



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaïa
Faculté de Médecine



Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme de
Docteur en Médecine

Infections opportunistes
révélatrices d'une infection à VIH

Présenté par : MADANI Ouassila & NESSARK Amira

Composition du jury :

Pr. B. NOUASRIA	Professeur en Infectiologie	Promoteur
Pr. D. OUAIL	Professeur en Médecine Interne	Président
Dr. S. BOUANDES	Assistante en Infectiologie	Co-promotrice
Dr. C. BOULAHIA	Maître assistante en Infectiologie	Examinatrice
Dr. G. OUTAMAZIRT	Assistante en Infectiologie	Examinatrice

Année Universitaire : 2019 – 2020



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

Université Abderrahmane Mira de Bejaïa

Faculté de Médecine



Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme de

Docteur en Médecine

Infections opportunistes révélatrices d'une infection à VIH

Présenté par : MADANI Ouassila & NESSARK Amira

Composition du jury :

Pr. B. NOUASRIA	Professeur en Infectiologie	Promoteur
Pr. D. OUAIL	Professeur en Médecine Interne	Président
Dr. S. BOUANDES	Assistante en Infectiologie	Co-promotrice
Dr. C. BOULAHIA	Maître assistante en Infectiologie	Examinatrice
Dr. G. OUTAMAZIRT	Assistante en Infectiologie	Examinatrice

Année Universitaire : 2019 – 2020



SERMENT D' HIPPOCRATE

« Je promets et je jure 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 honoraire au-dessus de mon travail. Admis dans 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. Respectueux et reconnaissant 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »





Remerciements

La réalisation de ce mémoire trace la fin d'une aventure vécue tout au long de d'une année. Nous tenons là à remercier vivement :

Le Seigneur Dieu

Le tout puissant, de nous avoir, facilité le chemin du savoir et de la science. On vous doit ce que nous sommes devenues. Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

À Notre maître et promoteur de thèse

Monsieur le Professeur NOUASRIA. B

Professeur en Infectiologie

CHU de Béjaia

On vous remercie vivement de nous avoir fait honneur de diriger ce travail. Sans votre clairvoyance et vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

On vous remercie pour vos qualités humaines et professionnelles ainsi que pour votre disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

Veillez cher maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.

À Notre Co-promotrice de thèse

Dr. BOUANDES. S

Assistante en Infectiologie

CHU de Béjaia

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de nous accompagner dans ce travail avec bienveillance et rigueur.

Votre attachement au travail bien fait est l'objet de notre considération.

Votre amabilité, votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité notre admiration.

On garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

On espère être digne de la confiance que vous avez placée en nous, en nous guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.

À Notre président de thèse

Monsieur le Professeur OUAÏL. D

Professeur en Médecine interne

CHU de Béjaia

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre savoir, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont un exemple à suivre. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

À notre maître et juge de thèse

Dr. BOULAHIA. C

Maitre assistante en Infectiologie

CHU de Béjaia

On tient à vous remercier tout particulièrement d'avoir accepté de juger ce travail et de participer à notre Jury de thèse avec grande sympathie.

Veuillez croire en notre profond respect.

À notre maître et juge de thèse

Dr. OUTAMAZIRT. G

Assistante en Infectiologie

CHU de Béjaia

On vous remercie pour le privilège que vous nous avez accordé en siégeant parmi ce jury.

Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect.

Nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail grâce à leur disponibilité, compréhension et collaboration.



Dédicaces

Ce travail est dédié à :

À ma chère mère

*Toi qui m'as donné la vie, toi qui as gouverné mes premiers pas.
Toi qui m'as toujours donné le maximum de ce qu'elle pouvait, et qui a tant sacrifié pour nous.
Tu m'as épaulé dans les moments difficiles.
Que Dieu te bénisse, maman et te prête longue vie.
Pour tous les sacrifices consentis à mon égard, trouve ici l'occasion de réjouissance.*

À mon cher père

*C'est l'occasion pour moi de te remercier pour tous les sacrifices que tu as déployés à l'égard
de tes filles.
Toi qui as pu nous former et malgré les moyens limités en traversant toutes les vicissitudes de la
vie, voici venu le moment de profiter du fruit de ce travail qui a été possible grâce à ton amour.
Que Dieu vous bénisse et t'accorde une longue vie.*

