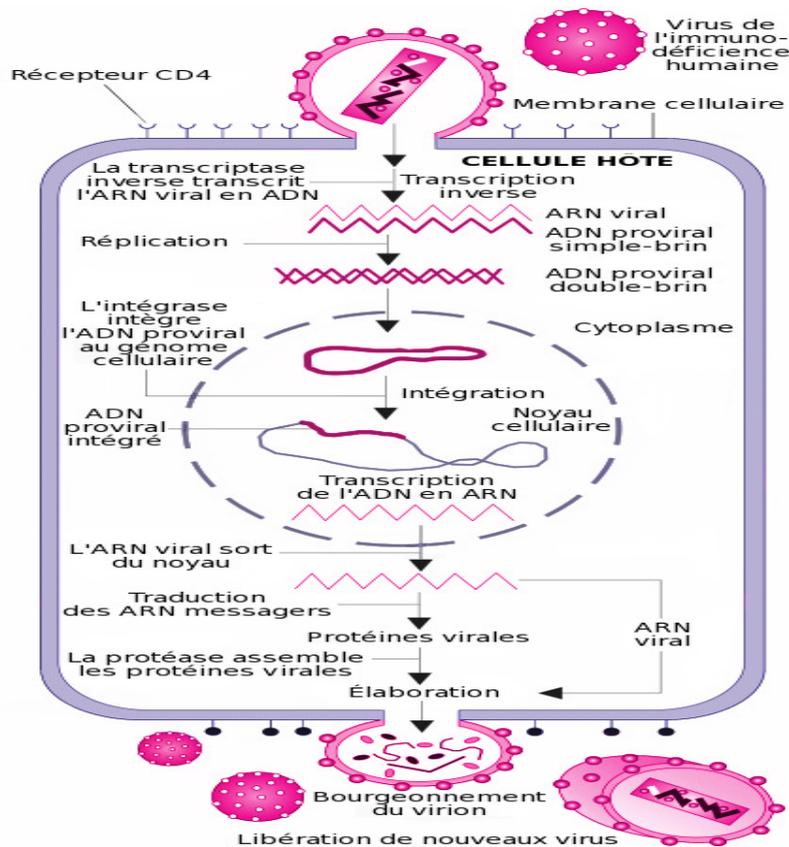
❖ Cellules cibles du VIH:

- *Les cellules lymphoïdes TCD4* : principales cellules infectées (90%) dans lesquelles le VIH pénètre et peut rester latent mais se répliquer en abondance lorsque celles-ci sont activées ;

- *Les cellules présentatrices d'antigènes* telles que les macrophages (5-7%), les cellules microgliales, les cellules de Langerhans ou cellules dendritiques, dans lesquelles le VIH se réplique peu et son effet cytopathogène in vitro est souvent faible voire inexistant.

## ❖ Cycle de réplication du VIH

- La première étape correspond à la pénétration du virus dans la cellule. Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe du virus (gp 120), de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs (CXCR4 et CCR5) ;
  
- La deuxième étape comporte :
  - La synthèse d'ADN proviral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse; lors de cette synthèse, des erreurs à l'origine de la variabilité génétique sont commises par cette enzyme,
  
  - L'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule lymphocytaire grâce à l'intégrase;
  
- La troisième étape consiste en la production de nouvelles particules virales de la manière suivante :
  - Transcription de l'ADN viral en ARN,
  - Synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers viraux,
  - Assemblage des protéines virales après activation de la protéase,
  - Et formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire et prêtes à aller infecter d'autres cellules.



**Figure 3 : Cycle de réplication du VIH**

### 1.3.4.2. Conséquences de la multiplication virale sur le système immunitaire

Le VIH détruit progressivement le système immunitaire en infectant les lymphocytes CD4 (mécanisme direct) et entraînant une activation immunitaire qui conduit à de multiples phénomènes immunitaires pathologiques dont :

- Un déficit quantitatif multifactoriel des lymphocytes TCD4: par un effet cytopathogène du virus (lyse des cellules par les particules virales), par un effet cytolytique des CD8 activés, par une apoptose accélérée, et par un déficit de régénération du pool de CD4 par le thymus.

- Un déficit qualitatif des CD4 restants: altération des fonctions de prolifération, altération de la production d'IL2 et diminution de la réponse anti VIH
- Il existe aussi une altération des autres fonctions lymphocytaires (lymphocytes B, cellules NK, cellules présentatrices d'antigènes), ainsi qu'une diminution de la réponse vis-à-vis d'un antigène.
- Charge virale croissante.

La réplication permanente du virus entraîne une activation constante du système immunitaire, insuffisante cependant pour contrôler le VIH, conduisant progressivement à un déficit profond de l'immunité cellulaire. Les infections opportunistes surviennent alors avec l'apparition du sida clinique.

## **1.4 Histoire naturelle de l'infection VIH [9, 14]**

### **1.4.1. Primo-infection ou phase aiguë**

La primo-infection par le VIH est le plus souvent symptomatique (40 à 90 % des cas) mais souvent non diagnostiquée. Elle survient de 10 à 15 jours pouvant aller au-delà après le contage.

Elle peut se manifester par un syndrome d'allure grippal comprenant :

- Une fièvre
- Des myalgies et des arthralgies
- Des signes cutanéomuqueux (rash maculo-papuleux, urticaire)
- Pharyngite érythémateuse parfois ulcérée
- Des signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, candidose orale)
- Des manifestations neuropsychiques (méningite lymphocytaire +++)

- Des signes hématologiques (adénopathies, splénomégalie, syndrome mononucléosique sanguin)
- Une cytolysse hépatique

De même, il se produit une augmentation forte de la charge virale qui diminue rapidement du fait de la réponse immunitaire; il se produit l'installation d'un fort taux d'anticorps anti VIH qui se maintient longtemps.

Le diagnostic de primo-infection est donc important à faire car il peut y avoir des implications thérapeutiques immédiates et cette période est associée à un risque de transmission important.

#### **1.4.2. Phase de latence ou phase de lymphadénopathie chronique**

Elle résulte de l'équilibre entre les CD4 détruits et la compensation en CD4. La réplication du virus dans le sang diminue et se stabilise à un niveau qui varie selon les personnes. Les patients ne souffrent plus de symptômes cliniques invalidants.

On peut noter :

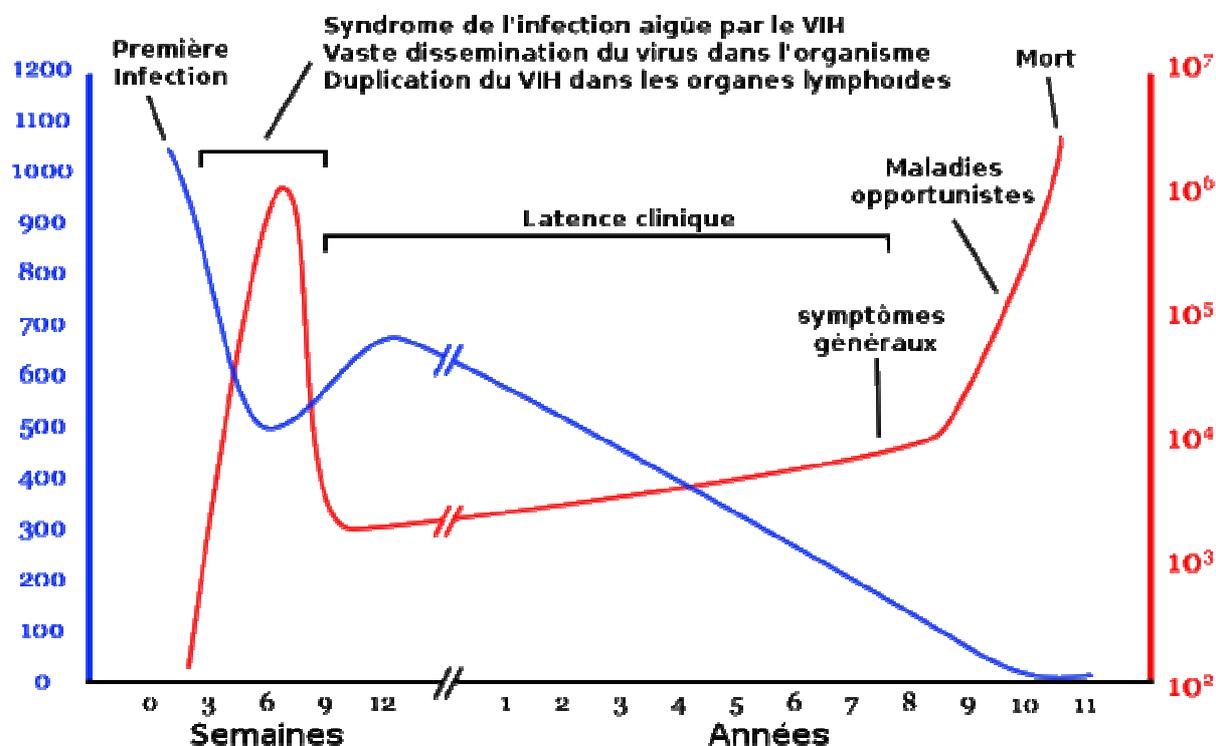
- la présence d'adénopathies
- l'existence d'une dermatite séborrhéique
- des infections à herpes virus (zona, herpès, leucoplasie chevelue de la langue liée à EBV assez spécifique du VIH)
- une candidose orale

Durant cette période qui dure en moyenne (en l'absence de traitement) entre 4 et 15 ans, on note une diminution progressive du nombre de lymphocytes T CD4 circulants ainsi qu'une augmentation progressive de la charge virale. La chute des anticorps marque le début de l'immunodépression liée à la mort des LT CD4.

### 1.4.3. Phase de SIDA

Au cours de cette phase, le système immunitaire est débordé; les lymphocytes TCD4 disparaissent quasiment ainsi que les anticorps. Le nombre de virus augmente fortement et les symptômes apparaissent. Ainsi, surviennent les infections dites opportunistes dont les principales sont : la tuberculose, la pneumocystose, la toxoplasmose, la cryptococcose, et la candidose. Le traitement est indiqué.

L'introduction de prophylaxies primaires, en particulier contre la pneumocystose et la toxoplasmose, l'augmentation de la survie liée aux progrès thérapeutiques effectués au cours des dernières années ont modifié le profil de la maladie VIH chez un patient traité efficacement, même à un stade avancé de l'immunodépression.



**Figure 4 : Histoire naturelle de l'infection à VIH**

**Tableau I: Principales infections opportunistes au cours du SIDA [14 ,15]**

Infections Opportunistes	Agents	Localisations
	- <i>Toxoplasma gondii</i>	-SNC, rétine, poumons, généralisée
	- <i>Pneumocystis jirovecii</i>	-Poumons
	- <i>Isospora belli</i>	-Tube digestif
	- <i>Cryptosporidium</i>	-Tube digestif, voies biliaires
Parasites	- <i>Microsporidium</i>	-Tube digestif, urines, sérum
	- <i>Candida</i>	-Bouche, œsophage
	- <i>Cryptococcus neoformans</i>	-Poumons, SNC, disséminée
	- <i>Histoplasma capsulatum</i>	-Disséminée
Champignons	- <i>Aspergillus fumigatus</i>	-Poumons ou disséminée
	- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-Poumons, ganglions, disséminée
	- <i>Mycobactéries atypiques</i>	-Sang, ganglion, tube digestif
Bactéries	- <i>Salmonella non TYPHI</i>	-Septicémie récidivante
	- <i>Cytomégalovirus</i>	-Rétine, tube digestif, SNC, poumons -Peau, muqueuse, poumon, tube digestif
	- <i>Herpes virus</i>	-Encéphale
Virus	- <i>Papovirus</i>	

**Tableau II: Classification immunologique selon l’OMS de l’infection à VIH  
[16]**

Degré d’immunodépression	Nombre de CD4/mm <sup>3</sup>
<b>Non significative</b>	≥500
<b>Modérée</b>	350-499
<b>Avancée</b>	200-349
<b>Sévère</b>	<200

**Tableau III: Sous-catégories de l'infection à VIH selon CDC [15,16]**

Nombre de lymphocytes T CD4+	A	B	C
$\geq 500/\text{mm}^3$ ( $\geq 29\%$ )	A1	B1	C1
200-499/ $\text{mm}^3$ (14-28%)	A2	B2	C2
$< 200/\text{mm}^3$ ( $< 14\%$ )	A3	B3	C3

**Tableau IV :** Indice (Score) de KARNOFSKY (au cours de l'infection à VIH)

[15]

<b>100%</b>	Activité normale : pas de symptôme ou de signe évident de la maladie
<b>90%</b>	Capacité de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, signes ou symptômes mineurs de la maladie
<b>80%</b>	Capacité de réaliser les activités normales de la vie quotidienne mais avec effort ; certains signes ou symptômes de la maladie
<b>70%</b>	Capacité de procéder aux soins personnels ; mais incapacité de réaliser les activités normales de la vie quotidienne ou un travail actif
<b>60%</b>	Assistance occasionnelle nécessaire mais capacité de procéder à la plupart des soins personnels
<b>50%</b>	Assistance importante et soins médicaux fréquents nécessaires
<b>40%</b>	Handicapé : soins particuliers et assistance hospitalière nécessaires
<b>30%</b>	Sévèrement handicapé : hospitalisation nécessaire ; mesures de maintien des fonctions vitales nécessaires
<b>20%</b>	Très malade ;hospitalisation nécessaire ; mesures de maintien des fonctions vitales nécessaire

<b>10%</b>	Moribond : progression rapide des processus conduisant au décès
------------	---

## **1.5 Diagnostic biologique [17]**

Il doit être précédé d'un counselling approprié. Un diagnostic de VIH doit être basé sur un test VIH positif.

### **1.5.1. Sérologie VIH**

Les tests actuels, très sensibles et spécifiques, détectent les anticorps sériques dirigés contre les protéines constitutives du VIH1 et du VIH2. Les anticorps sont mis en évidence par une réaction avec des antigènes recombinants ou synthétiques visualisée par la technique immuno-enzymatique ELISA. Le dépistage comporte obligatoirement un double test ELISA avec deux méthodes distinctes. Ces tests de dépistage comportent le risque de faux positifs. Si les deux tests ELISA sont positifs ou dissociés, on a recours au WESTERN BLOT comme test de confirmation sur un deuxième prélèvement.

Les anticorps anti-VIH apparaissent 3 à 6 semaines après la contamination. En cas de négativité des tests sérologiques, ceux-ci doivent être répétés 3 mois après la contamination présumée. Pendant cette phase sérologiquement muette, seule la positivité de l'antigénémie p24 permet de dépister la primo-infection.

## **1.6 Traitement antirétroviral [18]**

A ce jour, l'éradication du VIH est impossible, le traitement par HAART étant substitutif. Cependant, l'avènement de ces traitements a eu un effet spectaculaire

sur la morbidité et la mortalité liées à l'infection VIH, transformant cette maladie rapidement évolutive en une pathologie chronique.

### **1.6.1. Principes actuels de la thérapeutique antirétrovirale**

- Réduire au maximum la charge virale pour :
  - arrêter la progression de la maladie, restaurer les fonctions immunitaires.
  - éviter la sélection de souches résistantes aux antirétroviraux.
  - obtenir une bonne observance sur le long terme (bien compris, bien accepté).
  - optimiser la tolérance.
  - diminuer les effets indésirables.

### **1.6.2. Bases de la prescription**

- ✓ Pas d'urgence ;
- ✓ Test sérologique de confirmation ;
- ✓ Charge virale (non indispensable) ;
- ✓ Numération des lymphocytes CD4 ;
- ✓ Traitement des infections opportunistes.

### **1.6.3. Bilan initial pré-thérapeutique**

- ✓ Sérologie VIH de confirmation avec un test discriminant (VIH-1 et VIH-2) ;
- ✓ Numération formule sanguine et plaquettes (hémogramme) ;
- ✓ Numération des lymphocytes T CD4 ;
- ✓ Transaminases (ALAT, ASAT) ;
- ✓ Un dosage de l'antigène HBs ;

- ✓ Radiographie thoracique ;
- ✓ Glycémie ;
- ✓ Créatininémie ;
- ✓ Charge virale.

#### **1.6.4. Médicaments antirétroviraux**

##### ***1.6.4.1. Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) [12,16]***

Première classe à avoir été développée dans le traitement anti-VIH, ces molécules sont responsables de l'arrêt précoce de la transcription du brin d'ADN en s'incorporant dans la chaîne de l'ADN pro-viral en cours de synthèse. Deux types de mutations de la transcriptase inverse expliquent la résistance aux INTI. Certaines mutations empêchent l'incorporation de l'INTI, d'autres excisent l'analogue fixé. La résistance croisée varie d'une molécule à l'autre et dépend surtout du nombre de mutations.

Il existe actuellement 7 molécules dont certaines formes associées :

**AZT** (Zidovudine, Retrovir®)

**DDI** (Didanosine, Videx®)

**D4T** (Stavudine, Zerit®)

**3TC** (Lamivudine, Epivir®)

**FTC** (Emtricitabine, Emtriva®)

**ABC** (Abacavir, Ziagen®)

**TDF** (Ténofovir, Viread®)

**Truvada®** (Emtricitabine + Ténofovir)

**Trizivir®** (Lamivudine + Zidovudine + Abacavir)

**Combivir®** (Lamivudine + Zidovudine)

**Kivexa®** (Lamivudine + Abacavir)

**Atripla®** (Emtricitabine + Ténofovir + Efavirenz)

Les effets secondaires classiques diffèrent selon les molécules mais sont secondaires principalement à l'inhibition de l'ADN polymérase gamma mitochondriale, responsable de cytopathie mitochondriale (3TC, ABC, DDI, D4T, AZT). L'Emtricitabine et le Ténofovir ont comme principaux effets secondaires les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement et autres), une possible exacerbation d'une hépatite B.

Toutes les molécules ont une élimination rénale et justifient donc une adaptation de la posologie en fonction du débit de filtration glomérulaire estimé.

#### *1.6.4.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) [12, 18]*

Deuxième classe apparue dans les traitements anti rétroviraux, les INNTI agissent au niveau de la poche hydrophobe située près du site catalytique de la transcriptase inverse. Il en résulte une perte de flexibilité de la transcriptase altérant sa capacité à synthétiser l'ADN pro viral.

Quatre molécules sont disponibles à ce jour:

**Efavirenz** (EFV, Sustiva®, Stocrin®) : quatre mutations du virus peuvent conférer une résistance, non seulement à cette molécule, mais aussi à tous les autres non-nucléosidiques.

**Névirapine** (NVP, Viramune®) : comme pour l'éfavirenz une seule mutation peut conférer une résistance aux INNTI. On note moins d'effets secondaires que l'éfavirenz (essentiellement rash cutané), mais ceux-ci sont principalement en rapport avec le système nerveux central (sensation vertigineuse, insomnie, réaction psychotique, dépression aiguë etc...)

**Etravirine** (ETV, Intelence®) : nouvelle INNTI (AMM en 2008 en France) dont l'efficacité et la tolérance ont déjà été prouvées dans une étude de phase III chez des patients en échappement virologique sous une trithérapie avec des résistances génomiques connues pour les INNTI. On note l'apparition d'éruptions cutanées, de diarrhée, nausées comme effets secondaires [19].

**Delarvidine** (DLV, Rescriptor<sup>R</sup>)

#### ***1.6.4.3. Inhibiteurs de la Protéase (IP)***

La mise à disposition des IP en 1996 a permis de diminuer de manière très significative la progression vers le stade SIDA des patients infectés par le VIH. La protéase est une enzyme virale capable de cliver les produits d'expressions des gènes *gag* et *pol* (codant pour la polymérase, la transcriptase inverse, et l'intégrase). Lorsque que la protéase est bloquée par un inhibiteur non clivable, le cycle viral produit des particules non infectieuses. Ils existent cependant des mutations qui diminuent l'affinité des IP. Quelques mutations sont spécifiques de certains IP, mais il existe un degré élevé de résistance croisée entre IP.

Il existe 9 molécules disponibles :

**IDV** (Indinavir, Crixivan®)

**NFV** (Nelfinavir, Viracept®) retiré du commerce en 2007.

**SQV** (Saquinavir, Invirase®)

**FosAmp** (Fosamprénavir, Telzir®)

**ATV** (Atazanavir, Reyataz®)

**LPV/RTV** (Lopinavir + ritonavir, Kaletra®)

**DRV** (Darunavir, Prezista®)

**TPV** (Tipranavir, Aptivus®)

**RTV** (Ritonavir, Norvir®)

Les effets secondaires principaux identifiés sont :

- ✓ Métaboliques (insulino-résistance, dyslipidémies, obésité, troubles digestifs).
- ✓ Toxicité hépatique (surtout en cas de co-infections HBV-HCV).
- ✓ Des lipodystrophies.

Ces molécules inhibent le cytochrome P450 CYP3A4 et par conséquent interagissent avec de nombreuses molécules dont les anticalcineurines [12].

En raison de son affinité très élevée pour le CYP3A4, le ritonavir inhibe fortement le métabolisme des autres IP à des degrés divers. Pour de faibles doses de ritonavir, cet effet est cependant mis à profit pour améliorer la biodisponibilité des IP qui sont donc co-administrés avec le ritonavir. On parle alors de « boost » par le ritonavir [12].