À mes chères sœurs

***Sabah, Nabila, Alima, Mounira, Samiha, Souhila, Rima, Ferial, Célia**
Pour m'avoir tant soutenu et être toujours présentes à chaque moment de mes études.
Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer mon amour envers vous.*

*À mon cher frère **Ammar**, sache que ton arrivée a illuminé nos vies.
Merci pour tous les moments de bonheur que tu m'as procuré.
Je te souhaite un avenir plein de bonheur et de réussite.*

*À mes chères nièces : **Lina, Serine, Houda** et mon adorable neveu **Anes**.*

*À ma chère grand-mère **Guermia***

*Pour votre amour, et vos prières qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.
J'implore Dieu pour qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.*

*À ma tante **Naima**, et mon oncle : **Mohammed** et sa famille, et tous mes cousins, et
cousines. Ce travail est aussi le fruit de votre soutien tout au long de ma formation.*

*À **Amira**, binôme, amie et compagne de parcours.*

*À mes chères amies **Nesrine, Manel, Tita, Asma, Loubna, Sarah, Maroua, Mouna,**
Alima, pour tous les moments qu'on a passés ensemble.*

*À toutes mes collègues, surtout **La Team GYGY**
en souvenir des moments merveilleux que nous avons passés,
et aux liens solides qui nous unissent. Je vous souhaite beaucoup de réussite.*

*À **Taliboo**, qui grâce à son aide, ce travail a pu voir le jour.*

À mes très chers enseignants depuis le primaire : Je reste éternellement reconnaissante.

*À toutes les personnes qui vivent avec le VIH.
Et toutes celles qui s'investissent pour leurs causes.*

Ouassila

Je dédie ce mémoire :

*À mes chers parents, ma mère **Soraya** et mon père **Rachid**.*

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

*À mon support dans la vie, qui m'a tout appris, m'a encouragé et ma guidé vers la gloire... Mon chère frère **Imad**.*

*À ma chère sœur **Imane**, pour son soutien moral, sa compagnie et sa patience durant ces 7 ans d'études. Je vous serai toujours reconnaissante.*

*À mes chères **Badro, Rahema** et **Saïfo** qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*À mon fiancé **Bilal**, qui m'a aidé, m'a soutenu et m'a supporté dans les moments les plus difficiles. Merci d'être toujours là pour moi.*

*À mes oncles **Mahmoud, Diab, Mahmoud** et leurs petites familles.*

*À mon cousin **Saadi** et sa femme.*

*À ma tante **Zahia** et son mari **Taher**.*

*À mes tantes **Habiba, Zina** et leurs familles. Pour m'avoir tant soutenu et être toujours présentes à chaque moment de mes études.*

À tous les membres de ma famille, que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.

*À ma chère **Ouassila**, sœur, amie et binôme pour son entente et sa patience.*

*À mes chères copines **Asma, Loubna, Tita, Nesrine, Sarah, Sarah, Maroua, Chahinez** pour leur sympathie, leur humeur, et leur solidarité envers moi.*

À tous mes amis,

Je vous remercie pour tous ces beaux souvenirs et ces moments inoubliables qu'on avait partagé en pédiatrie, gynécologie, orthopédie et médecine interne.

À toutes les personnes qui ont fait partie de mon passé ou de mon présent.

À toutes les personnes qui vivent avec le VIH.

Amira



Liste des abréviations

Liste des abréviations

3TC	Lamuvudine	ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ABC	Abacavir	FCU	Frottis Cervico-Utrin
ADN	Acide désoxyribonucléique	FTC	Emtricitabine
AELB	Accident D'éposition à un Liquide Biologique	Gp120	Glycoprotéine 120
AES	Accident d'exposition au sang	HB	Hémoglobine
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome	HPV	Human Papilloma Virus
ARN	Acide ribonucléique	HSV	Herpes Simple Virus
ARV	Anti rétroviral	HTLV3	Human T-lymphotropic virus type 3
ATV	Atazanavir	IB	Immunoblots
AZT	Zidovudine	IDR	Intradermo Réaction
CCR5	Récepteur A C-C Chimiochine de type 5	IgA	Immunoglobuline A
CD	Centre de dépistage	IgG	Immunoglobuline G
CDC	Centres for Disease Control	IgM	Immunoglobuline M
CHU	Centre Hospitalo Universitaire	INNTI	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée	INSP	Institut nationale de santé
CMV	Cytomégalovirus	INTI	Inhibiteurs nucléot(s)idiques de la transcriptase inverse
CV	Charge Virale	IO	Infection opportuniste
DGV	Dépistage Génomique Viral	IRM	Imagerie par résonance magnétique
DRV	Darunavir	LAV	Lymphadenopathy Associated Virus
DTG	Dolutégravir	LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
EBV	Epstein-Barr virus	LCR	Liquide céphalo rachidien
EFV	Efavirenz		
EI	Enzyme immuno assays		

LGV	Lympho-Granulomateuse Vnerienne	UDI/CDI	Usagers/Consommateurs de Drogues Injectables
LNH	Lymphome Non Hodgkinien	VHA	Virus de l'hépatite A
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir	VHC	Virus de l'hépatite C
MK	Maladie de kaposi	VHD	Virus de l'hépatite D
MST	Maladie sexuellement transmissible	VHS	Virus de l'Herpès Simplex
NFS	Numération Formule Sanguine	VIH	Virus D'immunodéficience Humaine
NVP	Nevirapine	VZV	Varicelle Zona Virus
OMS	Organisation Mondiale de la Santé	WB	Western Blot
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida		
PCP	Pneumonie à Pneumocystis carinii		
PCR	Polymérase Chaîne Réaction		
PEP	Prophylaxie Post-Exposition		
PL	Ponction lombaire		
PPrE	Prophylaxie Pre-Exposion		
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH		
RAL	Raltégravir		
RVP	Rilpivirine		
SIDA	Syndrome D'immunodéficience Acquise		
SMX	Sulfamethoxazole		
TB	Tuberculose		
TDF	Tenofovir		
TME	Transmission Mère-Enfant		
TPM	Thrimétoprime		

Table des matières

Listes des figures	18
---------------------------------	----

Introduction générale	11
------------------------------------	----

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre I: Généralités sur le vih

I.1. Historique	13
-----------------------	----

I.2. Définition de SIDA	15
-------------------------------	----

I.3. Épidémiologie	16
--------------------------	----

I.3.1. Caractéristiques épidémiologiques	16
--	----

I.3.2. Situation dans le monde	17
--------------------------------------	----

I.3.3. Situation en Afrique et au moyen orient	18
--	----

I.3.4. Situation en Algérie	18
-----------------------------------	----

I.3.5. Caractéristiques virologiques	19
--	----

I.3.6. Modes de transmission	28
------------------------------------	----

I.4. Physiopathologie	29
-----------------------------	----

I.5. Étude clinique	31
---------------------------	----

I.5.1. Les phases cliniques de l'infection par le VIH	31
---	----

I.5.2. Classification de l'infection par le VIH	34
---	----

I.6. Diagnostic	37
-----------------------	----

I.6.1. Diagnostic Indirect (sérologique)	38
--	----

I.6.2. Diagnostic direct	41
--------------------------------	----

Chapitre II: Les infections opportunistes révélatrices de l'infection à vih

II.1. Définition	45
------------------------	----

II.2. Les pathologies respiratoires	46
---	----

II.2.1. Les infections fongiques	47
II.2.2. Les infections parasitaires	56
II.2.3. Les infections virales	57
II.2.4. Les mycobactérioses	57
II.2.5. Les pneumonies bactériennes (hors mycobactéries).....	62
II.3. Les pathologies neurologiques	64
II.3.1. Toxoplasmose cérébrale	65
II.3.2. Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)	66
II.3.3. Lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC)	68
II.3.4. Encéphalites virales	69
II.3.5. Cryptococcose neuroméningée (CNM)	71
II.3.6. Tuberculose neuroméningée.....	72
II.3.7. Atteintes médullaires.....	73
II.4. Les pathologies digestives	74
II.4.1. Atteintes œsophagiennes	74
II.4.2. Atteintes gastriques.....	76
II.4.3. Atteinte du bulbe et du duodénum.....	76
II.4.4. Atteintes grêlo-coliques	76
II.5. Les pathologies cutanéomuqueuses.....	79
II.5.1. Dermite séborrhéique.....	80
II.5.2. Dermatophytie	80
II.5.3. Atteinte cutanée au VZV.....	81
II.5.4. Candidoses cutanéomuqueuses.....	82
II.5.5. La maladie de KAPOSI.....	84
II.5.6. Infection à Epstein Bar (EBV).....	85