#### **1.6.4.4. Inhibiteur de fusion [12]**

Enfuvirtide (T20, Fuzeon®) : il agit en empêchant le réarrangement de la protéine virale transmembranaire gp41, après sa fixation sur la cellule cible empêchant le rapprochement du virus et de la cellule cible. Il n'y a pour le moment pas de résistance à l'Enfuvirtide.

Il est disponible en préparation injectable. L'effet secondaire principal est celui d'une réaction au site d'injection limitée à une gêne ou une induration. Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse décrite et notamment avec le CYP3A4 [12].

#### **1.6.4.5. Inhibiteur de l'intégrase [18]**

Nouvelle classe apparue en 2003 (AMM en 2007 en France), inhibant l'intégrase, une enzyme virale essentielle à la réplication du VIH 1 qui catalyse l'intégration de l'ADN pro-viral dans le génome de la cellule hôte.

Le raltégravir (Isentress®) est la première et seule molécule autorisée sur le marché. Son indication est limitée actuellement aux patients en échappement thérapeutique malgré une trithérapie bien conduite du fait de l'apparition de résistance. Comparé à un placebo, l'adjonction du raltégravir permet un meilleur contrôle de la suppression virale après 48 semaines. Il n'y a peu d'effets secondaires (essentiellement digestifs). Cependant il faut noter la fréquence plus élevée de néoplasie chez les patients sous raltégravir.

Il n'y a pas d'adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale, ni d'interactions avec le cytochrome P450. Le raltégravir se présente en comprimé de 400mg [12].

#### ***1.6.4.6. Inhibiteur de CCR5 [18]***

Antagoniste du corécepteur CCR5, le **maraviroc** (Celsentri®) empêche l'entrée du virus (VIH-1) dans la cellule hôte. Le récepteur CCR5 est présent à la surface des cellules CD4. Il permet l'entrée du VIH dans la cellule. Mais dans certains cas, le VIH peut utiliser un autre récepteur que le CCR5 : le récepteur CXCR4.

L'AMM de Celsentri® (2007 en France) repose sur les résultats des études MOTIVATE 1 et 2 en combinaison avec un traitement de fond optimisé (TFO) [11]. Celsentri® est disponible actuellement en France dans le cadre d'un « Early Access Program ». Le Maraviroc se présente en comprimé pelliculé à 150mg.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **❖ INRT**

A noter que la toxicité hématologique de la Zidovudine est majorée par les AINS, la Dapsone, Cyclophosphamide, le Gancyclovir, la Pyriméthamine et le cotrimoxazole. Son efficacité est diminuée par les inhibiteurs enzymatiques tels que la Rifampicine et les anticonvulsivants.

La Lamivudine a un faible risque d'interaction avec d'autres substances vue ses propriétés pharmacologiques et son élimination essentiellement rénale. Il en est de même de l'Emtricitabine.

La Didanosine ne doit pas être associée au Kétoconazole et à l'Indinavir qui sont absorbés en milieu acide gastrique et sont responsables de la destruction de la muqueuse [18].

### ❖ INNRT

L'Efavirenz et la Névirapine étant des inducteurs enzymatiques, il convient de ne pas les associer avec les médicaments de métabolisation hépatique comme le Kétoconazole, les antiprotéases, et les contraceptifs oraux. En cas d'association avec la Rifampicine, la dose de l'Efavirenz doit être augmentée [18].

L'association de l'Etravirine à d'autres ARV comme l'EFV, la NVP, et le TPV/RTV est non recommandée car il ya une possibilité d'une diminution significative de sa concentration plasmatique et la perte de son effet thérapeutique. Il en est de même de l'association avec la Rifampicine, la Carbamazépine et le phénobarbital [18].

### ❖ IP

Les IP étant des inhibiteurs enzymatiques, il convient de ne pas de les associer avec les composés à métabolisation hépatique comme la Rifampicine et les contraceptifs oraux. En association avec la Rifabutine, il faut réduire la posologie de 50% et différer la prise d'une heure avec la DDI. Réduire la dose de l'Indinavir (600/8h) en cas de prise concomitante avec le Kétoconazole [18].

### **1.6.5. Indications du traitement antirétroviral [16, 19]**

Les recommandations actuelles suggèrent l'instauration d'une trithérapie par 2 INTI+ 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP. Il n'existe pas de traitement de référence et le choix des molécules incombe au clinicien. La vingtaine de molécules disponibles permettent de nombreuses combinaisons.

Les indications de traitement sont définies actuellement (National Health Institut 2008) par :

- des CD4 < 200/mm<sup>3</sup> et/ou antécédent récent d'infection opportuniste.
- des CD4 < 350/mm<sup>3</sup> indépendamment de la CV (Smart study, ART collaboration).
- chez certains groupes de patients indépendamment du taux de CD4 (ARN VIH, femme enceinte, et en cas de co-infection VHB si un traitement est requis).
- Enfin le traitement peut être décidé par le référent si les CD4 > 350/mm<sup>3</sup> et la charge virale > 100000 copies.

Au Mali, l'indication du traitement chez l'adulte et chez l'adolescent sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient. Le praticien prendra en compte la disponibilité ou non du dosage des CD4 [16, 19]. Le schéma de première ligne pour le VIH 1 associe 2 INTI+1 INNTI.

Les régimes préférentiels en première intention pour le VIH 1 sont les suivants [16] :

**Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)**

**Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

**Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)**

Les régimes alternatifs suivants sont possibles [16] :

- **D4T + 3TC + NVP**
- **D4T + 3TC + EFV**
- **TDF + 3TC + NVP**
- **ABC + 3TC + EFV**
- **TDF + 3TC + EFV**

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne.

En cas de VIH 2 ou co-infection VIH 1- VIH 2 ou patients infectés par le VIH 1 du groupe O, le choix thérapeutique doit exclure les INNTI qui ne sont pas efficaces sur le VIH 2 ou sur le VIH 1 du groupe O.

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant [16] :

<b>Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)</b>
--

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

- **AZT + 3TC + IDV/r**
- **D4T + 3TC + IDV/r**
- **ABC + 3TC + IDV/r**
- **AZT + 3TC + ABC**

Le traitement de deuxième ligne est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté. Ce schéma de deuxième ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la première ligne, les schémas préférentiels de deuxième ligne suivant sont recommandés [16]:

**Abacavir (ABC) + Didanosine GR\* (DDI) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)**

\*GR = gastrorésistant

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

<u>Schéma 1ère ligne</u>	INTI	<u>Schéma 2ère ligne</u>
<p><b>Tableau V: Schémas alternatifs</b></p> <p>(AZT ou D4T) + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)</p> <p>TDF + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)</p> <p>ABC+ (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)</p> <p>(AZT ou D4T) + (3TC ou FTC) + (ABC ou TDF)</p>	<p>ABC + DDI ou ABC + TDF ou TDF + 3TC (± AZT)</p> <p>DDI + 3TC ± AZT ou TDF + 3TC ± AZT</p> <p>EFV ou NVP ± DDI ou EFV ou NVP ± 3TC</p>	<p>IP</p> <p>+ LPV/RTV</p> <p>ou</p> <p>+ IDV/RTV</p> <p>ou</p> <p>+ ATV/RTV</p> <p>ou</p> <p>+ SQV/RTV</p>

**Tableau VI : Quand commencer un traitement antirétroviral ? [16,20]**

Clinique	CD4 et ARN VIH plasmatique	Recommandations
Symptomatique (Stade B ou C)	Quelconque	Traitement recommandé
Asymptomatique	CD4<350/mm <sup>3</sup> ou <20%	Traitement recommandé
	ARN VIH quelconque	recommandé
	350/mm <sup>3</sup> <CD4<500/mm <sup>3</sup>	Traitement
Asymptomatique	ARN VIH>30000 copies/mm <sup>3</sup>	possible
	350/mm <sup>3</sup> <CD4<500/mm <sup>3</sup>	Abstention
Asymptomatique	ARN VIH<30000 copies/mm <sup>3</sup>	temporaire
Asymptomatique	CD4>500/mm <sup>3</sup>	Traitement non recommandé
	ARN VIH quelconque	recommandé

### 1.6.6. Surveillance [18]

La surveillance a pour but d'évaluer l'efficacité du schéma thérapeutique initié, par les contrôles successifs de la charge virale plasmatique et du taux de CD4, et de détecter une éventuelle toxicité ou un défaut d'observance.

Une première consultation doit être programmée deux semaines après l'initiation du traitement. Toutefois, certains effets indésirables ou toxiques peuvent être de survenue précoce, le patient doit être informé avec

recommandation de consulter, au moindre problème intercurrent survenant dans les premiers jours.

Cette première consultation à deux semaines permet de :

- S'assurer de la bonne compréhension du schéma thérapeutique antirétroviral par le patient ;
- Renouveler les conseils pour une prise optimale du traitement ;
- Détecter des difficultés d'observance, par exemple, à une trop grande complexité du schéma thérapeutique ou à des difficultés pour le patient à ingérer ses prises médicamenteuses dans son rythme de vie quotidienne ;
- Vérifier la tolérance initiale, tant sur le plan clinique (troubles digestifs, signes cutanés, neuropsychiques) que biologique (hémogramme (si AZT par exemple), amylase (si DDI), transaminases (IP), dosage du lactate (D4T) ;
- Programmer les visites suivantes, qui comporteront également une appréciation des paramètres d'efficacité, jugée sur le taux de CD4 et la charge virale plasmatique.

Les consultations suivantes sont habituellement réalisées un mois après le début du traitement puis tous les trois mois la première année, puis en cas d'évolution favorable et de bonne tolérance trois à quatre fois par an. La fréquence des consultations doit être adaptée à l'état clinique du patient et à ses éventuelles difficultés avec le traitement.

### ❖ Définition de l'échec thérapeutique

La documentation d'un échec thérapeutique est basée sur des critères cliniques, immunologiques et virologiques.

✓ *Echec clinique*

- Détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.
- Survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec clinique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration immunitaire, qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (TCD4) et, virologique (CV).

✓ *Echec immunologique*

- Si le taux de TCD4 reste  $< 100 / \text{mm}^3$  à M12
- Retour du nombre de TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse
- Baisse de plus de 50% du nombre de TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

### **Remarque:**

- Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des TCD4 est immédiatement recommandée.
- Si le taux de TCD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

#### ✓ *Echec virologique*

- Impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit.

Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à un mois d'intervalle, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

Toutefois, chez certains patients ayant une bonne réponse immunologique, il survient des manifestations cliniques et/ou des infections opportunistes entre le premier et le sixième mois de traitement antirétroviral : c'est ce qu'on appelle le Syndrome de Reconstitution ou Restauration Immunitaire (SRI).

## **1.7. Le Syndrome de Restauration Immunitaire (SRI)**

La réponse thérapeutique virologique se reflète en général sur la réponse immunitaire. Elle entraîne la restauration de la réponse immunitaire contre des pathogènes infectieux. A la suite de la reconstitution immune, la manifestation, et parfois l'exacerbation de phénomènes inflammatoires de nature auto-immune, peuvent également se produire. Cette réponse peut entraîner le syndrome de reconstitution immunitaire (SRI ou IRIS).

### **1.7.1. Définition et critères diagnostiques. [1,21]**

#### **1.7.1.1 Historique.**

D'après *M. French*, le premier cas du SRI a été découvert en 1992 en dehors du VIH (*Choremis, 1995*).

Depuis 1996 et l'instauration du HAART, de très nombreuses publications, portant sur l'IRIS chez les patients infectés par le VIH, ont apparues.

La difficulté de reconnaître ce syndrome était et est encore de nos jours de le distinguer d'une réactivation immunitaire d'une infection opportuniste par échec du traitement antirétroviral.

#### **1.7.1.2. Définition. [1]**

Le syndrome immunitaire de reconstitution immunitaire regroupe l'ensemble de manifestations pathologiques qui sont attribuées à la reconstitution de la réponse immune spécifique et/ou inflammatoire vis-à-vis des agents infectieux ou non infectieux après introduction d'un traitement antirétroviral.

Ce syndrome peut être observé avec de nombreux agents infectieux mais aussi au cours des pathologies auto-immunes ou inflammatoires. De façon schématique, on peut distinguer deux formes fréquentes de SRI :

- Premièrement, dans le cas d'une infection opportuniste révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'infection opportuniste permet l'amélioration des symptômes. Le traitement antirétroviral introduit secondairement peut être à l'origine des manifestations liées à la réponse immunitaire vis-à-vis des fragments antigéniques de l'agent pathogène devenu inactif microbiologiquement.
- Deuxièmement, après l'instauration d'un traitement antirétroviral, la restauration d'une réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection latente jusque-là. Le diagnostic de l'infection opportuniste est alors posé, bien que le nombre de lymphocytes CD4 soit élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée.

Les manifestations du SRI sont diverses et dépendent du pathogène impliqué, mais elles sont marquées par leur caractère inflammatoire, ce qui a fait proposer à *Shelburne et al.* de considérer que ces différentes manifestations sont en fait des formes cliniques d'un seul syndrome, qu'il a suggéré de regrouper sous l'appellation d'*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*.

**Tableau VII : Agents infectieux et non infectieux à l'origine du SRI au cours de l'infection par le VIH [1]**

	<b>Agent infectieux, Non infectieux</b>	<b>Manifestations cliniques lors du SRI</b>
<b>Mycobactéries</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Fièvre, adénopathies, lésions pulmonaires
	<i>Mycobacterium avium complex</i>	Fièvre, adénopathies
	<i>Mycobacterium leprae</i>	Réaction de réversion
<b>Bactéries</b>	<i>Bartonella henselae</i>	
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Encéphalite, adénopathies
	<i>T.pallidum</i>	Fiessinger-Leroy-Reiter Lésions cutanées, hépatite ?
<b>Mycoses</b>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Méningite aseptique, fièvre, adénopathies
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Fièvre, adénopathies
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Aggravation pulmonaire
	<i>Aspergillum fumigatis</i>	Pneumopathie nécrosante ?
<b>Virus</b>	VZV	Récurrence de zona, lésion extensive
	HSV	Ulcération chronique
	CMV	Uvéite, inflammation du vitrée
	HHV8	Kaposi extensif
	Virus JC	Aggravation de LEMP
	Hépatite virale C et B	Elévation des transaminases, Séroconversion
	ParvovirusB19	Encéphalite
	HPV	Récurrence condylome
	EBV	Lymphome

	BK virus	Cystite hémorragique, encéphalite ?
	VIH	Encéphalomyélite, vascularite cérébrale
	HTLV	Paraparésie ?
	<i>Leishmania infantum</i>	Uvéite, dermatite post-kala azar
	<i>L major</i>	
<b>Parasites</b>	Microsporidie	Kératoconjonctivite
	Bilharziose	Eosinophilie, hépatite ?
	Sarcoïdose	
	Basedow	
<b>Maladies inflammatoires</b>	Guillain et Barré	Apparition ou poussée évolutive
	Lupus	
	Polymyosite	
	Hashimoto	

### 1.7.1.3. Critères diagnostiques

Le diagnostic du SRI doit être évoqué devant l'association des critères suivants :

- ✓ Apparition de manifestations cliniques, biologiques, ou morphologiques après l'introduction du traitement antirétroviral chez un patient infecté par le VIH.
- ✓ Manifestations non expliquées par un effet indésirable des traitements, par une infection opportuniste ou communautaire nouvellement acquise, par un échec du traitement d'une infection (résistance, inobservance...) ou par l'évolution d'une infection préalablement identifiée.
- ✓ Survenue de ces manifestations dans un contexte d'efficacité du traitement antirétroviral : baisse significative de la charge virale VIH et, habituellement, augmentation des lymphocytes CD4 en valeur absolue et/ou en pourcentage.

La difficulté du diagnostic du SRI qui repose sur l'association de ces critères hétérogènes est à l'origine de nombreuses définitions, de plusieurs classifications et de multiples appellations différentes qui ne favorisent pas son identification: aggravation paradoxale, réactions inflammatoires, désordre de restauration immunitaire, syndrome de reconstitution immunitaire, maladie de restauration immunitaire.

## **Tableau VIII : Critères diagnostiques et classification du syndrome de restauration immunitaire proposés par French et al. [1]**

### **Critères majeurs**

- Présentation atypique d'une pathologie opportuniste ou tumorale chez des patients répondant au traitement antirétroviral
  - Maladie localisée
  - Réaction inflammatoire exagérée
  - Réponse inflammatoire atypique dans les tissus
  - Progression de l'atteinte d'un organe ou augmentation de taille des lésions préexistantes après une amélioration initiale sous traitement spécifique avant le début du traitement antirétroviral et après exclusion d'une toxicité médicamenteuse ou d'un autre diagnostic.
- Diminution de la charge virale > 1log<sub>10</sub> copies/ml

### **Critères mineurs**

- Augmentation des lymphocytes CD4 après traitement antirétroviral
- Augmentation de la réponse immunitaire spécifique
- Résolution spontanée sans traitement spécifique anti-infectieux ou antitumoral avec poursuite du traitement antirétroviral

### **Classification**

- Pathologie de reconstitution immunitaire infectieuse
  - Précoce (< 3mois après l'introduction du traitement antirétroviral) liée à une réponse immune vis-à-vis d'un agent infectieux opportuniste actif mais quiescent
  - Tardif (> 3 mois après l'introduction du traitement antirétroviral) liée à une réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène d'un agent infectieux non viable
- Sarcoidose de reconstitution immunitaire
- Pathologie auto-immune de reconstitution immunitaire

### **1.7.2.Fréquence [3, 21]**

Le SRI est un diagnostic d'exclusion vu l'absence de test diagnostique ; de ce fait, sa fréquence n'a pas encore été clairement établie à travers le monde.

Toutefois, certaines études ont été faites et il en est ressorti que :

En Afrique du Sud, sur 423 patients sous antirétroviraux avec des CD4 à 115/mm<sup>3</sup>, 44 (10,4%) avaient développé le SRI dans les six mois (48 jours), dont 41% présentaient la tuberculose, 18% les abcès, la folliculite, 14% le zona, 7% la méningite à cryptocoque, 4,5% le sarcome de kaposi, 22,7% les HSV/VZV (*Murdoch D., AIDS 2008*).

Une étude menée par *Shelburne SA et al.* (Afrique du Sud, 2007) a montré que chez 180 patients VIH positifs présentant la tuberculose (86), la mycobactériose atypique (35), la cryptococcose (59), 57 patients soit 31,7% ont développé le SRI; le taux de CD4 était à 30/mm<sup>3</sup> et une charge virale à 5,4 log<sub>10</sub>, le délai d'apparition suivant le traitement antirétroviral était de 27 jours.

*Ratnam et al* ont mené une étude rétrospective à Londres qui a montré que sur 199 patients VIH positifs, avec un taux moyen de CD4 à 174/mm<sup>3</sup> et une charge virale moyenne à 37830 copies, 44 (23%) ont développé le SRI avec un délai médian de survenue de 12 semaines, 65% avaient un délai de survenue < 3 mois, 49% de nouvel épisode de l'infection retrouvée, 51% de récurrence ou exacerbation [3].

### **1.7.3.Physiopathologie. [21]**

La physiopathologie du SRI est partiellement élucidée. La situation intracellulaire de la majorité des agents infectieux à l'origine du SRI fait

supposer que les mécanismes de régulation de la réponse immunitaire cellulaire sont particulièrement impliqués. Cependant, la diversité des agents infectieux ou non infectieux pouvant être à l'origine du SRI est telle que l'existence de plusieurs mécanismes est probable. Le principal élément commun de l'immunopathologie des SRI est la reconstitution d'une immunité cellulaire spécifique après l'instauration des traitements antirétroviraux, comme cela a été mis en évidence dans le cas d'une infection par *Mycobacterium avium complex* ou par le cytomégalovirus.

Les SRI associés aux infections mycobactériennes et fongiques semblent plutôt liés à la réapparition d'une hypersensibilité retardée. La repositivation de l'intradermoréaction à la tuberculine observée dans les SRI impliquant la tuberculose est en faveur de cette hypothèse. La mise en évidence, de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, avec parfois de la nécrose, est très inhabituelle chez les patients au stade sida, où les infections mycobactériennes et fongiques sont associées à un granulome inflammatoire constitué essentiellement d'histiocytes sans cellules géantes et à la présence de nombreux agents infectieux. En effet, la capacité à former des granulomes est dépendante de la fonctionnalité de la réponse immunitaire cellulaire; c'est bien connu dans la lèpre, où la réponse granulomateuse décrit un spectre s'étendant d'un infiltrat histiocytaire diffus contenant de nombreux agents infectieux (pôle lépromateux) à des granulomes bien formés épithélioïdes et giganto-cellulaires contenant de rares agents infectieux (pôle tuberculoïde). La conversion d'un infiltrat histiocytaire, avant traitement antirétroviral, à un granulome constitué de cellules épithélioïdes et géantes après l'instauration du traitement antirétroviral, constatée au cours de SRI associés à *Histoplasma capsulatum*, est évocatrice de la restauration d'une activation macrophagique dépendante de la réponse cellulaire spécifique de type Th1 qui est peut être excessive et dérégulée. Les SRI associés à la sarcoïdose sont vraisemblablement d'un

mécanisme proche. Ces manifestations associées à la formation de granulomes dépendent de la réponse CD4.

Dans le cas des infections virales, en particulier avec les Herpès virus, le mécanisme semble plutôt lié à une réponse CD8 cytotoxique, indépendamment de la réponse CD4, comme cela a été montré lors des récurrences de zona d'un traitement antirétroviral ou au cours de SRI associés à des leucoencéphalopathies multifocales progressives, liées au virus JC, avec la mise en évidence d'infiltrats périvasculaires constitués de lymphocytes CD8. La survenue de SRI au cours des infections à cytomégalovirus a été associée à une augmentation plasmatique d'IL-6, à la présence d'immunoglobulines G anti-CMV ainsi que CD30 soluble. Ces marqueurs qui témoignent d'une réponse cellulaire de type Th2 sont en faveur de la reconstitution d'une immunité anti-CMV pathologique avec une orientation Th2 et une réponse CD8 cytotoxique excessive.

Ces mécanismes immunologiques sont sous le contrôle du polymorphisme génétique du complexe majeur d'histocompatibilité et plus particulièrement de certains allèles de gènes codant pour les cytokines TNF alpha, de l'IL-6, et de l'IL-12 qui ont été associés à la survenue de SRI au cours d'infections liées à des Herpès virus.

La physiopathologie du SRI paraît donc complexe, avec des interactions entre les agents infectieux, la réponse immunitaire cellulaire spécifique et non spécifique et le polymorphisme génétique de l'hôte.

#### **1.7.4. Aspects étiologiques et cliniques des syndromes de reconstitution immunitaire [1]**

Arbitrairement, il existe deux grands cadres d'expression clinique du SRI :

- La forme infectieuse se manifeste de façon variable selon l'agent infectieux.
- La forme immunitaire se manifeste par une pathologie inflammatoire ou auto-immune.

##### **1.7.4.1. Agents infectieux fréquemment associés à la survenue d'un SRI**

###### *o Mycobacterium tuberculosis*

C'est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine du SRI. Plus d'une centaine de cas ont été rapportés dans des séries rétrospectives ou dans des cas isolés. Quatre-vingt-onze SRI ont été observés parmi les 289 patients traités pour une tuberculose étudiés dans les sept principales séries rétrospectives [1]. La fréquence du SRI variait de 25% à 43% selon les études. Les manifestations sont survenues en moyenne 30 jours (11 jours à 2 mois et demi en moyenne selon les séries) après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients traités efficacement par antituberculeux. Parmi les 86 patients pour lesquels des données cliniques sont analysables, les principales manifestations ont été :

- L'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies (71%),
- La réapparition d'une fièvre (50%),
- L'apparition ou l'aggravation d'infiltrats pulmonaires, d'une miliaire ou d'épanchements pleuraux (28%).

De nombreuses autres manifestations ont été rapportées avec une fréquence moindre : ascite, atteinte digestive, abcès splénique, arthrite, abcès du psoas, méningite, tuberculome intracrânien, lésions cutanées, hypercalcémie ou encore insuffisance rénale secondaire à une miliaire rénale. La quasi-totalité des SRI a été observée chez des patients traités pour une tuberculose après l'introduction du traitement antirétroviral ; cependant, quelques cas de tuberculose révélée après la mise en route sous antirétroviraux ont aussi été rapportés. Enfin, des aggravations paradoxales de la tuberculose ont été signalées depuis l'existence des antituberculeux, et des cas d'aggravation sous traitement avant même l'introduction des antirétroviraux ont été décrits, semblants plus fréquents chez les patients infectés par le VIH [1].



**Figure 5 :** Adénopathies en cas de TB-IRIS *Lawn SD, 2007 [21]*

#### o *Mycobacterium avium complex*

Les infections à mycobactéries atypiques sont fréquemment asymptomatiques au cours de l'infection par le VIH chez les patients très immunodéprimés et peuvent être démasquées par le traitement antirétroviral. Dans une série rétrospective de 35 patients traités pour une infection à *M.avium complex*, le diagnostic avait été effectué, après l'introduction du traitement antirétroviral, au cours d'un SRI, chez 31% d'entre eux. Parmi les 64 cas rapportés dans la

littérature, les symptômes sont survenus habituellement dans les 4 semaines qui suivaient l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients initialement asymptomatiques, profondément immunodéprimés [CD4 = 25/mm<sup>3</sup> en médiane]. La présentation clinique était inhabituelle en comparaison du tableau classiquement décrit chez les patients immunodéprimés : rareté des formes disséminées, absence d'amaigrissement, existence de localisations inhabituelles telles que des adénopathies ( 69%) parfois nécrotiques évoluant vers la fistulisation, des lésions pulmonaires (19%), des ostéomyélites, des bursites, des myosites, des masses granulomateuses abdominales, cérébrales ou cutanées.

Le diagnostic a reposé sur la culture des différents prélèvements, mais les hémocultures le plus souvent négatives traduisaient le caractère localisé de l'infection. Le nombre de lymphocytes CD4 était en moyenne de 140/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic. Quelques cas de SRI au cours d'infections avec d'autres mycobactéries atypiques ont été rapportés [1].

De façon rare, des SRI au cours des traitements d'infections à mycobactérie atypique ont été observés après l'introduction du traitement antirétroviral comme dans la tuberculose. Toutefois, ces cas ne représentaient que 8% des cas de SRI associés aux mycobactéries [1].

Les SRI au cours de la tuberculose ou des mycobactéries atypiques prennent donc un aspect très différent. En effet, la survenue d'un SRI au cours de la tuberculose se produit quasi exclusivement chez des patients en cours de traitement antituberculeux lorsque les antirétroviraux sont introduits ; tandis que les SRI associés aux mycobactéries atypiques surviennent le plus souvent chez des patients asymptomatiques lors du début du traitement antirétroviral. Ces différences peuvent s'expliquer par le caractère moins pathogène des mycobactéries atypiques, qui sont plus souvent asymptomatiques que la

tuberculose et dont le diagnostic n'est pas toujours fait avant le début du traitement antirétroviral.

### o *Cryptococcus neoformans*.

La fréquence du SRI lors des infections à *Cryptococcus neoformans* après introduction du traitement antirétroviral variait de 8 à 31% selon les séries en France et aux Etats-Unis, dont les manifestations étaient survenues en moyenne 4 mois (3 jours à 3 ans) après l'introduction de cette trithérapie. Il faut aussi noter que la plupart des patients recevaient une chimioprophylaxie antifongique. Les deux tableaux cliniques les plus fréquents étaient caractérisés par l'apparition :

- de méningites aseptiques avec une hypercellularité franche, inhabituelle en cas d'immunodépression profonde, et une hypertension parfois importante du liquide cébrospinal (70%)
- ou d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales (31%).

Ces manifestations étaient associées dans 61% des cas à une fièvre. Plus rarement ont été rapportés des lésions inflammatoires intracérébrales ou intramédullaires, des pneumopathies nécrosantes, des abcès sous-cutanés ou rétropharyngés et, enfin, une hypercalcémie associée à des adénopathies médiastinales.

L'existence d'infections asymptomatiques à *C.neoformans* a été observée chez les patients immunodéprimés. L'instauration du traitement antirétroviral peut démasquer une infection latente à *C.neoformans*, comme cela a été rapporté dans 7 cas. Les SRI se traduisaient par des méningites inflammatoires avec hypercellularité, des pneumopathies nodulaires, des lésions cutanées abcédées ou granulomateuses, parfois associées à de la fièvre, en moyenne 30 jours (7

jours à 3mois) après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients initialement asymptomatiques dont le nombre de lymphocytes CD4 était passé en moyenne de  $19/\text{mm}^3$  à  $90/\text{mm}^3$  [1].

#### o *Cytomégalo*virus (CMV).

Chez des patients traités pour une rétinite à CMV, on peut observer, après l'introduction des traitements antirétroviraux, des SRI se manifestant par des uvéites inflammatoires. Trois études portant chacune sur 30, 34 et 48 patients traités pour une rétinite ont montré une fréquence de SRI de 63%, 38% et 44% respectivement, survenant en moyenne après 28 à 43 semaines de traitement antirétroviral selon les études. Les uvéites touchaient principalement le segment postérieur de l'œil et se manifestaient par une hyalite et un œdème rétinien responsable d'une baisse de l'acuité visuelle. Les panuvéites ou les uvéites antérieures étaient plus rares. L'évolution vers la cataracte a été fréquente. Ces atteintes sont à différencier des uvéites médicamenteuses (attribuables à la Rifabutine et au Cidofovir).

La survenue de rétinites à CMV dans les premiers mois de traitement antirétroviral, alors que les CD4 sont supérieurs à  $100/\text{mm}^3$ , a été l'objet d'une controverse sur le rôle favorisant de la reconstitution immunitaire. La présentation clinique similaire à celle observée chez les patients non traités par antirétroviraux, la diminution de l'incidence des rétinites après l'introduction du traitement antirétroviral et la mise en évidence de l'absence de réponse vis-à-vis du CMV dans ces rétinites survenant après l'introduction du traitement antirétroviral, sont plus en faveur d'un retard de reconstitution immunitaire spécifique anti-CMV que d'un SRI. Cependant, on retrouve de rares observations de manifestations inhabituelles (infections disséminées et pneumopathie) chez des patients initialement asymptomatiques, ou avec un

antécédent d'infection à CMV traitée, après l'instauration des traitements antirétroviraux.

#### **1.7.4.2. Agents infectieux d'association rare ou controversée à la survenue d'un SRI [1]**

##### **o *Virus varicelle zona(VZV)***

Un doublement de l'incidence des récurrences de zona dans les 4 à 16 semaines qui suivent le début du traitement antirétroviral a été observé. Le rôle de la réponse immunitaire à l'origine des récurrences de zona est probable, même si ces manifestations ne sont pas très évocatrices de SRI. En effet, la présentation clinique de ces récurrences est comparable à celle observée chez les patients infectés par le VIH et les formes compliquées sont rares. La survenue d'un zona est un évènement chez les patients infectés par le VIH, indépendant de la profondeur de l'immunodépression, avec une incidence quinze fois supérieure à celle observée dans la population générale. Il ne semble pas y avoir de nette diminution de l'incidence du zona chez les patients traités par antirétroviraux.

##### **o *Virus d'Herpès simplex (HSV).***

Trois cas d'érosions génitales chroniques ne répondant pas au traitement antiviral herpétique et associées à un infiltrat inflammatoire ont été rapportés. D'autres lésions herpétiques ont été occasionnellement observées, mais la présentation clinique et l'évolution ne semblaient pas en faveur d'un diagnostic de SRI. En effet, les lésions herpétiques sont fréquentes chez les patients infectés par le VIH.

o *Herpèsvirus du groupe 8 (HHV8).*

Quatre cas de SRI associés à une maladie de Kaposi ont été observés, se manifestant par des lésions épiglottiques obstructives et des lésions cutanées, pulmonaires ou multiviscérales rapidement extensives.

o *Virus JC.*

Des formes cliniques d'évolution rapide de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) avec des lésions multiples rehaussées par le *Gadolinium* à l'IRM ont été rapportées chez 14 patients 3 semaines à 2 mois après le début du traitement antirétroviral. Huit patients ont, par ailleurs, présenté une aggravation clinique rapide d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive diagnostiquée avant le début du traitement antirétroviral. Les manifestations sont apparues 4 semaines à 4 mois après l'instauration du traitement antirétroviral et, là encore, l'aspect IRM est atypique avec des lésions multiples et des prises de contraste.

o *Pneumocystis jiroveci.*

Treize cas de patients traités pour une pneumocystose pulmonaire dont les symptômes se sont aggravés 9 jours en moyenne (3 à 17 jours) après l'introduction des antirétroviraux ont été rapportés par Wisley M et al, Dean GL et al, Koval CE et al, Barry SM et al aux Etats-Unis (2001-2002) [1]. Les manifestations incluaient des pneumonies en voie d'organisation (fièvre élevée et opacités alvéolaires diffuses) et des syndromes de détresse respiratoire. La fréquence exacte est mal connue, et il est possible que l'utilisation fréquente d'une corticothérapie dans les formes hypoxémiantes de pneumocystose limite la fréquence des SRI. Exceptionnellement, des atteintes pulmonaires

granulomateuses contenant des kystes de *Pneumocystis* ont été rapportées chez des patients, initialement asymptomatiques, après l'introduction des antirétroviraux et alors que le nombre de lymphocytes CD4 était supérieur à 200/mm<sup>3</sup>.

#### o *Hépatite B, Hépatite C.*

Depuis l'introduction des antirétroviraux, des observations d'élévation transitoire des transaminases, d'évolution fibrosante rapide, de manifestations liées à une cryoglobulinémie ou, au contraire, d'une clairance du virus VHC et de séroconversion VHB avec négativation de la réplication virale ont été rapportées. Le rôle de la réponse immune dans ces manifestations, en particulier en cas d'élévation des transaminases, n'est pas toujours confirmé compte tenu des multiples autres causes possibles, avec au premier plan la toxicité des antirétroviraux.

#### o *Histoplasma capsulatum.*

La survenue de manifestations inflammatoires atypiques au cours d'une infection à *H.capsulatum* a été rapportée chez 5 patients : abcès hépatique, arthrite, uvéite, adénopathies nécrotiques parfois compressives, en moyenne 45 jours après le début du traitement antirétroviral. Les différentes formes de SRI sont observées au cours des infections à *H.capsulatum* : aggravation malgré un traitement antifongique efficace après introduction du traitement antirétroviral, ou infection latente révélée par le traitement antirétroviral.

#### o *Mycobacterium leprae.*

La survenue d'une lèpre borderline tuberculoïde avec une réaction de réversion de type 1 a été observée chez 10 patients dont 8 n'avaient pas fait l'objet d'un traitement anti-lépreux avant la mise sous antirétroviraux (donc étaient initialement asymptomatiques). Parmi ces 10 patients, 4 ont présenté des lésions cutanées ulcérées, 3 ont présenté en plus des lésions cutanées, des névrites. Le délai entre la mise sous antirétroviraux et les signes du SRI était en moyenne de 2 mois [22]. Par ailleurs, des réactions de réversion de type 1 ont été décrites chez trois patients qui présentaient une lèpre lors du diagnostic de l'infection par le VIH.

Une autre étude a montré le passage de la forme borderline tuberculoïde de la lèpre à la forme lépromateuse lors de l'avènement du SRI, se manifestant par une aggravation des rashes cutanés, de nombreuses macules hypopigmentées [23].

Les différentes études menées dans les pays d'endémie lépreuse (pays d'Afrique sub-saharienne, Brésil, Inde), avant l'apparition du SRI n'ont pas montré d'interaction évidente entre la lèpre et l'infection à VIH. Pourtant, il existe un risque élevé de réactions lépreuses, en particulier d'érythème noueux lépromateux (ENL) chez les lépreux infectés au VIH. Il faudrait redouter que le SRI associé à la lèpre ne soit de plus en plus fréquent en particulier dans les pays où la prévalence de la lèpre est  $> 1/10000$  habitants [24].

Des SRI ont été rapportés avec de nombreux autres agents infectieux, qui sont détaillés dans le tableau VII (page 49).

#### **1.7.4.3. SRI à type de pathologies inflammatoires ou auto-immunes [1].**

##### **o *Sarcoïdose.***

Vingt-quatre cas de sarcoïdose ont été décrits chez des patients infectés par le VIH-1 après l'instauration d'un traitement antirétroviral. Il a été observé soit des aggravations d'une sarcoïdose préexistante, soit l'apparition des symptômes au cours de traitement par antirétroviraux. Les manifestations cliniques et histologiques étaient comparables à celles habituellement retrouvées chez les patients non infectés par le VIH. Les manifestations cliniques sont survenues en moyenne 29 mois (3 à 43 mois) après l'introduction du traitement antirétroviral ; le nombre de lymphocytes de CD4 était de 315/mm<sup>3</sup> en moyenne.

#### *o Maladie de Basedow et hyperthyroïdie.*

La fréquence des dysthyroïdies a été estimée à 0,5% dans une étude rétrospective multicentrique incluant 1523 patients (*Chen F et al, 2005*) ; elle était plus élevée chez les femmes (3%). Cette fréquence est supérieure à celle attendue dans la population générale. Vingt cas de maladie de Basedow et 2 cas d'hyperthyroïdie ont été observés. Les symptômes sont survenus en moyenne 17 mois après le début du traitement antirétroviral (8 à 32 mois).

Par ailleurs, des SRI ont été rapportés avec d'autres maladies inflammatoires ou auto-immunes (voir tableau VII).

#### **1.7.5.Facteurs de risque de survenue du SRI [1].**

L'introduction des traitements antirétroviraux, dont l'objectif principal est justement la reconstitution immunitaire, représente sans surprise le principal facteur de risque de survenue d'une reconstitution immunitaire pathologique s'exprimant par un SRI. Le type de traitement antirétroviral utilisé ne semble pas influencer la survenue de ce syndrome.

Plusieurs études, le plus souvent rétrospectives, ont permis d'identifier trois principaux facteurs de risque de survenue du SRI au cours de diverses

pathologies infectieuses (tuberculose, mycobactériose atypique, cryptococcose, infection à cytomégalovirus, VHC) :

- ✓ L'immunodépression initiale ( $CD4 < 50/mm^3$ ) est associée à la survenue d'un SRI. Ce facteur est retrouvé en particulier au cours des cryptococcoses, de mycobactérioses atypiques et d'infection à CMV, mais il reste controversé au cours des tuberculoses.
- ✓ La dissémination initiale de l'infection est un facteur de risque de la survenue d'un SRI. Le titre initial élevé de l'antigène cryptococcique dans le LCR, la présence d'hémocultures fongiques positives, la dissémination de la tuberculose, et l'existence d'une lésion initiale rétinienne à CMV atteignant au moins 30% de la rétine sont des facteurs de risque associés.
- ✓ L'introduction précoce des antirétroviraux après le début du traitement antifongique dans les cryptococcoses (< 30 jours, < 50 jours, < 60 jours selon les études) et après le début des traitements antituberculeux dans les tuberculoses (< 40 jours, < 50 jours, < 2 mois) est associée à la survenue du SRI.
- ✓ De plus, lors du diagnostic du SRI, la baisse de la charge virale et l'augmentation des lymphocytes CD4 sont plus prononcées. Ces éléments peuvent être utiles pour l'identification du SRI.

### **1.7.6. Aspects thérapeutiques du SRI [1, 2].**

#### **1.7.6.1. Principes généraux**

L'hétérogénéité des présentations cliniques et le caractère rétrospectif des études rendent prématuré l'établissement de recommandations thérapeutiques. Le SRI étant un marqueur de la reconstitution, le traitement antirétroviral doit dans la mesure du possible être maintenu tant que la réaction inflammatoire ne met pas en jeu le pronostic vital. Cependant, le doute diagnostique sur une intolérance médicamenteuse, devant un SRI qui se manifeste par une fièvre, impose parfois cette attitude. Toutefois, une initiation tardive des antirétroviraux après le diagnostic d'une infection opportuniste pourrait permettre de diminuer la fréquence du SRI mais cette stratégie est associée à une forte mortalité chez les patients les plus immunodéprimés et doit être évitée. La poursuite du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine du SRI est recommandée pour diminuer au maximum la quantité d'antigènes considérée comme étant à l'origine de ce syndrome.

La place des traitements immunomodulateurs est importante et la corticothérapie est recommandée, sur des avis experts, pour les SRI associés aux infections mycobactériennes et fongiques. La corticothérapie par voie locale ou générale est le traitement le plus utilisé et semble aussi efficace dans les uvéites après une infection à CMV. Ses indications sont limitées aux formes graves compte tenu d'une évolution spontanément favorable des SRI dans plus d'un tiers des cas et d'un pronostic assez favorable. Les posologies et durées de la corticothérapie ne sont pas encore validées et sont à discuter en fonction de chaque situation clinique. Une posologie de 1mg/kg/j de prednisone est souvent utilisée dans les SRI associés à la tuberculose ; elle est recommandée sur la base d'avis d'experts. On pèsera le bénéfice d'une corticothérapie chez les patients les plus immunodéprimés contre le risque de les exposer aux infections opportunistes surajoutées, en particulier, à cytomégalovirus et autres virus du groupe herpès. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont parfois été utilisés ; cependant, en raison des interactions avec les inhibiteurs de protéase, il existe un risque

d'augmentation des concentrations plasmatiques et de la toxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens. D'autres immunomodulateurs, telle la thalidomide, pourrait être intéressante.

#### **1.7.6.2. Traitement du SRI au cours de la tuberculose.**

L'évolution des SRI associés à la tuberculose est la plus souvent favorable, même si de formes graves sont parfois observées : détresse respiratoire, obstruction des voies aériennes et accidents thromboemboliques secondaires à des adénopathies compressives, rupture splénique, péritonite par perforation digestive et lésions expansives intracrâniennes (celles-ci étant parfois fatales). L'évolution a été spontanément favorable sans modification des traitements chez 20% des patients parmi les 93 pour lesquels des données thérapeutiques sont disponibles. Le traitement antirétroviral a été arrêté chez 13% d'entre eux. Une corticothérapie a été utilisée chez 52% des patients. Un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien a été administré à 10% des patients. Un geste chirurgical a été réalisé chez 4% des patients [1].

#### **1.7.6.3. Traitement du SRI associé aux mycobactéries atypiques**

L'évolution des SRI associés aux mycobactéries atypiques est le plus souvent favorable. Les formes compliquées sont très rares. L'évolution a été spontanément favorable après le début du traitement antimycobactérien chez 61% des patients parmi les 33 pour lesquels des données thérapeutiques sont disponibles. Le traitement antirétroviral a été arrêté chez 9% d'entre eux et 39% ont nécessité un geste invasif, le plus souvent des ponctions évacuatrices

d'adénopathie nécrotique à visée plus souvent diagnostique que thérapeutique. Une corticothérapie n'a été utilisée que chez 6% des patients [1].