II.5.7. Herpes cutanéomuqueux	86
II.5.8. Psoriasis.....	86
II.5.9. Cryptococcose cutanée.....	87
II.5.10. Histoplasmoses	88
II.5.11. Molluscum contagiosum	88
II.6. Les manifestations oculaires	88
II.6.1. Rétinites à CMV	88
II.6.2. Rétinites à virus varicelle zona.....	89
II.6.3. Chorioretinite toxoplasmique	90
II.6.4. Uvéites.....	91
II.7. Les manifestations néoplasiques de VIH.....	91
II.7.1. Les cancers classant sida	92
II.7.2. Les cancers non-classant sida	93

Chapitre III: Les coinfections

III.1. VIH et les virus des hépatites.....	96
III.1.1. Coinfection VIH – VHC	96
III.1.2. Coinfection VIH-VHB.....	98
III.2. VIH et IST	99
III.2.1. VIH : une IST.....	99
III.2.2. VIH et IST : une histoire commune.....	99
III.2.3. Épidémiologie	100
III.2.4. Les différentes catégories d’IST.....	101
III.3. Leishmaniose viscérale et VIH	102

Chapitre IV: Autres manifestations cliniques

IV.1. Atteintes rénales.....	105
IV.2. Atteintes cardiaques	105
IV.3. Atteintes hématologiques	105
IV.4. Atteintes endocriniennes	106
IV.5. Atteintes rhumatologiques.....	106
IV.6. Neuropathies périphériques	106

Chapitre V: Syndrome de reconstitution immune

V.1. Définition	109
V.2. La physiopathologie	109
V.3. Traitement.....	110

Chapitre VI: Prise en charge thérapeutique de l'infection À VIH/SIDA

VI.1. Médicaments antirétroviraux	113
VI.1.1. Mode d'action des ARV	114
VI.1.2. Objectifs du traitement par les ARV	115
VI.1.3. Stratégies du traitement par ARV	116
VI.1.4. Limites du traitement par ARV.....	116
VI.1.5. Indications du traitement ARV	116
VI.1.6. Critères pour le choix des ARV	117
VI.1.7. Conduite du traitement ARV	117
VI.2. Prise en charge thérapeutique des infections opportunistes	124
VI.2.1. Les infections pulmonaires	124
VI.2.2. Les infections neurologiques	128
VI.2.3. Les infections digestives.....	131
VI.2.4. Les infections cutanéomuqueuses	132

VI.2.5. Les infections oculaires	135
VI.3. Suivi thérapeutique.....	136
VI.3.1. Bilan initial.....	136
VI.3.2. Bilan de suivi	137
VI.4. Nouvelles stratégies thérapeutiques	138
VI.4.1. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral	139
VI.4.2. Allègement thérapeutique	140
VI.5. Prévention et vaccination	142
VI.5.1. Prévention de la transmission	142
VI.5.2. Prophylaxie pré-exposition	142
VI.5.3. Vaccination	143

PARTIE PRATIQUE

I.1. Objectifs de l'étude	146
I.1.1. Objectif principal	146
I.1.2. Objectifs secondaires.....	146
I.2. Méthodologie.....	146
I.2.1. Présentation de la région d'étude	146
I.2.2. Cadre de l'étude	146
I.2.3. Matériels utilisés	148
I.2.4. Type d'étude	148
I.2.5. Considérations éthiques.....	148
I.3. Cas cliniques.....	149
I.3.1. Cas clinique N°01.....	149
I.3.2. Cas clinique N°02.....	164
I.3.3. Cas clinique N° 03.....	177