#### **1.7.6.4. Traitement du SRI associé au cryptocoque**

Des données évolutives des SRI au cours des cryptococcoses sont disponibles pour 24 patients. L'évolution a été spontanément favorable sans modification thérapeutique chez 44% des patients. Une corticothérapie a été utilisée chez 22% des patients, des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez un patient. Des gestes invasifs : ponction lombaire évacuatrice lors de méningites avec hypertension du liquide cébrospinal et des gestes chirurgicaux de drainage d'adénopathies ont été pratiqués chez 35% des patients. Le traitement antifongique est parfois majoré (amphotéricine B par voie intraveineuse), mais il est vraisemblable que le renforcement du traitement n'est pas responsable de cette amélioration, car les cultures mycologiques sont restées négatives. Cette attitude thérapeutique témoigne plus des difficultés diagnostiques et du doute initial sur une éventuelle rechute de la cryptococose que de l'intérêt d'un tel traitement. Le traitement des SRI révélant des infections latentes repose avant tout sur le traitement anti-infectieux spécifique. Bien évidemment, en fonction de l'intensité des signes inflammatoires et de l'évolution, on peut discuter du choix entre l'introduction d'anti-inflammatoires et la chirurgie [1].

#### **1.7.7. Prévention [1,2].**

La prévention de la survenue d'un SRI est un objectif important dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Elle repose tout d'abord sur la recherche systématique d'une infection paucisymptomatique chez les patients profondément immunodéprimés avant l'introduction du traitement antirétroviral

de façon à commencer le traitement d'une infection opportuniste le plus tôt possible. Dans la série de Breen, parmi 13 patients qui ont eu une tuberculose après le début du traitement antirétroviral, 7 avaient des symptômes évoquant une tuberculose avant le début des antirétroviraux et 4 ont présenté un SRI [1].

Parmi les facteurs de risque de SRI, on retrouve l'introduction rapide du traitement antirétroviral après celui de l'infection opportuniste. Le fait de retarder la mise en route du traitement antirétroviral permettrait de limiter le risque de SRI. Malgré les autres avantages de cette stratégie, qui pourrait également diminuer les interactions médicamenteuses, les toxicités médicamenteuses, le nombre de comprimés et risque d'inobservance, le retard du traitement antirétroviral peut cependant être délétère. En effet, le risque d'infections opportunistes associées est majeur en l'absence de traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés ( $CD4 < 50$  ou  $100/mm^3$ ), qui sont aussi plus à risque de SRI. Une étude rétrospective de 188 patients infectés par le VIH et traités pour une tuberculose a montré que le fait de retarder le traitement antirétroviral chez les patients avec des lymphocytes  $CD4 < 100/mm^3$  était associé à la survenue d'une nouvelle infection opportuniste chez 25% des patients, versus 3,5% de ceux qui avaient été traités d'emblée par antirétroviraux. Malgré les difficultés rencontrées dans la conduite diagnostique et thérapeutique et les complications potentielles liées à la survenue d'un SRI, la prévention de cette pathologie dont l'évolution est parfois spontanément favorable ne doit pas faire perdre de vue les risques peut être plus importants de retarder l'introduction des antirétroviraux. Par ailleurs, d'autres stratégies nécessiteraient d'être évaluées, comme par exemple l'association d'une corticothérapie préventive initiale chez les patients les plus à risque de SRI.

### **1.7.8. Conclusion.**

La survenue d'un SRI est un évènement relativement fréquent, chez les patients infectés par le VIH, les plus immunodéprimés, après l'instauration d'un traitement antirétroviral. Le diagnostic d'un SRI, qui est actuellement fondé sur un ensemble de critères hétérogènes, est difficile à confirmer. Même si l'évolution est parfois spontanément favorable, des complications sont possibles. Le traitement n'est pas codifié mais la corticothérapie paraît efficace, bien elle puisse être délétère chez les patients très immunodéprimés. La fréquence des infections fongiques et mycobactériennes dans les pays en voie de développement, où vivent la majorité des individus infectés par le VIH, fait craindre la survenue fréquente de SRI lorsque les traitements antirétroviraux seront disponibles à une large échelle et rend nécessaire la réalisation d'études prospectives afin d'améliorer le diagnostic du SRI et de développer des stratégies préventives.

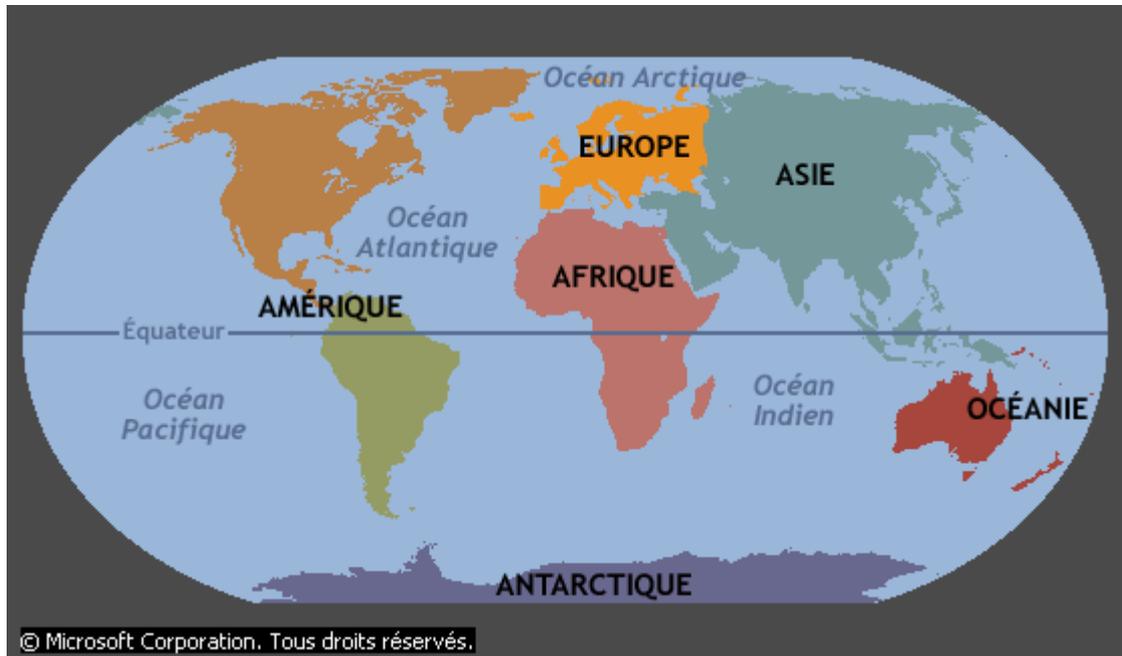
*DEUXIEME PARTIE :*  
*METHODOLOGIE, RESULTATS,*  
*COMMENTAIRES ET*  
*DISCUSSION*

## II. METHODOLOGIE

### 1. Cadre de l'étude

Dans le monde, selon la division géographique, nous pouvons distinguer cinq continents répartis comme suit :

- l'Europe avec 45 pays
- l'Asie avec 46 pays
- l'Afrique avec 53 pays
- les Amériques : l'Amérique du nord avec 3 pays, l'Amérique centrale avec 20 pays et l'Amérique du sud avec 12 pays
- l'Océanie, avec 14 pays.



**Figure 6 :** Carte des continents (*Encarta 2009*)

Pour notre cadre d'étude, nous avons adopté une division économique des pays du monde (suivant les indicateurs de pauvreté humaine) qui se présente comme suit :

- Les pays avancés : les Etats-Unis, le Japon, l'Australie et l'Union Européenne (27pays). [http://en.wikipedia.org/wiki/Developed\\_country](http://en.wikipedia.org/wiki/Developed_country)
- Les pays émergents : l'Inde, le Brésil et l'Argentine, l'Afrique du Sud et d'autres encore.
- Les pays à faible revenu qui comprennent les pays de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie et certains de l'Amérique du Sud. <http://www.fao.org/countryprofiles>

Répartition des pays en fonction de leur superficie et de leur population suivant cette division économique : <http://fr.wikipedia.org>

**Tableau IX** : Répartition des pays avancés en fonction de leur superficie et de leur population

Pays	Superficie (km <sup>2</sup> )	Population (millions d'habitants)
Australie	7682300	20600000
Belgique	30528	10403951
Canada	9984670	33679263
États-Unis	9826630	303824650
France	543965	64094658
Japon	377837	127000000
Royaume-Uni	244110	60943912



**Tableau X** : Répartition des pays émergents en fonction de leur superficie et de leur population

Pays	Superficie (km <sup>2</sup> )	Population (millions d'habitants)
Argentine	2780400	40677348
Brésil	8547404	191908600
Inde	3165596	1147995900
Afrique du Sud	1219090	43786115

**Tableau XI** : Répartition des pays à faible revenu en fonction de leur superficie et de leur population

Pays	Superficie (km <sup>2</sup> )	Population (millions d'habitants)
Ethiopie	1133380	78254090
Gabon	267667	1484149
Ouganda	241038	31367972
Mali	1241238	13716829
RDC	2344885	68008922
Sénégal	196722	12853259



## **2. Période et type d'étude.**

Il s'agit d'une revue de la littérature portant sur les publications de 2001 à 2009 auxquelles nous avons pu accéder et traitant du syndrome de reconstitution immunitaire au cours de l'infection à VIH.

## **3. Population d'étude**

Notre population d'étude était constituée par les patients qui ont présenté un SRI retrouvé dans différentes publications que nous avons pu collecter à travers des revues sous formes d'articles, de résumés de communication orale, de thèse et de mémoire. Pour ce faire, nous nous sommes fixés les critères suivants :

### **3.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus :

- toutes les publications portant sur le SRI au cours de l'infection VIH.
- toutes les publications retrouvées et concernant notre période d'étude.

### **3.2. Critères de non inclusion**

Nous n'avons pas retenu les articles, revues et travaux scientifiques diffusés ne traitant pas du SRI directement et non accessibles pour nous.

#### **4. Collecte des données**

Pour rechercher les publications réalisées sur le syndrome de restauration immunitaire au cours du VIH, nous avons accédé via internet aux banques de données : science direct, wikipédia, pub med.

Les mots de recherche utilisés ont été : syndrome de restauration immunitaire et VIH, en Afrique, aux Etats-Unis d'Amérique, en Europe, en Asie, en Amérique latine ou dans l'un de leurs pays.

En outre, nous avons pu acquérir certaines publications au campus numérique francophone de Bamako.

Nous avons également élaboré une fiche d'identification qui nous a permis de nous focaliser sur certains aspects (charge virale, taux de CD4, délai de survenue des différentes manifestations, pronostic des patients).

#### **5. Analyse des données**

Nous avons fait une analyse de contenu et une analyse contextuelle des documents retrouvés.

L'analyse de contenu permet un examen systématique et méthodique des documents textuels ou visuels en vue d'une interprétation objective.

L'analyse contextuelle rend possible l'articulation des effets du contexte environnemental, social, économique et même médical (ex : accès difficile aux soins, manque d'information, etc) sur la survenue d'un phénomène (ici le SRI au cours de l'infection à VIH).

## **6. Aspects éthiques**

A toutes les informations recueillies à partir des différentes publications, nous avons associé les références du document source. Les droits de propriété intellectuelle des différents auteurs ont été respectés. En effet, nous n'avons en aucun cas modifié les informations recueillies dans les documents consultés. En outre, nous avons versé des droits d'auteur pour pouvoir acquérir certaines publications au campus numérique francophone de Bamako.

### **Difficultés rencontrées et limites de l'étude**

Nous n'avons pas pu avoir accès à de nombreux documents car il fallait être abonné à certaines revues avec le statut de médecin, ou faire partie d'une structure sanitaire. De même, le campus numérique francophone n'a pas pu nous aider dans l'acquisition de certains documents vu le coût excessif de ceux-ci.

Nous avons été limités dans notre étude du fait que la plupart des auteurs ne mettait pas à disposition leurs publications de manière intégrale sur internet. Ce qui nous a freinés dans l'étude complète de notre sujet de travail. Ainsi, nous n'avons pas pu considérer tous les germes qui intervenaient dans la survenue du SRI, de même que toutes les manifestations possibles du SRI.

### **III. RESULTATS**

Dans notre travail, nous avons étudié le SRI au cours du VIH à travers les données de la littérature. Ces données étaient tirées des publications réalisées de 2001 à 2009, et qui traitaient du SRI.

Nous avons ainsi pu décrire le profil clinique, le délai d'apparition et le pronostic de ce syndrome.

#### **3.1. RESULTATS ET ANALYSES SYNTHETIQUES.**

Nous avons analysé et exploité au total 48 publications qui provenaient de 17 pays répartis comme suit : les pays avancés avec 29 publications (59,2%), les pays émergents avec 13 publications (26,5%), les pays à faible revenu avec 6 publications (14,3%).

Ces études étaient prospectives et rétrospectives. Elles se sont déroulées dans les services de médecine interne, les services de maladies infectieuses ou dans les centres de prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

La prévalence du SRI était variable d'une localité à une autre. Elle oscillait ainsi de 10,4% à 39,2% [3,5, 6, 25].

Le délai de survenue du SRI était variable ; cependant dans la plupart des cas, il survenait dans les trois mois suivant l'initiation du traitement ARV, voire parfois plus.

Plusieurs germes sont à l'origine du syndrome de reconstitution immunitaire au cours du VIH dont les principaux sont : *Mycobacterium tuberculosis*, *M.avium complex*, *M.leprae*, *Cryptococcus neoformans*, *Cytomegalovirus*.

Dans une étude menée à Zewditu Memorial Hospital à Addis Abeba en Ethiopie, entre Décembre 2006 et Juillet 2007, Huruy avait trouvé une prévalence de 17,2% du SRI avec un délai moyen de survenue de 80 jours [compris entre un minimum de 26 et un maximum de 122 jours] [25]. Selon la série, les infections liées au SRI sont : la tuberculose à 68,8%, l'éruption de zona à 12,5%, la cryptococcose à 9,4%, la toxoplasmose à 6,3%, et une pneumonie bactérienne à 3,1%.

Selon ce même auteur, une augmentation importante du taux de CD4, des ALAT et des ASAT, ainsi qu'une diminution du taux de l'hémoglobine ont été notées au cours du SRI. La majorité des patients étaient suivis pendant plus de 6 mois ; leur taux de CD4 avait augmenté significativement 6 mois après le début du traitement ARV [25]. Trois sur trente deux (3/32) soit 9,4% des patients qui avaient développé le SRI sont morts : 2 avaient une tuberculose disséminée et l'autre, une cryptococcose.

Sur le même continent en Afrique du Sud, dans une étude réalisée par Murdoch et al [5] en 2007 dans un centre hospitalier universitaire (CHU) basé sur la thérapie antirétrovirale, et portant 423 sud africains infectés par le VIH et naïfs aux ARV, 44 soit 10,4% avaient développé le SRI durant les six (6) premiers mois de traitement soit un taux d'incidence de 25,1 p 100 patients/année ; le délai moyen de survenue était de 48 jours. Le diagnostic a inclus la tuberculose soit 41%, les manifestations dermatologiques : abcès et folliculite suppurative soit 18,2%, la varicelle zona soit 13,6%, l'herpès simplex soit 9,1%, la cryptococcose méningée soit 6,8%, le *Molluscum contagiosum* soit 6,8%, le sarcome de kaposi soit 4,5%.

Le taux de CD4 initial était compris entre 79 et 142 cell/ $\mu$ l et au diagnostic du SRI, il était entre 183 et 263 cell/ $\mu$ l.

Soixante-deux (62) des 423 patients soit 14,7% avaient un antécédent de traitement antituberculeux ; 85 soit 20,1% recevaient le traitement de la tuberculose au début des ARV ; la majorité des patients soit 76,8% avaient été mis sous D4T, AZT, EFV.

Des 44 cas de SRI, 3 décès ont été notés dont 1 était attribuable à la tuberculose disséminée et l'autre à une cryptococcose méningée sévère.

La majorité des patients avec le SRI soit 93,2% ont continué le traitement ARV sans interruption et juste 4 ont requis l'utilisation des anti-inflammatoires pour améliorer les symptômes du SRI ; 22 des 44 patients ont été hospitalisés.

Au Sénégal, une étude rétrospective (2003-2006) a été réalisée par Poda et al dans le service de maladies infectieuses au CHU de Fann à Dakar. Elle a révélé une prévalence du SRI de l'ordre de 39,2% avec un délai moyen de survenue de 5 mois après introduction des ARV. Dans cette série, les infections retrouvées étaient la tuberculose dans 42,5% des cas, la cryptococcose neuroméningée à 12,5%, la pneumopathie à 10%, la toxoplasmose cérébrale et le zona à 7,5%, la candidose bucco-œsophagienne et la maladie de Kaposi à 2,5% [6].

Le taux moyen de CD4 à l'initiation du traitement ARV était de 25,8/mm<sup>3</sup> contre un taux moyen de CD4 de 227/mm<sup>3</sup> au moment de la survenue du SRI. Pour ceux qui avaient bénéficié de la charge virale, celle-ci s'est révélée indétectable, inférieure à 50 copies/ml au moment de la survenue du SRI.

L'évolution était favorable dans 47,5% des cas et la létalité était de 52,5% [6].

**Tableau XII :** Tableau récapitulatif pour les fréquences des infections associées au SRI au cours du VIH en Afrique du Sud (2007), en Ethiopie (2008), au Sénégal (2006).

Infections/Affections	Afrique du Sud	Ethiopie	Sénégal
Tuberculose	41%	68,8%	42,5%
Abcès et folliculite	18,12%	–	–
Zona	13,6%	12,5%	7,5%
Cryptococcose	6,8%	9,4%	15%
Herpès simplex	9,1%	–	–
<i>Molluscum contagiosum</i>	6,8%	–	–
Sarcome de Kaposi	4,5%	–	2,5%
Toxoplasmose	–	6,3%	7,5%
Pneumopathie	–	3,1%	10%
Cryptosporidiose	–	–	12,5%

Hormis ces études qui étaient axés sur les germes en cause du SRI, d'autres ont mis en avant d'autres causes plausibles.

En effet dans leur publication, Anali C-B et al en 2009 suggéraient que la faible disponibilité de 1,25-dihydroxycholécalférol, due soit à la déficience de la vitamine D, ou aux polymorphismes dans les récepteurs de la vitamine D ou dans ses enzymes actives/inactives, contribuait à l'apparition du SRI [26].

En outre, ils ont suggéré que l'interaction entre les IP et le métabolisme de la vitamine D pourrait conduire à une augmentation du risque du SRI chez les patients traités avec un régime basé avec les IP, ces derniers étant connus pour gêner le métabolisme de la vitamine D réduisant le niveau de la 1,25-dihydroxycholécalférol [26].

### **3.1.1. Le SRI associé à *Mycobacterium tuberculosis***

La tuberculose était la maladie la plus retrouvée associée au SRI dans les différents pays. En effet, elle a fait l'objet d'étude de 15 publications soit 30,6% dont 7 publications soit 46,7% étaient réalisées sur des données des pays avancés, 33,3% dans les pays émergents et 20% dans les pays à faible revenu.

#### Etats Unis d'Amérique

Un cas clinique a été publié présentant un homme afro-américain de 25 ans, qui présentait une diarrhée liquidienne chronique, fièvre, frissons, perte de poids depuis un mois. Il était connu séropositif au VIH et naïf au traitement ARV ; son taux de CD4 était de 32 cell/ $\mu$ l et sa charge virale de 298000 copies/ml.

Deux semaines après son admission, il a été mis sous ARV. Vingt (20) jours après l'introduction du traitement, il a présenté une fièvre à 40°C, une toux, une IDR à la tuberculine positive à 24mm. A la radiographie du thorax, on notait une opacité extensive dans le lobe supérieur droit avec des zones cavitaires ainsi que la présence d'une masse hétérogène extensive ; le lavage broncho-alvéolaire était positif à *M. tuberculosis*.

Le diagnostic de la tuberculose associée au SRI a été posé 3 semaines après le traitement ARV ; la charge virale était de 1982 copies/ml [27].

Dans une autre étude portant sur 33 patients co-infectés par le VIH et la tuberculose, 36% d'entre eux avaient développé des symptômes paradoxaux.

Ceux-ci étaient marqués par la fièvre, une lymphadénopathie et une aggravation des symptômes respiratoires. Au niveau de la radiographie pulmonaire, on notait infiltrations pulmonaires et lymphadénopathie médiastinale ; des formes extra pulmonaires et disséminées de la tuberculose, des insuffisances rénales aiguës, des syndromes de réponse inflammatoire systémique et des tuberculomes intracrâniens étaient présents.

La survenue moyenne de ces symptômes était de 12 à 15 jours ; le traitement anti-tuberculeux était institué pour les symptômes non menaçants. Cependant, les insuffisances rénales aiguës et les syndromes de détresse respiratoire aiguë décrits s'accompagnaient d'une morbidité et d'une mortalité élevées. La corticothérapie utilisée était efficace : méthylprednisolone injectable 40mg/12h ou prednisone 20-70mg /jr pour 5 à 12 semaines [28].

Dans leur publication, David Boulware et collaborateurs mentionnaient que le SRI associé à la tuberculose était commun dans les zones de haute prévalence de la tuberculose, survenant dans approximativement 11-36% des cas dans les populations infantiles. [29]

### France

Une étude menée par Homa Adle-Biassette et al a présenté le cas d'une béninoise de 37 ans, résidant en France depuis 1998 et qui a été hospitalisée en 2001 dans le service de Maladies Infectieuses de l'hôpital Bichat pour un bilan de fièvre avec toux, asthénie, altération de l'état général, hépato-splénomégalie, épanchement péritonéal et polyadénopathie. Le bilan biologique avait montré un syndrome inflammatoire, une pancytopenie, une séropositivité au VIH, un taux de CD4 à  $33/\text{mm}^3$  et une charge virale à 308000 copies.

Sous traitement anti-tuberculeux (débuté une semaine après le début des symptômes), l'évolution a été globalement favorable, permettant l'introduction 2 mois plus tard d'une multithérapie antirétrovirale (ARV : Videx, Efavirenz, Stribild). A J2 après les ARV, il ya eu apparition de fièvre et une douleur de l'hypochondre gauche ; à J6, baisse de la charge virale à 43400 copies ; à J10, remontée des CD4 à 308/mm<sup>3</sup> et l'IDR devient positive à 13 mm ; à J14, le scanner montrait l'apparition de d'abcès splénique, une rate devenue fissuraire et la persistance des adénopathies (augmentant de taille et devenant nécrotiques). La splénectomie a été réalisée devant le risque de rupture.

Le traitement par les ARV n'a quasiment pas été interrompu ; la patiente était régulièrement suivie à la consultation externe, elle allait bien sous Stribild, Viread et Efavirenz. Les derniers chiffres de CD4 étaient de 714/mm<sup>3</sup>.

Le diagnostic de SRI avait été retenu devant l'apparition d'une fièvre après l'administration d'ARV avec aggravation des lésions présentes, l'efficacité thérapeutique des ARV avec une baisse de la charge virale (>1log) et une augmentation des lymphocytes CD4+, l'absence de manifestations immuno-allergiques d'infections opportunistes ou de lymphome [30].

Une autre étude signalait comme manifestations durant le SRI compliquant la tuberculose : la réapparition de la fièvre, le développement éventuel des ganglions initialement infectés ou de nouveaux ganglions souvent inflammatoires, la réapparition ou l'aggravation d'un infiltrat pulmonaire, une masse inflammatoire sous la peau et des atteintes inflammatoires des muscles sous forme d'abcès musculaires localisés [31].

Dans cette même publication, on notait trois autres situations cliniques : l'apparition ou l'aggravation d'images d'abcès dans le cerveau, l'épanchement pleural qui s'aggrave chez un patient qui débute un HAART et l'inflammation

avec de l'ascite. Ces manifestations faisaient leur apparition au cours des toutes premières semaines du traitement ARV [31].

Pacanowski classait les manifestations cliniques en critères diagnostics majeurs (apparition ou aggravation d'adénopathies, d'abcès froids, d'atteintes du système nerveux central, de sérite ou de lésions morphologiques) et en critères mineurs ( apparition ou aggravation des signes généraux [fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids], des signes respiratoires [toux, dyspnée, stridor], des signes digestifs [douleur abdominale avec ascite, hépato-splénomégalie, adénopathies sous diaphragmatiques]). D'autres symptômes étaient décrits : atteintes du tube digestif, orchépididymite, insuffisance rénale aiguë et hypercalcémie [32].

Le SRI apparaissait dans les 3 mois suivant l'initiation des ARV ; la mortalité était faible, la majorité des cas se résolvant spontanément ; les ARV n'étaient pas arrêtés [32].

### Au canada

Dans la publication de Jean G Baril et al en 2007, le SRI associé à la tuberculose était caractérisé par la fièvre ; le délai de survenue était de 3 mois suivant le début de la thérapie ; le facteur de risque majeur était le taux de  $CD4 < 50/mm^3$ . L'administration concomitante d'un traitement d'induction antituberculeux plus ARV entraînaient un taux élevé d'effets indésirables et les SRI semblaient plus graves lorsqu'ils apparaissaient à la suite de l'instauration précoce des ARV [33].

### Inde

Une étude, menée par Ajay Sharma et al dans une clinique de référence pour la prise en charge du VIH (Département de Dermatologie et vénérologie) durant une période de deux ans ( Septembre 2004 à Octobre 2006), notait que sur 90 patients, 4 patients soit 4,4% avaient présenté un SRI associé à la tuberculose. Deux d'entre eux avaient une tuberculose abdominale et les deux autres une lymphadénite tuberculeuse. Deux de ces patients avaient un antécédent de tuberculose pulmonaire pour laquelle ils ont complété le traitement ; le traitement antirétroviral dans les quatre cas était basé sur l'EFV [34].

Une autre publication réalisée par Swaminathan et al (2008) dans ce pays, mentionnait que la tuberculose était la plus fréquente infection associée au SRI, dont l'augmentation des nodules lymphatiques restait la manifestation la plus commune. L'incidence du SRI lors de la tuberculose seule était de 2%, lors de la co-infection VIH de 7%, et chez ceux qui avaient commencé l'ART de 36% [35].

Le délai d'apparition du SRI était de 4-6 semaines après le début de l'ART ; cependant il avait été observé à une semaine après le début du traitement. La fièvre était le plus fréquent, avec une dissémination des infiltrats pulmonaires. D'autres manifestations incluaient une diffusion pleurale, un épanchement péricardique, des ascites, des abcès sous cutanés, l'extension des lésions du système nerveux central et des lésions viscérales. L'hypercalcémie était une fréquente manifestation ; ceci était probablement relié à l'augmentation de la production de 1,25-dihydrocholécalférol dans le fonctionnement des granulomes [35].

La plupart des cas de SRI répondaient aux AINS en plus de la poursuite du traitement ARV. Une cure de corticoïde (prednisolone 1mg/kg de poids) pendant 4-6 semaines pouvait être requise quand la fièvre et les symptômes constitutionnels continuaient malgré les AINS ou des symptômes menaçant la

vie apparaissaient. Thalidomide et pentoxyfilline ont aussi été essayés comme agents anti-inflammatoires [35].

## Afrique

Dans une étude de cohorte rapportée d'Afrique du Sud, le taux d'incidence absolu du SRI associé à la tuberculose était de 3,4%. En Ouganda, le démasquage de la tuberculose est survenu chez 6,2% des enfants qui avaient commencé le traitement avec un risque très élevé dans les cent premiers jours du traitement. [29]

En cas de symptômes cliniques moindres, ils préconisaient une observation ; lorsqu'ils étaient modérés, les AINS ; lorsqu'elle était sévère, les corticoïdes, un arrêt temporaire des ARV ou une chirurgie ; comme stratégie alternative potentielle, ils proposaient la chloroquine, thalidomide ou leflunomide afin de pallier à la symptomatologie [29].

Une étude faite en Afrique du Sud par Walters et al soulignait que sur les 290 enfants de l'étude, il y avait eu 137 épisodes de tuberculose dont 116 survenus avant le début de l'HAART et 21 survenus après et parmi ces derniers, 10 épisodes liés probablement au SRI. La mortalité était moindre chez les enfants sous ARV (1/21 soit 4,8%) comparé à ceux qui n'étaient pas sous ARV (15/116 soit 12,9%) [36].

La publication de Lawn et al réalisée en 2007 suggérait que le début, la rapidité d'installation et l'intensité des manifestations cliniques dépendaient vraisemblablement de la charge et le taux de l'Ag et de l'intensité de la restauration immune [37].

Une autre publication réalisée par Colebunder et al portant sur les pays à ressources limitées, rapportait que lors du SRI lié à la tuberculose, la clinique

était caractérisée par la fièvre, des lésions cutanées, abcès sous cutanés ou des abcès musculaires, des signes digestifs, perforation de l'intestin, péritonite avec ou sans ascite et en cas de tuberculose pulmonaire : aggravation de le toux et la dyspnée, stridor, défaillance respiratoire grave, clichés radiologiques (augmentation des infiltrats pulmonaires, épanchements pleuraux, adénopathie médiastinale), augmentation des ganglions périphériques. Le délai de survenue était de 42 jours en moyenne. Comme prise en charge, le traitement antituberculeux était continué et les corticostéroïdes, 20-40mg/jr pendant 2-4 semaines (fièvre persistante, abcès, dyspnée ou méningite) [7].

En Ouganda, le délai d'apparition était de 20-180 jours et les taux de CD4 et de la charge virale étaient améliorés [38].

Au Gabon, de 2007 à 2008, deux cas ont été enregistrés par Iba-Ba et al dans le service de Médecine A du centre hospitalier de Libreville [39] :

Dans le premier, il s'agissait d'une patiente de 35 ans sans antécédent qui présentait une tuberculose pulmonaire à microscopie positive documentée, concomitante de la découverte d'une séropositivité au VIH 1 pour laquelle les CD4 étaient à  $145/\text{mm}^3$  et la charge virale non réalisable. Elle a été mise sous traitement antituberculeux (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol pendant 2mois puis rifampicine et isoniazide pendant 4mois) et sous traitement ARV (AZT, D4T, EFV).

Quatre mois après, apparition de deux adénopathies sus-claviculaires gauches indolores et mobiles et une dyspnée de stade II d'aggravation rapide en stade IV entraînant l'hospitalisation de la malade. Les CD4 étaient à  $339/\text{mm}^3$  ; la radiographie du thorax montrait une cardiomégalie, l'échographie cardiaque une péricardite minime, l'échographie abdominale des adénopathies uniques lombo-aortique, spléno-portale, coelio-mésentérique.

Après il ya eu amélioration des signes et l'évolution était favorable sous le même traitement [39].

Dans le deuxième cas, la patiente avait 38 ans, VIH 1+, la charge virale était non réalisable et les CD4 étaient à  $88/\text{mm}^3$ . Elle a été mise sous AZT, D4T, EFV.

Après trois semaines, elle présentait une toux productive, une fièvre à  $38,2^\circ\text{C}$ , une altération de l'état général et une hépatomégalie ; son taux de CD4 était à  $96/\text{mm}^3$ , la radiographie du thorax montrait un syndrome interstitiel fait d'opacités micro et macronodulaires et l>IDR était positive à 18 mm. Un traitement antituberculeux a été instauré et l'évolution était marquée, à J15 du traitement antituberculeux, par la fièvre à  $38^\circ\text{C}$ , les adénopathies latérocervicales gauches, indolores, tendant à fistuliser. Puis il y a eu amendement des signes en 17 jours sous antituberculeux. Le diagnostic de SRI a donc été fait malgré la stabilité du taux de CD4 [39].

Au Sénégal, une étude réalisée de 2003 à 2007 par Poda et al dans le service de maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar révélait que sur 146 patients VIH positifs et sous traitement ARV, 21 soit 14,38% avaient développé un SRI associé à la tuberculose [40]. Le délai moyen de survenue était de 5 mois (avec des extrêmes allant de 1 à 20 mois) après le début du traitement ARV.

Le taux moyen de lymphocytes TCD4 au début du traitement ARV était de  $58,16/\text{mm}^3$  contre un taux moyen de CD4 de  $207/\text{mm}^3$  au moment de la survenue de la tuberculose.

Les signes observés étaient dominés par : fièvre (100%), AEG (90,5%), toux (90,5%), dyspnée (90,5%), anémie (90,5%).

L'évolution a été marquée par une létalité de 28,57% [40].

### 3.1.2. Le SRI associé à *Mycobacterium leprae*

La lèpre a été la deuxième maladie la plus retrouvée associée au SRI dans les pays. 7 publications l'ont étudiée soit 14,3% : 5 (71,4%) dans les pays avancés, 2 (28,6%) dans les pays émergents.

#### Etats Unis

Une étude de Dominic Chow et al dans une clinique à Hawaï a rapporté le cas d'un homme de 25 ans, connu pour avoir la maladie de Hansen et une co-infection VIH. Un mois avant la consultation, il a eu une aggravation du rash cutané sur les bras et le torse. Le diagnostic initial (6 ans auparavant) était la lèpre tuberculoïde borderline et il était traité à la clofazimide, la rifampicine et la dapsonne pendant 11 mois avant qu'il ne soit perdu de vue. Puis il a refait apparition et il a été diagnostiqué VIH+ avec un taux de CD4 à 320 cell/ $\mu$ l et il a été sous EFV, 3TC, AZT. Après six mois de suivi, il a arrêté pour raisons personnelles et financières. A son retour, les CD4 étaient 144 cell/ $\mu$ l ; du fait d'une mutation il a été mis sous TNF, FTC, ATV/RTV trois mois avant sa présentation.

A l'examen, l'état général était bon, il se plaignait de l'extension progressive du rash sur les bras et le torse, de boutons non prurigineux et indolores. Il n'y avait pas de fièvre, ni frissons, insensibilité, toux, diarrhée, vomissement. On notait sur la peau de nombreuses macules hypopigmentées sur son torse et les membres, des plaques érythémateuses sur les surfaces antérieures des avant-bras. Le diagnostic de lèpre lépromateuse a été fait et neuf mois après il y a eu amélioration des lésions cutanées, la charge virale était devenue indétectable et les CD4 à 266cell/ $\mu$ l [23].

Deux autres cas de SRI ont été mentionnés dans l'étude de Frank Martinink et al aux Etats-Unis en 2006 ; le SRI s'était développé après le début de l'HAART et

ces deux cas ont été traités pour la lèpre et ont continué l'HAART et leur évolution a été favorable [41].

## Brésil

Une femme de 36 ans, enceinte, avec un antécédent d'érythème, d'œdème et de paresthésie sur la joue droite deux ans auparavant, a été reçue en consultation. A l'examen, une plaque érythémateuse infiltrée sur la joue droite ; la réaction de Mitsuda était revenue positive. Le diagnostic de lèpre tuberculoïde borderline avec réaction de type 1 de la lèpre ; la sérologie VIH était positive, la charge virale était indétectable et les CD4 à 120/mm<sup>3</sup>.

Elle a été mise sous AZT, 3TC, NVP. Il n'y a pas eu de complication détectable durant la grossesse ; après l'accouchement, la CV était indétectable et les CD4 à 301/mm<sup>3</sup>. Trois mois après, les lésions présentaient des signes d'activation et la patiente a été mise sous prednisone 20mg/j jusqu'à 5mg/j pendant 6 mois. L'état général s'était amélioré malgré une conservation de la paresthésie [42].

Un homme de 33 ans, avec pour antécédent une macule hypopigmentée sur l'avant bras a été reçu. Six mois avant son admission, il a développé de nouvelles lésions érythémateuses sensibles ; diagnostiqué séropositif au VIH 1 il y a 8 ans, il n'avait pas été mis sous traitement.

A l'examen physique, six plaques érythémato-squameuses, hypopigmentées avec des bords surélevés sur l'avant bras, l'hypertrophie du nerf ulnaire gauche douloureux et un onychosis chronique ont été notés. La réaction de Mitsuda était positive 48 heures après et le diagnostic de lèpre tuberculoïde borderline avec réaction de type 1 a été fait ; la CV était 85400 copies/ml et les CD4 à 353/mm<sup>3</sup>. Après un traitement de six mois de la lèpre, il ya eu amélioration des lésions ; quelque temps après, le patient développait progressivement une toux

persistante, une perte de poids, une altération de l'état général, la CV était à 1200000 copies/ml et les CD4 à 251/mm<sup>3</sup>. Il a été mis sous HAART avec une bonne observance ; les lésions se sont améliorées et un an après, le patient avait seulement une macule hypopigmentée et légèrement érythémateuse [42].

Une autre étude mentionnait que deux des six patients co-infectés, surveillés durant le HAART, avaient développé une lèpre de réaction de type 1 après une augmentation des CD4 suggérant un phénomène de restauration immunitaire. Le délai de survenue était de 2-6 mois après l'HAART ; chez l'un les CD4 avaient augmenté de 73 à 270 cell/ $\mu$ l et chez l'autre de 35 à 100 cell/ $\mu$ l [43].

### France

Deux cas nous ont été présentés dans une publication réalisée par Pierre Couppié et al dans le service de Dermatologie du centre hospitalier de Cayenne en Guyane française en 2004 :

Dans le premier cas, il s'agissait d'un homme de 54 ans admis pour une pneumonie bactérienne. A l'examen clinique, il y avait un prurigo des quatre membres, une candidose orale sans autre lésion dermatologique. La pneumonie a été traitée par antibiothérapie ; les CD4 étaient à 87/ $\mu$ l et la charge virale à 19000 copies/ml. Il avait été mis sous HAART un mois après son admission ; 30 jours après, la charge virale était à 650 copies/ml ; au 56<sup>e</sup> jour, des lésions cutanées apparaissaient, il n'y avait pas de fièvre et l'état général était bon. Des lésions œdémateuses, papuleuses en forme de bague sur le flanc gauche et sur la cuisse gauche, l'hypertrophie du nerf cubital gauche ont été observées. Le diagnostic de lèpre tuberculoïde avec une réaction de type 1 a été fait. Les CD4 avaient augmenté à 257/ $\mu$ l.

Le traitement était constitué de la rifampicine, la dapsonne et la clofazimine. Après trois mois, la progression de la lèpre était inhabituelle et les lésions cutanées étaient complètement devenues ulcéreuses en peu de jours. Malgré cela, les traitements anti-lépreux et antirétroviraux étaient poursuivis et il y a eu amélioration et le développement d'un nouvel épithélium sur les lésions dans les trois mois qui suivirent [44].

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un homme de 40 ans, VIH+ depuis sept ans, les CD4 étaient à 130/ $\mu$ l et la charge virale à 40701copies/ml. Au 15<sup>e</sup> jour, la charge virale était à 388 copies/ml et les CD4 à 183/ $\mu$ l ; pendant les quatre premiers mois du traitement ARV, la CV était à 68 copies/ml et les CD4 à 278/ $\mu$ l.

Au 5<sup>e</sup> mois, des lésions circulaires (bien délimitées, squameuses et modérément infiltrées) de la peau sur les membres et la face ayant progressé sur une période de 6 mois sans être améliorées par un traitement local antifongique ont apparu. Il y avait une diminution de la sensibilité à la chaleur et à la douleur sur ces lésions, une hypertrophie des nerfs cubital, sciatique et poplité. Le traitement anti-lépreux plus la prednisone a été instauré. Dès le 3<sup>e</sup> jour de la corticothérapie, l'évolution était favorable avec la disparition des lésions durant les 6 mois de traitement [44].

Une autre publication de P Aubry et al de 2007, parlait du fait que depuis 2003, des observations de lèpre associée au SRI étaient rapportées [22]. Sur les 10 observations étudiées, 8 étaient des lèpres n'ayant pas fait l'objet d'un traitement anti-lépreux avant la mise sous ARV. Toutes étaient des lèpres borderline en réaction réverse ; 4 présentaient des lésions cutanées ulcérées. Le délai entre la mise sous ARV et les signes du SRI était en moyenne de 8 semaines, les CD4 avant mise sous ARV 66/ $\mu$ l et le taux remontait sous ARV à 215/ $\mu$ l.

Cette revue signalait en outre le risque de réaction lépreuse, de réaction réverse ou d'érythème noueux lépreux chez les lépreux multibacillaires VIH+ [22].

### **3.1.3. Le SRI associé à *Mycobacterium avium complex* (MAC).**

Ce type était étudié dans 3 publications soit 6,2% : 2 (66,7%) dans les pays avancés et 1 (33,3%) dans les pays émergents.

#### Etats-Unis

Parmi les 20 patients inclus dans l'étude de James R et al dans quatre cliniques (Michigan, Maryland, Rhode Island, Indiana) spécialisées dans le VIH/SIDA, sur une période allant de 1998 à Décembre 2004, l'âge moyen était de 40 ans, le taux moyen de CD4 était de 24/mm<sup>3</sup> avant le traitement et de 100/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic du SRI [45]. Les sites de la maladie incluait les nodules lymphatiques (15 patients), le tractus gastro-intestinal (7) et le foie (3). Les symptômes de l'IRIS incluait la fièvre (15 patients), les douleurs abdominales (9), une lymphadénopathie symptomatique (6), les sueurs nocturnes (4), les nausées et vomissements (4), la fatigue, la perte de poids et les éruptions cutanées. Le délai moyen de survenue de l'initiation de l'HAART au diagnostic du SRI associé au MAC était de 2,6 mois. 7 patients soit 35% ont développé le SRI moins de 60 jours après l'HAART, 10 soit 50% de 60 jours à un an et 3 soit 15% après plus d'un an.

Tous les patients ont reçu un macrolide (azithromycine ou clarithromycine) et l'éthambutol pour le traitement du SRI lié au MAC ; 10 patients ont reçu la rifabutine comme agent additionnel ; 4 patients ont reçu la ciprofloxacine et 2 l'amikacine ; 8 ont reçu les corticoïdes per os. 16 patients soit 80% ont répondu au traitement et ils étaient guéris après une moyenne de 17,5 mois de thérapie ;

le traitement a été arrêté chez 6 patients sans rechute. 4 patients ont persisté dans la maladie ou rechuté malgré 27 mois de traitement [45].

Murdoch et al présentait comme manifestations cliniques du SRI lié au MAC : lymphadénite avec ou sans formation d'abcès et suppuration ; l'insuffisance respiratoire secondaire à un syndrome de détresse respiratoire aigu, la lèpre et la pyomyosite avec abcès cutané étaient des manifestations moins communes [28].

Le délai d'apparition était de 6-20 jours après le début du traitement ARV ; l'incision chirurgicale, le débridement des régions nécrosés et l'aspiration des nodules étaient des traitements possibles [28].