Conclusion générale	196
Références bibliographiques	199

Listes des figures

Figure I-1.Estimation du nombre d'adultes et d'enfants vivants avec le VIH selon ONUSIDA 2018[7].	16
Figure I-2.Evolution du nombre cumulé de cas d'infections à VIH 1985-2014 [9]	19
Figure I-3.Structure des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [11].	21
Figure I-4. Organisation génomique du virus de l'immuno- déficience humaine (VIH)-1 [11].	22
Figure I-5.Cycle de réplication des virus de l'immunodéficience humaine [11].	24
Figure I-6.Les sous groupes du VIH [20].	27
Figure I-7.Répartition dans le monde des principaux sous-types et CRF du VIH-1(Fleury, 2011).	27
Figure I-8.Evolution des marqueurs biologiques de l'infection à VIH[44].	37
Figure I-9. Diagnostic de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois.	43
Figure II-1.Pneumocystose inaugurale :A. Radiographie thoracique B. Coupe tomodynamométrique[52].	49
Figure II-2. A. Kystes Pneumocystis jirovecii dans le LBA (immunofluorescence). B. Coloration de Giemsa [52].	50
Figure II-3.Estimation de la prévalence de l'infection par le VIH parmi les nouveaux cas de tuberculose en 2014 (OMS 2015).	59
Figure II-4.Physiopathologie de la co-infection : cercle vicieux [103].	60
Figure II-5.Nocardiose. Coupe tomodynamométrie: aspect hétérogène évoquant un contingent nécrotique[52].	63
Figure II-6. Toxoplasmose cérébrale. Aspect typique de prise de contraste en grelot [107].	66
Figure II-7.Leucoencéphalite multifocale progressive. A.Forme de début très localisée B.Forme unifocale cérébelleuse gauche. C. Forme sus-tentorielle multifocale. D. Syndrome de reconstitution immunitaire [107].	68

Figure II-8 Lymphome primitif du système nerveux central. A.Tumeur du corps calleux latéralisée à gauche B.Prise de contraste intense et nodulaire de la lésion[107].	69
Figure II-9.Encéphalite due au VIH A. Forme modérée. B. Forme extensive [107].	70
Figure II-10.Principales dermatoses en fonction de l'intensité du déficit immunitaire mesuré par le nombre de CD4 (e. Caumes).	80
Figure II-11..dermatophyties chez un Tchadien de 35ans séropositif [136].	81
Figure II-12.Éruption cutanée faciale dans le territoire du V1 gauche[136].	82
Figure II-13.candidose orale [139]......	83
Figure II-14.vulvo-vaginite à candida albicans lors d'un examen gynécologique au spéculum[141]......	83
Figure II-15.Éruption angiomatiforme diffuse avec nécrose et perte de substance importante [146]......	84
Figure II-16.Maladie de Kaposi : A. Radiographie thoracique B.Tomodensitométrie thoracique [146]......	85
Figure II-17.Prolifération de cellules fusiformes délimitant des fentes vasculaires avec suffusions hémorragiques (HES; _ 400) [146].	85
Figure II-18.Psoriasis pustuleux palmaire[149].	86
Figure II-19.Aspect des deux lésions cutanées de Cryptococcose chez un patient atteint de VIH[135].	87
Figure II-20.Infiltrat inflammatoire du derme fait de lymphocytes, plasmocytes(HE _ 40) [150]......	87
Figure II-21. Rétinographie : foyer actif de rétinite à CMV [154]......	89
Figure II-22.Foyer cicatriciel de rétinite à CMV [154].	89
Figure II-23.Rétinite nécrosante aiguë à VZV [155]......	90
Figure II-24:Foyer blanchâtre dans l'aire maculaire s'étendant vers 6h au FO....	91
Figure III-1- Bilan initial de la Co-infection VIH/VHC [51]......	98
Figure III-2.prévalence de l'infection par le VIH associée à une IST [167]......	101
Figure III-3: Atteinte herpétique anale sévère chez un immunodéprimé.....	102

Figure VI-1 Les voies d'action thérapeutiques des ARV	114
Figure VI-2.Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV.....	115
Figure I-1: CHU Frantz Fanon	148
Figure I-2:Radiographie thoracique du patient 01 de face	152
Figure I-3: L'électrocardiographie du patient n° 01.	153
Figure I-4:IRM cérébrale du patient n° 01.	157
Figure I-5:Électrocardiographie du patient n° 02.	166
Figure I-6:Radiographie thoracique de face du patient 02.....	167
Figure I-7:IRM cérébrale du patient n° 02.	169
Figure I-8:radiographie pulmonaire de face et de profil du patient n°03.....	181
Figure I-9:Electroencéphalogramme du patient n°03.	182
Figure I-10:Électrocardiographie du patient n°03	182
Figure I-11:la TDM thoraco-abdomino-pelvienne du patient n°03.....	184
Figure I-12:angiographie rétinienne du patient n°03.	185

Liste des tableaux

Tableau I.1.Les indicateurs clés de l'épidémie VIH/Sida de 2000 à 2018[7].	17
Tableau I.2.Classification des lentivirus[10].....	20
Tableau I.3.Fréquence des anomalies clinico-biologiques dans la PI [42].	32
Tableau I.4.Classification selon le taux de CD4.	34
Tableau I.5.Classification des catégories cliniques selon CDC.	35
Tableau I.6.Répartition selon la classification de l'OMS.	36
Tableau I.7.Critères d'interprétation du WB selon l'OMS[44].....	39
Tableau II.1. Affections opportunistes selon le taux de CD4 [50].	46
Tableau II.2.Manifestations respiratoires selon le taux de CD4 [52].	47
Tableau VI.1. Classes d'ARV retenus.	113
Tableau VI.2.Associations fixes d'ARV.....	113
Tableau VI.3.Associations recommandées en 1ère ligne.....	117
Tableau VI.4.Changement de 1ère ligne vers la 2ème ligne chez l'adulte.	119
Tableau VI.5. Indications à la Prophylaxie Post Exposition.	123
Tableau VI.6.Bilan initial et de suivi d'un traitement antirétroviral.	138

PARTIE PRATIQUE

Tableau I-1:Le bilan biologique du patient n° 01 à l'admission	151
Tableau I-2:Bilan biologique du patient 01 demandée.	154
Tableau I-3:Bilan biologique du patient n° 01 après sortie	161
Tableau I-4:Suivi de patient n° 01 sous traitement ARV.	162
Tableau I-5:Le bilan biologique à l'admission du patient n° 02.	166
Tableau I-6:Bilan biologique du patient 02 demandé.	168
Tableau I-7:Bilan initial et suivi du patient n° 02 sous ARV.	175
Tableau I-8:Le bilan biologique à l'admission du patient n° 03.	180

Tableau I-9: Bilan biologique du patient n° 03 demandé.	183
Tableau I-10: Bilan initial et suivi du patient n° 03 sous ARV.	192

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

L'infection par le VIH est loin d'être une maladie anecdotique ou en voie de disparition ; c'est un problème de santé publique, d'envergure mondiale avec ses nombreuses répercussions socio-économiques.

Depuis sa première description aux États Unis au début des années 1980, l'infection par le VIH/SIDA est devenue une pandémie ne connaissant plus de frontière, de race ni de religion.

À ce jour deux rétrovirus de la famille des Lentivirus ont été identifiés. En 1983, L. Montagnier, J.- C. Chermann, et F. Barré-Sinoussi du département de rétro virologie de l'Institut Pasteur de Paris ont isolé le VIH-1. En 1985, BARIN et coll. ont montré qu'un autre rétrovirus humain apparenté au VIH-1 circulait en Afrique de l'Ouest. Il s'agissait du VIH-2.

Le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), touche aujourd'hui plus de 37 millions de personnes dans le monde entier. C'est un problème de santé publique dans le monde, particulièrement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. La majorité des PVVIH vivent en Afrique Subsaharienne. Les femmes représentent plus de 50% des personnes vivantes avec ce fléau. Depuis son apparition, le VIH a fait plus de 33 millions de morts.

L'infection à VIH induit, après un nombre variable d'années d'évolution, un déficit profond de l'immunité cellulaire. Cette étape ultime de l'infection constitue la phase de sida, caractérisée par la survenue des infections opportunistes (IO).

Une infection opportuniste est une infection due à des germes habituellement peu agressifs mais dont la pathogénicité est amplifiée par le terrain immunitaire déficient du malade, et sa sensibilité aux infections.

Les infections opportunistes sont le plus souvent causées par des agents infectieux (virus, bactéries, parasites, champignons) qui habituellement peu susceptible d'entraîner une maladie, et parfaitement contrôlés par un système immunitaire normal. Ces agents infectieux deviennent agressifs à l'occasion de l'immunodépression induite par le VIH en profitant de la faiblesse des défenses immunitaires pour déclencher une infection aiguë qui peut être sévère. C'est le cas, par exemple, de la pneumocystose, de la toxoplasmose et du cytomégalovirus. D'autres agents infectieux sont également en cause : les mycobactéries (tuberculose), les candidoses, les cryptocoques, les crypto- et microsporidies intestinales.

Il existe une interrelation indéniable entre les IOs et la progression de l'infection à VIH. En effet, par l'immunodépression qu'elle entraîne, l'infection à VIH rend l'organisme vulnérable aux germes pathogènes, alors que les IOs à leur tour peuvent

modifier l'histoire naturelle de l'infection à VIH par l'augmentation de la virémie qu'elles peuvent entraîner.