### Japon

Un homme de 51 ans sans abri a été découvert avec des troubles de la conscience après une chute le 2 Août 2004 [46]. Un abcès sous cutané de la face, une hépatite chronique et le diabète sucré ont été diagnostiqués. Il était séropositif au VIH avec un taux de CD4 à 26/ $\mu$ l, il était VHC +. L'abcès a été traité par antibiothérapie, l'insulinothérapie a été instaurée pour le diabète sucré. On notait une amélioration de l'état.

Deux mois plus tard, il présentait une fièvre ; la radiographie du thorax montrait les lésions nodulaires pulmonaires disséminées dans les deux champs, les frottis sucs gastriques étaient positifs au BAAR. Pour un diagnostic présumé de *M. tuberculosis*, le patient a été mis sous isoniazide, rifampicine et éthambutol. Le régime fut changé en kanamycine, clarythromycine, rifabutine et éthambutol après que le MAC fut isolé lors de la culture des sucs gastriques. Le patient est devenu léthargique et a développé un état de tétraparésie asymétrique en fin novembre 2004 (3 mois) ; mais le traitement a été poursuivi. Les signes cliniques se sont amendés malgré une hémiparésie droite flasque et des déficits

cognitifs ; la radiographie du thorax n'a montré aucune anomalie en Janvier 2005. En Février 2005, le patient a été transféré pour le traitement VIH ; une étude immunologique a montré la présence des anticorps VHC, CV VIH à 170000 copies/ml et les CD4 à 20 cell/ $\mu$ l. Quatre semaines après l'initiation, les CD4 étaient  $< 26$  cell/ $\mu$ l et la CV à 400 copies/ml pendant un mois ; le patient était redevenue léthargique en Juin 2005, l'IRM montrait de nouvelles anomalies et l'état du malade s'est détérioré et il est mort d'une insuffisance rénale [46].

### Argentine [47]

Un homme de 32 ans VIH +, avec des antécédents d'histoplasmosse disséminée et d'une infection à MAC disséminée, a été mis sous HAART (AZT, 3TC, NVP). A ce moment sa CV était  $> 500000$  copies/ml et les CD4  $< 50/\mu$ l ; il a présenté une bonne réponse. Trois mois plus tard la CV était à 32814 copies/ml et les CD4 à 361 cell/ $\mu$ l ; six mois plus tard, on notait un échec virologique avec rebond de CV à 76222 copies/ml et une diminution de CD4 à 289 cell/ $\mu$ l. A ce moment, l'HAART a été modifié par un nouveau régime : ABC, DDI, SQV/RTV. Deux mois plus tard, la CV était 424 copies/ml et les CD4 à 348 cell/ $\mu$ l ; le patient présentait une fièvre, lymphadénite supra claviculaire et douleur avec une légère tuméfaction inflammatoire (collection liquidienne de tissu mou avec abcès) localisée sur la cuisse droite. La conduite à tenir a été l'aspiration de l'abcès et de la lymphadénite ; la présence du BAAR a été mise en évidence et un traitement constitué de la ciprofloxacine, éthambutol, clarithromycine et un AINS a été instauré. Quatre mois plus tard, l'évolution était favorable et la CV était de 168 copies/ml et les CD4 à 447/ $\mu$ l [47].

#### **3.1.4. Le SRI associé au JC virus.**

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) causée par le JC virus, était l'objet d'étude de 2 publications soit 4,1% de toutes les publications : 1(50%) dans les pays avancés et 1(50%) dans les pays émergents.

Il a été rapporté par Aurélie Vendrely en 2004 des cas de leucoencéphalopathie inflammatoire fulminante liée à la reconstitution immunitaire chez des patients avec une encéphalite liée au VIH et qui avaient reçu l'HAART [48].

### En France

Un homme de 52 ans, VIH 1 + depuis 16 ans a été admis ; il était resté asymptomatique pendant 12 ans et n'avait jamais reçu d'HAART. Agé de 48 ans, il a présenté une dépression, un retard psychomoteur et des troubles de langage. Il a été admis à l'hôpital 4 ans plus tard à cause de la progression de la détérioration cognitive (réduction du flux verbal, dysarthrie, agnosie) et un syndrome psycho-organique avec délire de persécution et des comportements menaçants. Le taux de CD4+ était de 117/ $\mu$ l et la CV de 314072 copies/ml ( $>10^4$ ) ; les cultures du LCR étaient négatives y compris pour le virus JC. L'HAART (LPV/RTV, 3TC, AZT puis DDI) a débuté quatre semaines après l'admission ; un mois après le début de l'HAART, la CV était  $< 10^3$  et les CD4 284/ $\mu$ l. Les symptômes neurologiques ont rapidement progressé vers la confusion mentale, la désorientation, l'agressivité et l'aphasie ; l'IRM a montré des lésions cérébrales nombreuses et larges. Une biopsie de la lésion temporo-insulaire gauche a montré une inflammation sévère et une infiltration marquée par des macrophages et les lymphocytes T en l'absence d'agent infectieux détectable. Ceci a été interprété comme un SRI ; en dépit des fortes doses de stéroïdes le statut du patient est resté inchangé et il est mort d'un choc septique, 3 mois après son admission.

L'examen microscopique post mortem du cerveau a montré d'abondants oligodendrocytes contenant le virus JC [48].

### Brésil

Sur les 12 cas de LEMP identifiés, 1 seul (8%) présentait le SRI lié à la LEMP [49]. Ce patient était VIH 1+ et le taux de CD4 médian était de 45 cell/ $\mu$ l et les manifestations rencontrées étaient : faiblesse importante, troubles de la parole, troubles visuels, dysfonctionnement cognitif et troubles de coordination [49].

Le délai variait de 3 semaines à 2 mois dans certaines études et de 4 semaines à 4 mois dans d'autres [1].

Des taux de létalité 50% ont été rapportés lorsqu'il s'agissait de LEMP démasquée lors du SRI [2].

### **3.1.5. Le SRI associé à *Cryptococcus neoformans*.**

La cryptococcose associée au SRI a fait l'objet d'étude dans 1 publication soit 2% dans un pays à faible revenu.

### Ouganda

Des 24 patients qui avaient une cryptococcose méningée et qui avaient commencé le traitement ARV, 7 avaient développé la cryptococcose liée au SRI [50]. Celle-ci se présentait soit comme une méningite aseptique (5), une lymphadénopathie généralisée (1), ou soit comme une pneumonie sévère avec insuffisance respiratoire (1) ; et cela dans les 2-33 semaines suivant le début de l'HAART (avec une moyenne de 34 jours). Ces patients avaient été mis sous amphotéricine B 0,7mg/kg/j. Parmi les cinq cas de méningite aseptique, les caractères cliniques présentés étaient : céphalées sévères, vomissements, cultures négatives du LCR. Un des patients avait eu un épisode soudain de cécité

bilatérale deux fois après 20-25 semaines du traitement ARV avec un examen ophtalmologique normal sans œdème papillaire. Trois autres patients avaient développé une possible cryptococcose liée au SRI incluant une chorioretinite, une conjonctivite, une pneumonie lobaire.

Cinq patients sont morts après avoir commencé l'HAART (dont 1 douze jours après) [50].

En France, Lortholary insiste sur le fait que le délai de survenue entre l'initiation du traitement VIH et la survenue du SRI dans le cadre de la cryptococcose était plus élevé, soit de 8 mois [30]. L'importance de la fongémie était un facteur essentiel à la survenue de ce SRI.

Dans son étude, Murdoch et al mentionne que dans 49% des cas, le SRI survient dans les 4 semaines de la thérapie antirétrovirale [28] ; Martyn French mentionne une période pouvant aller jusqu'à 3 ans après le début des ARV [2].

Selon Breton , le délai d'apparition était de 4 mois en moyenne après introduction des ARV, chez les patients déjà traités pour cryptococcose, et de 30 jours en moyenne après introduction des ARV, chez les patients initialement asymptomatiques [1].

Des études prospectives en Afrique du Sud et en Ouganda montraient des taux de létalité de 40 à 60 % [2].

Breton, dans sa publication, mentionne que le pronostic était favorable chez 44% des patients [1].

### **3.1.6. Le SRI associé au *Cytomegalovirus*(CMV).**

Une (1) publication soit 2% l'a étudié ; ceci seulement dans un des pays émergents.

#### France

Il est rapporté que le SRI à CMV peut être associé à une réponse inflammatoire dans une partie de l'œil : inflammation majeure dans l'humeur aqueuse avec une réponse spécifique des TCD8 anti- CMV [30].

#### Inde [51]

Un patient de 34 ans séropositif au VIH1, s'est présenté en Février 2006 avec comme principales plaintes une faiblesse des membres supérieurs depuis 6 semaines, une incapacité à sentir sa chaussure et le sol sur lequel il était debout, une dyspnée d'effort qui a augmenté au cours des 4 derniers mois et associé à un gonflement des deux pieds. Il avait comme antécédent un zona ophtalmique impliquant la division gauche du nerf trijumeau 3 ans auparavant. Le diagnostic de tuberculose extra pulmonaire a été posé et un traitement antituberculeux de six lui a été donné. Un mois après le début des ARV (D4T, 3TC, NVP), les CD4 étaient à 114 cell/ml et l'état général était marqué par une pâleur modérée, les œdèmes des membres inférieurs prenant le godet ; l'examen neurologique montrait une radiculopathie des membres inférieurs ; l'examen histopathologique a révélé un syndrome myéloblastique. Le diagnostic de CMV sur terrain VIH a été posé et le traitement à base de ganciclovir par voie parentérale 5mg/kg/j fut donné. Le patient a repris 8 kilos de plus. Le profil de CMV multiviscérale a été rapporté après 4 semaines de traitement de HAART suggérant fortement la pathogénèse d'une réactivation immune [51].

Une autre étude faisait mention d'infections disséminées et pneumopathies chez les patients qui étaient initialement asymptomatiques [1]. L'évolution vers la cataracte était fréquente [1].

### **3.1.7. Autres.**

Il s'agit ici des germes qui étaient retrouvés dans les différentes publications mais qui surviennent rarement lors de l'apparition du SRI au cours du VIH.

Au total, 10 publications soit 20,4% portaient sur ces germes dont 80% dans les pays avancés, 10% dans un pays émergent, et 10% dans un pays à faible revenu.

#### Herpès virus du groupe 8

Les cas de SRI associés à une maladie de Kaposi se manifestaient par des lésions épiglottiques obstructives, cutanées avec œdème et des lésions pulmonaires rapidement extensives [52]. Le délai était de 8 semaines après le début des ARV.

Bower et al ont rapporté que 10 des 150 patients VIH+ naïfs au HAART, avec le sarcome de Kaposi avaient développé de nouvelles lésions ou montré une rapide progression des lésions dans les deux mois qui suivaient le début du traitement ARV ; ils avaient une fréquence élevée de l'œdème [52].

#### *Pneumocystis jiroveci*

Aux Etats-Unis, un homme de 29 ans, VIH+, avec un taux de CD4+ de 56/ $\mu$ l, et qui présentait une infection à *Pneumocystis jiroveci*, a présenté une des étourdissements, des palpitations ; les symptômes associés incluaient une dyspnée d'effort, des œdèmes des membres inférieurs, une vague incommodité abdominale, nausée, vomissements, diarrhée et fatigue générale. Le début d'apparition des symptômes était 5 semaines après le début du HAART ; les

CD4 étaient à ce moment à 404/ $\mu$ l et on notait une réduction de la charge virale de plus de 93% [53].

#### *Histoplasma capsulatum*

En Guyane française, un homme de 36 ans, VIH+, consultait pour fièvre, amaigrissement et de multiples adénopathies cervicales, axillaires, sus-claviculaires gauches, sous angulo-maxillaires et crurales. Le diagnostic de VIH compliqué d'une histoplasme ganglionnaire a été posé. Les CD4 étaient à 47/ $\text{mm}^3$  et la CV était à 360800 copies/ml. Le traitement reçu a été l'itraconazole (400mg/j), AZT, 3TC, IDV. L'évolution a été favorable dans un premier temps avec disparition de la fièvre et une diminution du volume des adénopathies. Deux mois après l'introduction de la trithérapie ARV, il y a eu réapparition de l'adénopathie sus-claviculaire gauche qui se fistulisait, une augmentation du taux de CD4+ à 174/ $\text{mm}^3$  et une diminution de la CV à 545 copies/ml [54].

#### *Varicelle zona virus*

Une femme de 55 ans était venue pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique d'abcès sous-cutanés. Elle avait un antécédent de VIH+ et de HTLV1+. Un diagnostic de tuberculose et d'histoplasme a été fait ; les CD4 étaient à 82/ $\text{mm}^3$  lors de la mise en route des traitements antituberculeux, antihistoplasmique et la bithérapie ARV (3TC, D4T). L'évolution était progressivement favorable avec la disparition de la fièvre et une reprise du poids. Trois à quatre mois après il y a eu apparition d'un zona thoracique, de tuméfactions cervicales puis lombaires ; leur ponction montrait les BAAR, les CD4 > 1000/ $\text{mm}^3$  et la CV à 614 copies/ml. Le traitement a été poursuivi pendant 8 mois [54].

#### *Leishmania sp*

Un homme de 32 ans, VIH+, était hospitalisé pour paludisme à *P.falciparum*. Les CD4 étaient à 66/mm<sup>3</sup> et il avait un antécédent de leishmaniose cutanée évoluant depuis 7 mois et il y a eu guérison complète sous cure de pentamidine. Il avait des lésions ulcéro-croûteuses de l'avant-bras et l'ulcération avait diminué de moitié. 20 jours après l'introduction des ARV (AZT, 3TC, EFV), il y a eu apparition d'un placard érythémateux infiltré autour de la lésion ulcéreuse initiale du bras et l'apparition d'une nouvelle lésion ulcérée en regard du coude ; l'examen anatomo-pathologique a révélé un infiltrat lympho-plasmohistiocytaire et un granulome épithélioïde ; du fluconazole a été prescrit [54].

Par ailleurs, des cas d'atteintes rénales [55] et de neurocysticercose [56] associés au SRI au cours du VIH ont été rapportés.

Dans le cas de la neurocysticercose, c'était un homme de 35 ans diagnostiqué VIH+ en 2002 ; ses CD4 étaient à 103/mm<sup>3</sup> et sa CV était de 546000 copies/ml. Peu de temps après le diagnostic, il a reçu EFV, TNF, 3TC ; et deux mois après sa CV était <400 copies/ml et les CD4 à 238/mm<sup>3</sup> et il a présenté une crise tonico-clonique généralisée, des céphalées et une hémiparésie droite en Décembre 2003. La tomodynamométrie cérébrale a montré un renforcement des lésions kystiques avec œdème péri lésionnel dans la partie postérieure frontale gauche ; les CD4 étaient à 462/mm<sup>3</sup> et la CV < 400 copies/ml [56].

Dans une autre étude menée par Liu T et al en 2000 à l'hôpital d'Ottawa aux Etats-Unis, un homme de 55 ans chez qui on avait récemment diagnostiqué le VIH/SIDA a développé de multiples nodules pulmonaires bilatéraux après avoir entrepris une antivirothérapie hautement active [57]. Le bilan a confirmé le diagnostic de granulome pulmonaire hyalinisant. Au moment du diagnostic du VIH, il avait un taux de CD4+ < 100 cell/μl et sa CV était à 500000 copies/ml et se plaignait de fatigue au long cours et de dyspnée d'effort. Il avait reçu un traitement à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole et azithromycine pour la prophylaxie de la pneumocystose et de MAC disséminée respectivement.

L'examen physique était normal. Les tests de fonction pulmonaire ont révélé une maladie obstructive des poumons ; la radiographie du thorax a révélé une seule opacité asymétrique dans le lobe supérieur droit adjacent qui n'était pas présent au moment du diagnostic du VIH. Après l'HAART (AZT, 3TC, IDV/RTV), la CV a diminué à 2681 copies/ml et les CD4 étaient à 396/mm<sup>3</sup> et plus tard ces chiffres étaient à 214 copies/ml et à 484/mm<sup>3</sup>. Le patient a présenté une aggravation de sa dyspnée (CV : 50 copies/ml et CD4 : 612/mm<sup>3</sup>. L'examen microscopique d'un segment pulmonaire excisé a révélé des granulomes multiples hyalinisant. En dépit des cultures négatives pour les champignons, les pathologistes ont pensé que les nodules pourraient représenter une infection fongique ; cependant, un traitement de trois mois d'itraconazole n'a amélioré ni les symptômes respiratoires ni l'image radiographique. Le diagnostic initial de granulome pulmonaire hyalinisant a été retenu [57].

Une publication de D. Schulz et al en Suisse [58] a été rapporté le cas d'un homme de 40 ans qui a été testé séropositif pour le VIH 1 en Janvier 2000. Deux semaines plus tard, il a été transféré pour un contrôle ophtalmologique de routine. Sa CV était à 17150 copies/ml et les CD4 à 20 cell/μl ; il était positif au CMV et cliniquement il était au stade 3 du sida. L'examen ophtalmologique a montré des nodules blancs dans la conjonctive périlimbale de chaque œil ; aucun signe de conjonctivite ou de kératite associée n'était apparent. Un diagnostic clinique de molluscum contagiosum conjonctival et une microangiopathie lié au VIH a été posé. Les lésions de l'œil gauche ont été excisées et le nodule de l'œil droit n'a pas été touché. L'HAART a été initié : AZT, 3TC, EFV. L'histopathologie a confirmé le diagnostic de molluscum contagiosum. Six mois après l'induction de HAART, la lésion qui n'avait pas été traitée a régressé, les autres n'ont pas été récurrentes et les sites d'excision étaient sans inflammation apparente. Le patient avait alors une CV à 39 copies/ml et des CD4 à 88 cell/ml [58].

Une autre étude de Robert Miller en 2002 à Londres a rapporté le cas de deux patients qui avaient présenté des encéphalites sur terrain VIH+. Malgré la trithérapie, l'augmentation du taux de CD4 et la baisse de la CV (10 semaines pour le premier patient et 4 mois pour le second), l'état des patients était inchangé (céphalées, détérioration cognitive). Ils ont suggéré que la rapide reconstitution immunitaire induite par l'HAART amena une redistribution des lymphocytes dans le sang périphérique. Ceci était suivi par l'entrée des lymphocytes CD8+ dans le cerveau, ce qui a entraîné une infiltration diffuse dans le cerveau [59].

Une étude de cohorte de l'ANRS CO08 allant de 1997-1999 en France, mentionnait que la grossesse pouvait être suivie d'une reconstitution immunitaire chez les femmes infectées par le VIH qui recevaient les antirétroviraux avant la conception [60].

De même, l'origine parasitaire du SRI avait été rapportée dans deux études : *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoïdes*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania sp*, *Schistosoma sp* avaient été retrouvés [3, 25] dans les pays du Sud notamment en Ethiopie et en Afrique du Sud.

En République Démocratique du Congo, des cas de condylome, de varicelle et de toxoplasmose cérébrale liés au SRI ont été rapportés [61].

Dans le premier cas, il s'agissait d'une patiente de 24 ans, VIH+ au stade 2, qui présentait des éruptions cutanées prurigineuses ; son taux de CD4+ était à 354 cell/ $\mu$ l et les CD8+ à 1995 cell/ $\mu$ l. Elle recevait comme traitement prophylactique du cotrimoxazole. L'évolution était marquée par une diminution des CD4+ à 181 cell/ $\mu$ l, un abcès chaud sous maxillaire gauche, une candidose orale. Le traitement ARV a été initié (D4T, 3TC, NVP) et il y a eu une amélioration du tableau clinique. Six semaines après les ARV, on a noté une

éruption prurigineuse au niveau vulvaire avec des lésions en crête de coq sur les petites lèvres et la fourchette avec tendance à l'extension aux grandes lèvres, au périnée et au pubis ; les CD4 étaient à 476 cell/ $\mu$ l. Le diagnostic de condylome acuminé a été posé (confirmé par l'examen histopathologique) et une réparation chirurgicale a été décidée. La patiente n'a eu aucune plainte après l'opération [61].

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une fille de 16 ans, VIH+ au stade 3, qui s'est présenté avec une candidose buccale ; les CD4 étaient à 87 cell/ $\mu$ l et les CD8 à 425 cell/ $\mu$ l. Elle a été mise sous AZT, 3TC, NVP. Quatre semaines après, est apparue une paralysie faciale périphérique gauche qui a régressé sans traitement particulier. Deux mois et demi après les ARV, elle présentait la varicelle ; les CD4 étaient à 108 cell/ $\mu$ l et les CD8 à 180 cell/ $\mu$ l, et elle a été mise sous AZT et D4T. Neuf mois après, elle a eu une otite moyenne qui a été soignée. A ce moment, les CD4 étaient à 1034 cell/ $\mu$ l. Vingt mois après, la patiente a présenté une hémiparésie droite, une dysarthrie, une réduction de la motricité associée à une hyperréflexie ostéo-tendineuse du côté droit. La toxoplasmose a été suspectée et du cotrimoxazole fort lui a été prescrit ; une régression des signes a été noté. Le taux de CD4+ était à 1180 cell/ $\mu$ l et les CD8+ à 681 cell/ $\mu$ l [61].