En effet, l'avènement du traitement antirétroviral (ARV) a permis de modifier l'histoire naturelle de l'infection. La trithérapie antirétrovirale utilisée de nos jours permet une amélioration significative de la survie, par une restauration immunitaire et un ralentissement notoire de la réplication virale. Il en résulte ainsi une diminution spectaculaire de la fréquence d'apparition des infections opportunistes. Ces dernières constituent l'essentiel de la symptomatologie de l'infection à VIH responsable d'une lourde mortalité et de la morbidité des personnes vivant avec le VIH, surtout dans les pays en voie de développement.

Pour ces raisons, notre étude a été menée au niveau de service des maladies infectieuses au CHU de Bejaïa, afin de mieux documenter le profil des infections opportunistes les plus fréquentes, cette meilleure connaissance nous permettra d'en faire le diagnostic précoce pour une prise en charge correcte optimale.

À cet effet, trois observations d'infections opportunistes survenant chez des malades séropositifs admis aux services seront rapportées afin d'illustrer notre mémoire.

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre I: GÉNÉRALITÉS SUR LE VIH

I.1. Historique

« En juin 1981, nous avons examiné un jeune homosexuel présentant l'immunodéficience la plus dévastatrice qu'il nous n'eût jamais été donné de voir. Notre remarque fut alors la suivante : nous ne savons pas ce que c'est mais nous espérons bien ne jamais plus revoir un cas semblable ! » Dr Samuel Broder, États- Unis d'Amérique [1].

Les premiers cas de sida ont été décrits aux États Unis en 1981 chez de jeunes patients homosexuels masculins qui présentaient des affections graves dues à des micro-organismes normalement peu infectieux, et des maladies jusqu'alors rarissimes notamment la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et le sarcome de Kaposi.

On s'est cependant aperçu très vite que ce « gay syndrom » ou immunodéficience liée à l'homosexualité n'atteignait pas que les homosexuels, mais aussi d'autres groupes notamment les hémophiles, les transfusés, les toxicomanes.

Ailleurs dans le monde, les médecins commencèrent à observer des flambées de maladies tout aussi déconcertantes et se rendirent compte que certains de leurs patients présentaient des associations de maladies semblables à celles qui avaient été décrites aux États-Unis. Rétrospectivement, les médecins se souvinrent avoir noté des syndromes similaires dès la fin des années 1970.

Les enquêtes épidémiologiques menées ont conclu que l'hypothèse étiologique la plus probable repose sur un virus transmis par contact vénérien et par le sang et ses dérivés.

En 1983, une équipe de chercheurs de l'institut Pasteur (France) dirigée par le professeur Luc Montagnier isole un virus à partir d'une biopsie ganglionnaire d'un jeune homosexuel qui présentait une lymphadénopathie généralisée : le Lymphadenopathy associated virus (LAV) [2].

En 1984, l'équipe du professeur R. Gallo isole aux États-Unis un virus dénommé HTLV-III [3]. La caractérisation des deux isolats LAV et HTLV-III impose la détermination de la séquence nucléotidique et montre plus tard qu'il s'agissait d'un seul et même virus, avec des variations locales.

En 1985, les premiers tests de dépistage sérologique sont mis sur le marché : c'est le test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). C'est également en 1985 qu'un deuxième virus, le LAV 2 est isolé à partir d'un prélèvement effectué chez un malade originaire de l'Afrique de l'Ouest.

En 1986, le comité international de classification des virus adopte l'appellation de Virus de l'Immunodéficience Humaine VIH (en anglais Human Immunodeficiency Virus HIV) qui remplace LAV et HTLV-III.

En fin 1986, furent publiés les premiers résultats cliniques de l'utilisation d'un antirétroviral : l'azido-thymidine (AZT) dans le traitement des malades du sida.

En 1987, un test de dépistage spécifique du VIH 2 (ancien LAV 2) est mis au point à l'institut Pasteur.

C'est en 1988 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) proclame le 1er décembre comme la journée mondiale du sida.

En 1991, un peintre de New-York, Franck Moore, crée un ruban rouge en guise de compassion et de solidarité pour la cause du sida.

En 1993, les premiers vaccins sont testés chez les humains.

En 1994, on combine deux médicaments (3TC et AZT) qui se révèlent plus efficaces que la prise d'un seul médicament.

En 1996, on parle désormais de la trithérapie, soit de la combinaison de trois médicaments ; l'efficacité est démontrée.