## **IV COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

### **4.1. Prévalence du SRI.**

La prévalence du SRI au cours de l'infection à VIH était variable d'une localité à une autre et oscillait ainsi de 10 % à 39,2% [3, 5, 6, 25]. Ce taux relativement faible pourrait s'expliquer par la difficulté dans la conduite diagnostique et thérapeutique du SRI. En effet, l'absence de signes cliniques typiques et de tests diagnostics spécifiques ne facilitent pas sa mise en évidence surtout dans les régions à revenu faible. Il serait ainsi nécessaire de mettre sur pied une définition standard applicable à tous les pays africains afin de faciliter sa mise en évidence par le personnel de santé.

Le groupe des pays avancés était celui où on recensait le plus grand nombre de publications sur le sujet soit 29 publications (59,2%). La France était le pays le plus représenté avec 15 publications soit 51,7%. Le deuxième groupe est celui des pays émergents avec 13 publications soit 26,5% parmi lesquels l'Afrique du Sud à elle seule représente 46,2%.

Cette première place occupée par les pays développés serait due au nombre important de spécialistes en maladies infectieuses qui s'y trouvent, aux réunions de consensus autour des définitions qui s'y tiennent, à l'importance des investigations par rapport au SRI, à l'accessibilité des données fiables et au système d'archivage développé.

### **4.2. Délai entre le début du traitement antirétroviral et la survenue du SRI.**

Le délai de survenue du SRI était en général inférieur à trois mois mais variait en fonction des germes incriminés. Sa survenue parfois rapide pourrait s'expliquer par l'évolution insidieuse de certains germes qui se révèlent dès

l'instauration de l'immunité par les ARV. Une recherche systématique des infections opportunistes pauci symptomatiques serait donc nécessaire avant le début du traitement ARV chez tous les patients immunodéprimés.

#### **4.2.1 Délai entre début des ARV et le SRI associé à *M.tuberculosis*.**

Le SRI apparaissait pendant les deux(2) premiers mois voire les cinq mois ou plus qui suivaient l'introduction du HAART (2 semaines à 20 mois) [27, 28, 35, 40]. Dans une autre étude, les signes ont commencé à J2 du traitement ARV [30]. Devant cette situation, on est en droit de se poser la question : est ce qu'on n'était pas en face d'une tuberculose évolutive ? A l'ère actuelle, il n'existe pas d'outils pouvant trancher entre tuberculose infection et tuberculose maladie évolutive. Pour amoindrir ce lourd fardeau de la TB au cours du VIH, divers travaux sont en cours sur la prévention de la TB par la chimioprophylaxie à l'isoniazide notamment.

#### **4.2.2. Délai entre le début des ARV et SRI associé à *M. leprae*.**

Le SRI survenait sur une période allant de 2 mois à 6 mois après l'initiation au HAART dans les pays avancés comme dans les pays émergents [23, 42, 43, 45].

#### **4.2.3. Délai entre le début des ARV et le SRI associé au MAC.**

Dans ce cas le SRI survenait dans les 2 mois qui suivaient l'introduction des antirétroviraux [46]. Ce délai variait de 6 à 20 jours dans une autre étude [28], et de 3 mois dans une autre [47].

#### **4.2.4. Délai entre le début des ARV et le SRI associé au JC virus.**

Le délai variait de 3 semaines à 2 mois dans certaines études et de 4 semaines à 4 mois dans d'autres [1, 46].

#### **4.2.5. Délai entre le début des ARV et le SRI associé à la cryptococcose.**

Le délai est variable selon les séries. Il a été de 2-33 semaines en Ouganda [50], de 4 semaines dans 49% des cas selon Murdoch et al [28], de 8 mois selon Lortholary [30] et aller jusqu'à 3 ans après le début du traitement ARV selon Martyn French [2]. Selon Breton, le délai d'apparition serait de 4 mois en moyenne après introduction des ARV, chez les patients déjà traités pour cryptococcose, et de 30 jours en moyenne après introduction des ARV, chez les patients initialement asymptomatiques [1].

#### **4.2.6. Délai entre le début des ARV et le SRI associé au *Cytomegalovirus*.**

L'infection à CMV-SRI survenait assez précocement au cours du SRI chez les personnes vivant avec le VIH, en général sur une période de 4 semaines après l'introduction des ARV, comme l'a rapporté Shounak Majunder et al en Inde en 2006 [51].

### **4. 3. Plan clinique.**

La fièvre, les adénopathies et une altération de l'état général étaient les signes les plus rencontrés [62]. Ceci pourrait s'expliquer par l'aggravation ou une recrudescence des signes lors de la survenue du SRI. Les autres signes étaient fonction du germe en cause.

De même, nous avons constaté que ces signes étaient surtout fréquents lorsque la tuberculose (première pathologie liée au SRI) était associée à ce syndrome. Par contre, l'immunodépression sévère était un facteur de risque général à l'apparition du SRI et n'était donc pas lié à une infection particulière.

#### **4.3.1. Le SRI associé à *M. tuberculosis*.**

Dans les différentes études, la tuberculose était l'infection la plus fréquemment associée au SRI soit 41% [5].

Pour les cas de tuberculose, la symptomatologie clinique était dominée par la fièvre, l'augmentation du volume des adénopathies avec parfois fistulisation. Par ailleurs, nous avons noté des atteintes inflammatoires des muscles sous formes d'abcès musculaires localisés, des inflammations péritonéales avec ou sans ascite [7, 30], l'aggravation de la toux et de dyspnée, stridor laryngé et la défaillance grave de la respiration. Ceci survenait dans le cadre d'une tuberculose pulmonaire et dans les régions à faible revenu [7, 39].

L'incidence de la co-infection VIH/Tuberculose est assez élevée dans les pays à faible revenu. En effet, selon le rapport 2009 de l'OMS sur la lutte contre la tuberculose dans le monde [63], sur les 9,27 millions de nouveaux cas de tuberculose en 2007, 85% étaient VIH positifs et 79% de ces cas VIH positifs provenaient de la région africaine et 11% de la région de l'Asie du Sud-est. Ceci

expliquant aussi la fréquence élevée (ainsi que les manifestations) de ce type de SRI dans ces régions.

#### **4.3.2. Le SRI associé à *M. leprae*.**

Dans notre étude, la lèpre était la deuxième infection la plus fréquente soit 14,3% des cas. Par contre dans la publication de Breton, elle faisait partie des infections les plus rarement associées au SRI [1]. Les différentes études menées dans les pays d'endémie lépreuse (dont les pays à faible revenu) avant l'apparition du SRI, n'avaient pas montré d'interaction évidente entre la lèpre et l'infection VIH.

La lèpre dans le cadre du SRI était borderline, de réaction réverse de type 1, se manifestant par une réactivation des lésions préexistantes : nodules, macules hypopigmentées, plaques érythémateuses, hypoesthésie, ulcérations et infiltrations des lésions. Cependant, une autre étude a montré le passage de la forme borderline tuberculoïde de la lèpre à la forme lépromateuse lors de l'avènement du SRI ; ceci se manifestait par l'aggravation des rashes cutanés, de nombreuses macules hypopigmentées [23]. Ici, l'augmentation de la charge bacillaire qui serait due à l'immunodépression provoqué par le VIH, pourrait expliquer ce cas particulier.

#### **4. 3.3. Le SRI associé au *MAC*.**

De même que *M. leprae*, il ne faisait pas partie des germes les plus fréquemment associés au SRI dans les études réalisées en Afrique [5, 25]. Par contre Breton l'associe aux germes infectieux les plus fréquemment retrouvés au cours du SRI [1].

Des signes telles la fièvre, l'augmentation des adénopathies, des lymphadénites, pyomyosite avec abcès cutanés et des abcès avec ou sans suppuration étaient retrouvés. On retrouvait aussi des réponses granulomateuses, des insuffisances respiratoires (moins fréquentes) secondaires à un syndrome de détresse respiratoire aigu [28].

Une étude faite au Japon parlait d'une atteinte du système nerveux central par le MAC comme une manifestation du SRI. Les signes présentés par le patient étaient des signes méningés, convulsions, céphalées, altération mentale [46].

Ces différentes manifestations montrent une diversité de localisations du germe. Avant l'introduction des ARV chez les patients immunodéprimés, les infections à mycobactéries atypiques sont asymptomatiques et ne peuvent être démasquées qu'après l'introduction des ARV ; ceci pourrait expliquer les présentations atypiques de ce germe lors du SRI.

#### **4.3.4. Le SRI associé au JC virus.**

Les formes cliniques étaient d'évolution rapide au moment de l'apparition du SRI, il s'agissait de troubles de la parole, de faiblesse importante, de troubles visuels, de dysfonctionnement cognitif et de coordination affaiblie, confusion mentale, aphasie [48, 49]. La présence du virus JC dans le cerveau expliquerait principalement ces manifestations cliniques.

Des cas confirmés de JC virus au cours du SRI n'ont pas été trouvés en Afrique. Ceci peut être dû au faible niveau du plateau technique [IRM] (qui pourtant est indispensable au diagnostic) dans nos contrées ; ou lorsque ce dernier est adéquat, de son coût élevé. Il est aussi à noter que dans la plupart des cas le diagnostic est post-mortem.

#### **4.3.5. Le SRI associé à *Cryptococcus neoformans*.**

Dans notre travail, nous l'avons retrouvé dans 2% des cas ; tandis que dans les études d'Huruy et al et Murdoch et al, il a été retrouvé dans 9,4% et 6,8% respectivement [5, 25]. Les manifestations cliniques étaient fonction de la localisation du germe :

- En cas de cryptococcose méningée nous avons la fièvre, les céphalées, les vomissements et le syndrome méningé [50].
- En cas de cryptococcose cutanée, des lésions cutanées abcédées ou granulomateuses, des lymphadénites, accompagnées ou pas de fièvre étaient observées [1].
- Il y a eu un cas soit 14,3% de lymphadénopathie généralisée, et de même 14,3% de pneumonie sévère avec insuffisance respiratoire dans la revue de Kambu et al lors d'études de cohorte allant de 2001-2002 et de 2006-2007 [50].

#### **4.3.6. Le SRI associé au *Cytomegalovirus*.**

On a noté un polymorphisme clinique quant aux manifestations liées au CMV au cours du SRI. Cette symptomatologie clinique va des rétinites aux uvéites inflammatoires, aux œdèmes maculaires [1], pour ne citer que ceux-là jusqu'aux infections disséminées [51].

En plus des étiologies largement abordées ci-dessus, d'autres germes ont été identifiés dans des proportions non moins importantes à l'origine du SRI. Parmi eux, l'herpès virus du groupe 8, *Pneumocystis jiroveci*, *Histoplasma capsulatum*, *VZV*, *Leishmania sp* et d'autres encore. Ces germes représentaient chacun 1 à 2% dans les diverses publications [3, 5, 25]. Ces germes étaient le plus souvent décrits dans les séries africaines. L'absence de ces derniers dans les

études menées dans les pays développés et émergents pourrait s'expliquer par le niveau de vie assez élevé et les bonnes conditions de vie de ces pays ; ce qui n'est pas le cas dans la plupart des régions africaines.

#### **4.4. Plan diagnostique.**

Le déterminant commun à toutes les études est la présentation des critères définissant le SRI : le taux bas des lymphocytes CD4 ( $<100/\text{mm}^3$ ), l'introduction précoce des ARV, l'augmentation rapide des CD4 et la diminution de la charge virale après l'initiation à la thérapie antirétrovirale.

Dans les séries, on ne retrouve pas de corrélation statistiquement significative entre la charge virale et la survenue du SRI (Murdoch et al en Ethiopie), même s'il avait été établi préalablement que le SRI était corrélé à une charge élevée. Cependant, il faut signaler que la charge virale n'était pas disponible dans la plupart des centres où les études ont été réalisées surtout dans les pays à faible revenu, à cause des multiples pesanteurs [25, 28, 39, 61].

Pour étayer les hypothèses diagnostiques plusieurs examens complémentaires étaient réalisés : radiographie du thorax, IDR, scanner cérébral, hémocultures fongiques, réaction de Mitsuda, fond d'œil, coloration du LCR à l'encre de chine. Ceci, afin de déterminer le germe ou l'infection en cause du SRI.

#### **4.5. Plan évolutif et pronostic.**

L'évolution du SRI au cours de l'infection à VIH est en général satisfaisante. De ce fait, le pronostic est globalement bon.

Nous avons constaté que la majorité des cas de SRI se sont résolus spontanément. La mortalité liée au SRI était basse de l'ordre de 1,9% selon Murdoch et al [28]; cependant elle variait aussi selon les germes incriminés et pouvait être très élevée.

Le taux de létalité serait plus élevé en cas de cryptococcose neuroméningée, de tuberculose disséminée ou cérébrale et en cas LEMP [2, 25].

La létalité fréquente dans les zones à ressources limitées serait fonction des germes incriminés, de la sévérité de la maladie et de la réduction des options de traitement et de diagnostic. Le diagnostic précoce, la prise en charge adéquate du SRI et l'accessibilité facile et rapide des traitements des infections opportunistes par les patients, surtout ceux des régions à ressources limitées, réduiraient davantage la létalité de cette affection.

La morbidité quant à elle serait fonction de l'état d'immunodépression profond des patients surtout dans nos contrées. Ce qui les rend sensibles à la moindre infection.

##### **4.5.1. Le SRI associé à la tuberculose.**

L'évolution du SRI associé à la tuberculose était favorable dans la majorité des études. En effet, la mortalité liée à la tuberculose au cours du SRI est variable selon les régions. Ainsi, ce taux variait entre 1 et 4,8% selon les séries rapportées par Martyn French et Walters et al [2, 36]. Cependant, d'autres

auteurs ont rapporté que ce taux de mortalité pouvait être très élevé dans les régions à ressources limitées [28, 64]. Ce taux élevé a été observé surtout en cas d'atteinte cérébrale de la tuberculose [2]. Ceci s'expliquerait par la dégradation de l'état de santé que provoque l'atteinte cérébrale surtout chez les immunodéprimés et du fait souvent que les malades n'ont pas assez de moyens financiers nécessaires pour leur prise en charge et parfois leur évacuation dans d'autres contrées pour une meilleure assistance clinique.

#### **4.5.2. Le SRI associé à la lèpre.**

Le pronostic était favorable et aucun cas de décès n'a été mentionné par les différents auteurs quant à la mortalité attribuable à la lèpre au cours du SRI.

#### **4.5.3. Le SRI associé au MAC.**

Lorsque le SRI était associé au MAC, le pronostic était favorable en général. Certains cas de décès ont été rapportés notamment par Kishida S et al [46]. Ce décès serait lié à l'atteinte cérébrale du MAC et la diversité des troubles organiques décelés chez lui (diabète, hépatite, et insuffisance rénale).

#### **4.5.4. Le SRI associé au JC virus.**

Des taux de létalité de 50% ont été rapportés lorsqu'il s'agissait de LEMP démasquée lors du SRI [2]. Ceci est corrélé à la mortalité très élevée au cours de la LEMP [48]. En général, le diagnostic est tardif, très souvent en post mortem ; le traitement est délicat et le pronostic très réservé

#### **4.5.5. Le SRI associé à *Cryptococcus neoformans*.**

Lorsqu'une rechute est associée à l'infection cryptococcique, elle est associée à un taux élevé de mortalité. Des études prospectives en Afrique du Sud et en Ouganda montrent des taux de 40 à 60 % [2]. Ce qui correspond à l'étude de Kambugu en Ouganda où 5/7 patients sont décédés soit 71,4% [50].

Par contre, Breton dans sa publication mentionne que le pronostic est favorable chez 44% des patients [1].

Ces différences pourraient s'expliquer par la rapidité de diagnostic et de la prise en charge dans les pays avancés.

#### **4.5.6. Le SRI associé au CMV.**

L'évolution vers la cataracte est fréquente selon Breton [1].



# *CONCLUSION*

## **V CONCLUSION**

Le SRI apparaît comme le résultat de la restauration immune à une variété de pathogènes opportunistes et de leur antigène.

Au Mali, peu de données sont disponibles sur le SRI, d'où l'intérêt de cette étude qui permettra de disposer de données de base pouvant servir de référentiels sur le SRI.

Il s'agit d'une revue de la littérature qui regroupe les publications réalisées de 2001 à 2009 traitant du SRI au cours de l'infection à VIH.

C'est une affection qui est fréquente avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 39,2%.

Le délai d'apparition de survenue du SRI après l'introduction des ARV est en général inférieur à 3 mois mais est aussi variable pouvant dépasser les 3 mois.

Il existe un polymorphisme clinique imposant une recherche active des germes incriminés dans l'apparition du SRI, chez les personnes vivant avec le VIH et qui reçoivent une thérapie ARV.

Globalement, la létalité liée au SRI est faible (1%) ; mais il est important de rappeler que certains germes sont à l'origine de taux élevés de mortalité observés au cours de cette affection surtout dans les zones à ressources limitées.

Pour y remédier, un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate seraient nécessaires.

De même, l'information du personnel de santé et la mise sur pied des tests spécifiques qui permettraient l'identification du SRI révèlent être d'une grande importance.

# *RECOMMANDATIONS*



## **VI RECOMMANDATIONS**

Au terme de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes :

- Organiser des formations des agents de santé sur les critères diagnostiques et la prise en charge du SRI, afin de les exhorter à une surveillance attentive des PVVIH qui débutent le traitement ARV d'autant plus si leur taux de CD4 est bas.
  
- Réaliser des études exhaustives dans les zones à ressources limitées et spécialement au Mali, en rapport avec le syndrome de restauration immunitaire chez les personnes vivant avec le VIH et qui reçoivent une thérapie antirétrovirale ; afin d'avoir une idée exacte sur la prévalence de cette affection.
  
- Proposer une réunion d'élaboration et de validation des nouveaux critères de définition du SRI applicables à tous les niveaux de prise en charge du VIH dans les zones à ressources limitées.
  
- Rendre accessibles les revues scientifiques pour une meilleure documentation pour faire une thèse.

*REFERENCES*  
*BIBLIOGRAPHIQUES*

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

### **1. G Breton**

Syndromes de reconstitution immunitaire chez les patients infectés par le VIH.

*La lettre de l'infectiologie* 2006; 21(3): 116-125.

### **2. French MA**

HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal.

*Clin Infect Dis* 2009 Jan 1; 48(1): 101-7.

### **3. Hustache-Mathieu Laurent**

Syndrome de reconstitution immunitaire.

Service de maladies infectieuses CHUR Besançon Mai 2008.

[http://medecinepharmacie.univ.fcomte.fr/Hustache-Mathieu\\_IRS.pdf](http://medecinepharmacie.univ.fcomte.fr/Hustache-Mathieu_IRS.pdf),

consulté le 19/09/2009.

### **4. G Breton**

VIH, Tuberculose et IRIS.

*Revue Critique de l'actualité scientifique internationale sur le VIH et les virus des hépatites* juillet 2007.

### **5. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A**

Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study.  
*AIDS* 2008; 22(5): 643-5.

**6. G E A Poda, M Seydi, N M Manga, A B Dieng, P S Sow**

Syndrome de reconstitution immunitaire au cours du traitement antirétroviral au Sénégal.

*Méd et Mal Inf* 2009 ; 39 : 350-1.

**7. Colebunder R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L**

Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources

*Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(9): 946-953.

**8. Wikipedia**

Revue scientifique.

[http://fr.wikipedia.org/wiki/Revue\\_scientifique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Revue_scientifique), consulté le 22/11/2009

**9. [www.ccr.fr](http://www.ccr.fr)**

Séropositivité VIH

*Livret VIH*. Edition n°2, Décembre 2007. Consulté le 24/09/2009.

**10. Anonyme. Cellule de Planification et de Statistique. Ministère de la Santé. Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique. Ministère de l'Industrie et du Commerce.**

Enquête Démographique de Santé (EDS IV) du Mali, 2006.

**11. Anonyme. UNAIDS AND WHO 2009**

AIDS epidemic update.

December 2009. [www.UNAID.org](http://www.UNAID.org), consulté le 24/09/2009.

## **12. Touzot Maxime**

Transplantation rénale chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine

*Thès méd*, René Descartes Paris 5, 2008.

## **13. Pierre Marie Girard**

Syndrome de reconstitution immune.

In Katalma C, Pialoux G, Girard PM. *VIH 2007*. Paris: Doin; 2007.(20)  
p.245-248.

## **14. Lelievre Jean – Daniel**

L'infection par le VIH-SIDA.

Service d'Immunologie clinique Hôpital Henri-Mondor, Centre de vaccination anti-VIH, Mondor Ile-de-France.

[www.carabin.fr/modules.php](http://www.carabin.fr/modules.php), consulté le 24/09/2009.

## **15. E Pilly**

Maladies infectieuses et tropicales. *Sida et infection à VIH*, E Pilly 2006, 20è édition.

**16. CELLULE DE COORDINATION DU COMITE SECTORIEL DE LUTTE CONTRE LE SIDA, SECRETARIAT GENERAL**  
*POLITIQUE ET PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE ANTIRETROVIRALE DU VIH/SIDA, MALI ; 2008.*

### **17. Lut Lynen**

Traitement et prévention des infections opportunistes.

Hôpitaux de référence en milieu à ressources limitées.

[http://télémedecine.itg.be/OI%20FINAL\\_French\\_SEPT%202005.pdf](http://télémedecine.itg.be/OI%20FINAL_French_SEPT%202005.pdf),

consulté le 24/09/2009.

### **18. Imea, RESAPI 2008. Mémento thérapeutique du VIH/sida en Afrique 2009.**

Mycobactérioses et infections bactériennes.

*Doin Wolters Kluwer France 2009/Bristol-Myers Squibb Company/Secure The Future/ Sécuriser le futur. p.266-267.*

### **19. Hamar Alassane Traore**

Prise en charge antirétrovirale de l'infection à VIH au Mali.

*Mali Médical 2007 ; 22 (1).*

[http://ehp.niehs.nih.gov/malimed/2007/p\\_ed2.pdf](http://ehp.niehs.nih.gov/malimed/2007/p_ed2.pdf), consulté le 15/06/2010.

### **20. Irisse Flore Akossè Houehounha**

Pathologies respiratoires au cours du VIH/SIDA dans le service de pneumo-phtisiologie du CHU du Point G : stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

*Thèse Méd, Bamako Mali, 2009.*

**21. Anne Bourgarit**

Physiopathologie des syndromes de reconstitution immunitaire (IRIS)

Inserm UMR-S 945, Hôpital Pitié Salpêtrière UMPC Paris 6. Service de Médecine Interne, Saint Louis, Paris Mai 2009.

[www.infectiologie.com/Physiopath-IRIS-desc-mai09-Bourgarit.pdf](http://www.infectiologie.com/Physiopath-IRIS-desc-mai09-Bourgarit.pdf),

consulté le 24/09/2009.

**22. P Aubry, P Bobin**

Lèpre et syndrome de reconstitution immunitaire au cours du sida.

*Bull Soc Pathol Exot* 2008; 101(1): 58-59.

**23. Dominic Chow, MD, MPH, Leila Okina Ka, MD, Scott Souza, Pharm D, Cecilia Shikuma, MD, and Alan Tice, MD.**

Hansen's disease with HIV: A case of Immune Reconstitution Disease.

*Hawaii Med J.* 2009 March; 68(2): 27-29.

**24.P Aubry**

Lèpre et syndrome de reconstitution immune au cours du sida.

Compte rendu des séances. Dixième réunion du comité local de la SPE à la Réunion, 6 Mars 2007.

*Bull Soc Pathol Exot*, 2007, 100(4): 298.

**25.Huruy K, Mulu A, Mengistu G, Shewa Amare A, Torben W**

Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/AIDS patients during highly active antiretroviral therapy in Addis Abeba, Ethiopia.

*J Pn J Infect Dis* 2008 May; 61(3): 205-9.

**26. Anali Conesa-Botella, Chantal Matthieu, Robert Colebunder, Rodrigo Moreno-Reyes, Evelyne Van Etten, Lut Lynen and Luc Kestens**

Is vitamin D deficiency involved in the immune reconstitution inflammatory syndrome?

*AIDS research and therapy* 2009; **6**: 4.

**27. Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TK.**

Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy.

*J Infect Dis.* 2009; 199(3): 439-44.

**28. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C**

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infections manifestations and treatment options.

*Aids Res Ther* 2007 May 8; **4**: 9.

**29. David R. Boulware, MD, MPH, DTM &H, Steven Callens, MD, and Savita Pahwa, MD.**

Pediatric HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS).

*Curr Opin HIV AIDS* 2008 ; 3(4): 461-467.

**30.Homa Adle-Biassette, Ranya Soufan, Dominique Hénin, Cathérine Leport, Michel Huerre, Guillaume Breton**

Tuberculose disséminée du sida-syndrome de restauration immune.

Séminaire des lames Pathologie infectieuse ; cas n°7 : 78-80.

[www.afiap.fr/uploads/file/DES%20PARIS/AIP%20cas7.pdf](http://www.afiap.fr/uploads/file/DES%20PARIS/AIP%20cas7.pdf), consulté le 19/09/2009.

**31.Olivier Lortholary**

Les syndromes de reconstitution immunitaire (IRIS). Prise en charge tardive de l'infection par le VIH.

*TRT-5*, 24 Mars 2006: 23-25.

**32.Jérôme Pacanowski**

Syndrome de reconstitution immunitaire et tuberculose chez les patients infectés par le VIH.

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint- Antoine, Paris.

[www.imea.fr/imea-fichiers joints/08/PACANOWSKI.ppt](http://www.imea.fr/imea-fichiers joints/08/PACANOWSKI.ppt), consulté le 24/09/2009.

**33.Jean Guy Baril, Danielle Rouleau, Pierre Coté, Marie Courchesne, Claude Fortin, Danielle Gourde et al**

Le syndrome de reconstitution immunitaire.

Dans : *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH*. Québec ; Septembre 2007.p. 37-8.

<http://Intranetreseau.rtss.qc.ca>, consulté le 24/09/2009.

**34. Ajay Sharma, Smita Makrandi, Megha Modi, Archana Sharma,  
Yogesh Marfatia**

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

<http://www.ijdv1.com> on Friday October 9, 2009. Dernière mise à jour le  
12/08/2008.

**35. Swaminathan S, Nagendran G**

HIV and tuberculosis in India.

*J Biosci* 2008; 93(4): 527-37.

**36. Walters E, Cotton MF, Rabie H, Schaaf HS, Walters LO, Marais  
BJ**

Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human  
immunodeficiency virus infected children on antiretroviral therapy.

*BMC Pediatr.* 2008 Jan 11; 8:1.

**37. Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, Wood R**

Immune reconstitution and “unmasking” of tuberculosis during  
antiretroviral therapy.

*Am J Respir Crit Care Med* 2008 Apr 1; 177(7): 680-5.

**38. Diouf, A Kambugu**

Le lien entre la tuberculose et le VIH exige une collaboration accrue.

*The official Newspaper of the XVI International AIDS Conference*, 13-18  
August 2006: 8.

**39. Iba-Ba J, Igala M, Mipinda JB, Bignoumba Ibonili R, Eke E, Makandja R**

Two cases of probable immune restoration syndrome under antiretroviral treatment in patients treated for tuberculosis in Gabon.

*Bull Soc Pathol Exot.* 2009 May; 102(2): 94-6.

**40. Poda G E A, Diop SA, Savadogo M, Dieng AB, Fortes L, Manga N M et al**

Tuberculose et syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire au cours du traitement antirétroviral à Dakar.

*Dakar Medical* 2009; 54 (3).

**41. Frank Martinink, Shaline D Rao, Thomas H Rea, Michael S Glickman, Jerome Giovinazzo, William N Rom, Aloys Cabrera**

Leprosy as immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-positive persons.

*Emerging Infections diseases* 2007 Sept; 13(9).

**42. Trindade MA, Valente NY, Manini MI, Takahashi MD**

Two patients coinfecting with mycobacterium leprae and human immunodeficiency virus type 1 and naive for antiretroviral therapy who exhibited type 1 leprosy reactions mimicking the immune reconstitution inflammatory syndrome.

*J Clin Microbiol* 2006; 44(12): 4616-8.

**43. Gisner AS Pereira, Mariane M A Stefani Gernana, P Stefani**

Human deficiency virus type 1(HIV-1) and mycobacterium leprae co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic and histopathologic profiles in a Brazilian cohort.

*Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(5): 679-684.

**44. Pierre Coupié, Sylvie Abel, Helene Voinchet, Morgane Roussel, Raymond Helenon, Michel Huerr et al**

Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy.

*Arch Dermatol.* 2004; **140**: 997-1000.

**45. Riddell J 4<sup>th</sup>, Kaul DR, Karakousis PC, Gallant JE, Mitty J, Kazanjian PH**

*Mycobacterium avium complex* immune reconstitution inflammatory syndrome: long term outcomes.

*J Transl Med* 2007 Oct 15; 5: 50.

**46. Kishida S, Ajisawa A**

Probable cerebral *Mycobacterium Avium Complex* related immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient.

*Intern Med* 2008; 47(14): 1349-54.

**47. Marcelo Corti, Maria F Ambroggi, Mirna Sawicki, Elisa Gancedo**

Soft tissue abscess and lymphadenitis due to *Mycobacterium avium complex* as an expression of immune reconstitution inflammatory syndrome after a second scheme of highly active antiretroviral therapy.

*Rev Inst Med Trop S Paulo* 2007; 49 (4): 267-270.

**48. Aurélie Vendrely, Boris Bienvenu, Jacques Gasnault, J B Thiebault, Dominique Salmon, Françoise Gray**

Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy.

*Acta Neuropathol* 2005; **109**: 449-455.

**49. José E Vidal, Augusto C, Pelnava De Oliveira, Maria Cristina, DS Fink, Claudio S Pannuti, J Roberto, Trujillo**

Aids-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a retrospective study in a referral center in Sao Paulo, Brazil.

*Rev Inst Med Trop S Paulo* 2008, 50(4); 209-212.

**50. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Boulware DR**

Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy.

*Clin Infect Dis.* 2008; 46(11): 1694-701.

**51. Shounak Majunder, Sanjay K Mandal, Dipanjan Banyopad Hyay, Subhasis Roy Chowdhur**

Multi organ Involvement due to CMV infection in Aids.

*The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007; 11(1): 176-17.

**52. Feller L, Lemmer J**

Insights into pathogenic events of HIV-associated Kaposi sarcoma and immune reconstitution syndrome related Kaposi sarcoma.

*Infect Agent Cancer* 2008; **3**: 1.

**53. Roger JS, Zakaria S, Thom KA, Flammer KM, Kanno M, Mehra MR**

Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus –associated myocarditis.

*Mayo Clin Proc.* 2008; 83 (11): 1275-9.

**54. F. Sarazine, M Nacher, Y Toure, E Clyti, M El Guedj, C Aznar, T Vaz, D Sainte- Marie, M Sobesky, R Carme, P Pouppié**

Manifestations dermatologiques associées au syndrome de restauration immunitaire du patient VIH + débutant un traitement antirétroviral : Etude rétrospective en Guyane française.

*Bull Soc Pathol Exot*, 2005; 98(3): 187-192.

**55. E Dangas, B Derouré**

Nouveaux aspects des atteintes rénales de l'infection VIH.

Service de Néphrologie, Hôpital Bichat Paris 2008.

[www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publication/2008\\_08;pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publication/2008_08;pdf),

consulté le 15/11/2009.

**56. Jose A Serpa, Ana Moran, Jerry C Goodman, Thomas P Giordano, A Clinton White Jr**

Neurocysticercosis in the HIV Era: a case report and review of the literature.

*Am J Trop Med Hyg* 2007; 77(1): 113-117.

**57.Liu T, Kyrollos M, Kravcik S**

Pulmonary hyalinizing granuloma in HIV/AIDS.

*J Infect Dis Med Microbiol.* 2007 Sep; 18(5): 305-7.

**58.Dominic Schulz, Gian-Marco Sarra, Ulla B Koerner, Justus G Garweg**

Evolution of HIV-1-related conjunctival molluscum contagiosum under HAART: report of a bilaterally manifesting case and literature review.

*Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; **242**: 951-955.

**59.Robert F Miller, Peter G Isaacson, M H-Graggs, S Lucas, Françoise G, F Scaravilli, S F An**

Cerebral CD8+ lymphocytosis in HIV-1 infected patients with immune restoration induced by HAART.

*Acta Neuropathol* 2004; **108**: 17-23.

**60.Le Moing V, Taïeb A, Longuet P, Lewden C, Delcey V**

Pregnancy may be followed by an inflexion of the immune reconstitution in HIV infected women who receive antiretroviral drugs before conception.

*HIV Med* 2008; 9(10): 897-900.

**61.Tina Amisi, Kashongwe Munogolo**

Syndrome de reconstitution immunitaire au cours du traitement aux antirétroviraux : un défi à l'heure de l'accès universel au traitement.

*Annales africaines de Médecine* Sept 2008 ; 1(4).

[www.anafrimed.cd/cariboost\\_files/art7-09-08.pdf](http://www.anafrimed.cd/cariboost_files/art7-09-08.pdf), consulté le 24/09/2009.

## **62. Yves Welker**

Syndrome de restauration immunitaire.

Esther 2009.

[www.esther.fr/articles.php](http://www.esther.fr/articles.php), consulté le 24/09/2009.

## **63. WHO**

*Rapport 2009 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.*

[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/key:point/fr](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/key:point/fr),

Consulté le 16/06/2010.

**64. Meintjes G, Stephen D Lawn, Fabio Scano, Gary Martens**

Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome:  
case definitions for use in resource-limited settings.

*Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516-23.

# *ANNEXES*

## Classification clinique selon l’OMS, de l’adulte et de l’adolescent, de l’infection à VIH [15,16]

---

- **Primo-infection VIH**

- Asymptomatique
  - Syndrome rétroviral ou Primo-infection symptomatique
- 

- **Stade I**

- Asymptomatique
  - Lymphadénopathie persistante généralisée
- 

- **Stade II**

- Perte de poids modérée inexplicée (<10% du poids présumé ou mesuré)
  - Infections respiratoires récurrentes (infections des voies aériennes, sinusites, bronchites, otites moyennes, pharyngites)
  - Zona
  - Perlèche
  - Ulcérations orales récurrentes
  - Prurigo
  - Dermite séborrhéique
  - Infection fongique des ongles (onychomycose)
-

---

- **Stade III**

**Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examen simples.**

- Perte de poids sévère (>10% du poids présumé ou mesuré)
  - Diarrhée chronique inexpliquée de plus d'un mois
  - Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) de plus d'un mois
  - Candidose orale
  - Leucoplasie chevelue de la langue
  - Tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cours des deux années précédentes
  - Infections bactériennes sévères (ex : pneumonies, pyomyosite, infection articulaire ou osseuse, méningite...)
  - Stomatite/gingivite/péridontite aiguë ulcéro-nécrosante
  - Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé
  - Anémie inexpliquée (<8g/dl) et/ou neutropénie (<500/mm<sup>3</sup>) et/ou thrombocytopénie (<50000/mm<sup>3</sup>) pendant plus d'un mois.
-

---

- **Stade IV**

**Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examen simples :**

- Syndrome cachectique
- Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*
- Pneumopathie bactérienne, récurrente sévère ou radiologique
- Herpès chronique (orolabial, génital, anorectal de plus d'un mois)
- Candidose de l'œsophage
- Tuberculose extra pulmonaire
- Sarcome de Kaposi
- Toxoplasmose cérébrale
- Encéphalopathie à VIH

**Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé :**

- Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite
- Infection disséminée à mycobactéries non tuberculeuses
- Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons
- Cryptosporidiose
- Isosporose
- Infection herpétique viscérale
- Infection à cytomégalovirus (rétinite ou d'un organe autre que le foie, la rate, ou les ganglions)
- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
- Mycose disséminée (ex : histoplasmosse, coccidioïdomycose, pénicilliose...)
- Septicémie récurrente à *Salmonella non typhi*
- Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)

---

→ Cancer invasif du col utérin

→ Leishmaniose viscérale

## FICHE D'IDENTIFICATION

- 1- Numéro d'identification [ ] ; Année de publication [ ]
- 2- Pays d'origine [ ]
- 3- Type d'étude : Prospective [ ] Rétrospective [ ] Transversale [ ]  
Descriptive [ ] Analytique [ ] Etude de cohorte [ ]
- 4- Sites d'étude : Service de maladies infectieuses [ ] Service de  
médecine interne [ ] Autres [ ]
- 5- Technique de collecte de données : Consultation de dossier des  
malades [ ] Examen clinique des patients [ ]
- 6- Domaines couverts par les publications : Aspects épidémiologiques  
[ ] Aspects cliniques [ ] Aspects thérapeutiques [ ] Aspects  
biologiques [ ]
- 7- Dosage des lymphocytes TCD4 [ ] (oui =1, non =2) Charge virale  
[ ] (oui = 1, non = 2)
- 8- Sérologie VIH [ ] (oui =1, non =2)
- 9- Principaux signes cliniques retrouvés : Polyadénopathies [ ]  
Splénomégalie [ ] Hépatomégalie [ ] Pleurésie [ ]  
Pneumopathies [ ] Miliaire [ ] Méningite [ ] Encéphalite [ ]  
Zona [ ] Nodules cutanés [ ] Uvéite [ ]

- 10- Méthodes diagnostiques : Examen direct après coloration du LCR à l'encre de chine [ ] Culture du LCR [ ] Crachats BAAR [ ] IDR [ ] Lavement broncho-alvéolaire [ ] Radiographie du thorax [ ] Scanner [ ] Fond d'œil [ ] IDR de Mitsuda [ ] Recherche du Bacille de Hansen [ ] Hémoculture fongique [ ]
- 11- Affections liées a l'IRIS : Tuberculose [ ] Cryptococcose [ ] Mycobactéries atypiques [ ] Cytomégalovirose [ ] Lèpre [ ] Autre [ ] Indéterminée [ ]
- 12- Critères diagnostiques : Taux de CD4 < 100 [ ] (oui =1, non =2) Introduction précoce des antirétroviraux [ ] (oui =1, non =2) Baisse de la charge virale [ ] (oui =1, non =2) Augmentation du taux de lymphocytes TCD4 [ ] (oui =1, non =2) Age [ ] Sexe [ ]
- 13- Délai entre le traitement ARV et le début du SRI [ ]
- 14- Traitement antirétroviral utilisé [ ]
- 15- Traitement de l'infection concomitante [ ]
- 16- Létalité [ ]

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom** : EYOUP SEN

**Prénom** : Gertrude Patricia

**Titre de la thèse** : La revue de la littérature: à propos du syndrome de reconstitution immunitaire au cours du VIH.

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Cameroun

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

**Année de soutenance** : 2010

**Secteur d'intérêt** : Maladies infectieuses, Santé publique

**Contact**: [gereyoup@yahoo.fr](mailto:gereyoup@yahoo.fr)

### **Résumé:**

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective, descriptive et analytique, portant sur les publications dans le but de faire une revue documentaire sur le Syndrome de restauration immunitaire au cours du VIH. Elle avait pour objectifs de décrire le profil clinique du SRI, de déterminer son délai d'apparition après l'initiation du traitement ARV et de décrire son pronostic. Cette étude concernait les publications réalisées de 2001 à 2009 qui traitaient du SRI. Pour retrouver ces publications, nous avons accédé, via internet et via le campus numérique francophone de Bamako, aux banques de données et nous avons réalisé une analyse de contenu et contextuelle des

publications utilisées. Les critères diagnostiques pris en compte étaient : le taux bas de CD4 (< 100/mm<sup>3</sup>) avant l'introduction des ARV, l'introduction précoce des ARV après le traitement d'une infection opportuniste, l'augmentation rapide des CD4 et la diminution de la charge virale plasmatique après l'initiation aux ARV. Au total, nous avons colligé 48 publications provenant de 17 pays répartis comme suit : les pays avancés, les pays émergents, les pays à faible revenu. La prévalence du SRI selon les études oscillait entre 17 et 39%. Dans ces pays, le VIH de type 1 était le plus fréquent. La symptomatologie clinique était riche et variée, liée généralement à l'étiologie en cause. L'expression clinique était souvent associée à la fièvre, aux adénopathies et à une altération de l'état général. Plusieurs germes ont été incriminés comme responsables du SRI : *M tuberculosis* soit 30,6%, *M leprae* soit 14,3%, *MAC* soit 6,2%, *JC Virus* soit 4%, *C neoformans* soit 2%, *CMV* soit 2%; les autres germes représentaient 20,4% des publications et les revues qui traitaient du SRI en général représentaient 20,4% des publications. Le taux de létalité due à cette affection était relativement faible, mais variait en fonction des germes incriminés, de la sévérité de la maladie, des options de traitement et de diagnostic qui étaient réduits surtout dans les pays à revenu faible. La recherche systématique d'une infection opportuniste paucisymptomatique avant le traitement ARV chez tous les patients immunodéprimés, permettrait certainement la réduction de la prévalence du SRI. Ceci passerait par un meilleur équipement des centres de prise en charge des personnes vivant avec le VIH et une formation continue du personnel.

**Mots clés** : Syndrome de reconstitution immunitaire, VIH, publication.

## **Summary :**

We conducted a retrospective epidemiological study, descriptive and analytical, covering publications in order to make a literature review on the syndrome of immune restoration in HIV. Its objectives were to describe the clinical profile of the IRS, to determine its time of onset after initiation of ARV therapy and to describe his prognosis. For this, we conducted a retrospective epidemiological study on the publications from 2001-2009 that spoken about IRS. To retrieve these publications, we accessed via the Internet and via the “Campus numérique francophone de Bamako”, data banks and we have conducted an analysis of content and context of publications used. The diagnostic criteria were considered: the low CD4 count (<100/mm<sup>3</sup>) before the introduction of ARVs, the early introduction of ARVs after treatment of opportunistic infections, the rapid increase and decrease in CD4 plasma viral load after initiating ARVs. In total, we collected 48 publications from 17 countries distributed as follows: developed countries, emerging countries, countries with low income. The prevalence of IRS across studies ranged between 17 and 39%. In these countries, HIV type 1 was the most frequent. The clinical symptomatology was rich and varied, usually related to the etiology involved. The clinical expression was often associated with fever, lymphadenopathy and to impaired general condition. Several bacteria have been implicated as responsible for the IRS: M. tuberculosis is 30,6%, M leprae or 14.3%, MAC or 6.2%, JC virus or 4.1%, C neoformans or 2%, CMV or 2%, other germs represented 20.4% of publications and magazines that spoken about IRS in general 20,4% of publications. The fatality rate due to this disease was relatively low, but varied according to the

offending organisms, severity of illness, treatment options and diagnostic tests that were reduced especially in low income countries. The systematic search of an opportunistic infection few symptoms before ART in all immunosuppressed patients, would certainly reduce the prevalence of IRS. This would be through better equipment centers care for people living with HIV and training of staff.

**Keywords:** immune reconstitution inflammatory syndrome, HIV, publication.

## 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.

Admise 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 les 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.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## **Je Le Jure**