En 1997, on estime que 90% des personnes infectées dans le monde proviennent des pays en voie de développement. Il y a désormais 8 500 personnes infectées par jour, 23 millions de personnes infectés sur la planète dont 14 millions en provenance de l'Afrique noire

En 2000, l'Afrique subsaharienne est le continent le plus durement touché par l'épidémie. La conférence internationale se tient en Afrique du Sud avec plus de 12 000 participants.

En 2011, 30 ans depuis que le premier cas de sida a été signalé le 5 juin 1981. L'étude HPTN 052 a démontré que le traitement du VIH pouvait considérablement réduire les risques de transmission chez les couples hétérosexuels. Les résultats de l'étude iPrEx, et les études Partners PrEP et TDF2, montrent qu'une pilule par jour contenant du ténofovir et du FTC (Truvada) ou seulement du ténofovir pourrait réduire significativement le risque de transmission du VIH.

En 2012, La FDA aux États-Unis approuve le Truvada (le ténofovir et le FTC) comme prophylaxie préexposition (PPrE) chez les personnes à risque élevé d'infection à VIH.

En 2013, L'OMS publie de nouvelles lignes directrices pour le traitement du VIH qui recommandent de commencer le traitement lorsque le compte de CD4 se situe à moins de 500 cellules.

En 2014, L'ONU établit de nouvelles cibles pour le traitement du VIH 90-90-90 : d'ici 2020, 90 % des personnes vivant avec le VIH auront reçu le diagnostic, 90 % des

cas diagnostiqués seront traités, et 90 % des cas traités rapporteront une suppression virale.

En 2015, START, l'OMS a publié des lignes directrices mises à jour qui recommandent de traiter toutes les personnes vivant avec le VIH, peu importe leur compte de CD4.

Aujourd'hui en 2020, le sida laisse derrière nous plus de 32 millions de morts. Dans un communiqué de décembre 2018, l'ONU Sida annonçait que « De nouvelles données montrent que la prévalence mondiale du VIH s'est stabilisée et que le nombre de nouvelles infections a chuté, partiellement en raison de l'impact des programmes de lutte contre le VIH. [4].

La lutte contre le sida en Algérie reste, après l'apparition du premier cas en 1985, une priorité nationale. Elle a fait depuis 1989 l'objet de plans successifs à court, moyen et long termes avec des progrès indéniables contre cette maladie.

I.2. Définition de SIDA

S : Syndrome

Un syndrome est un groupe de signes et de symptômes associés à une maladie ou à une situation particulière et qui surviennent ensemble. Le SIDA est un syndrome parce que les personnes qui en souffrent présentent un ensemble de symptômes et de maladies qui y sont associés.

I : Immuno

Le système immunitaire de l'individu est constitué de cellules qui protègent l'organisme contre les maladies. Lorsqu'une personne a contracté le VIH, le virus s'attaque aux cellules du système immunitaire pour les détruire.

D : Déficience

Le terme déficience laisse entendre qu'il manque quelque chose. Dans le cas du SIDA, il manque certains types de cellules dont le corps a besoin pour se protéger contre les infections.

Il s'agit des cellules immunitaires (ou lymphocytes T-4). Progressivement, le VIH tue ces cellules et le système immunitaire de l'organisme devient alors trop faible pour faire son travail.

A : Acquise

Le VIH est transmis d'une personne infectée à une autre personne, il n'est pas inné/héréditaire, même dans le cas où il est transmis au nouveau-né par sa mère.

I.3. Épidémiologie

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ont été découverts en 1981 pour le VIH-1 et en 1985 pour le VIH-2, soit pour le VIH-1, 2 ans à peine après la première description du syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Ces travaux ont été couronnés en 2008 par l'attribution du Prix Nobel de Médecine aux Professeurs Barré-Sinoussi et Montagnier, codécouvreurs du virus. Beaucoup de progrès ont été faits dans la compréhension du cycle de réplication virale, de la pathogénie du sida, dans le traitement des infections opportunistes et le développement de thérapeutiques antirétrovirales. On observe ainsi, depuis 1996, dans les pays développés, une diminution du nombre de cas de sida et de décès par sida.

Cependant, les estimations de l'organisation mondiale de la santé (OMS) évaluent entre 30 et 40 millions le nombre de sujets infectés par le VIH, avec 7 500 nouvelles personnes infectées quotidiennement, dont environ 90 % dans les pays les plus démunis. Le contrôle de l'expansion de l'épidémie requiert à l'évidence la mobilisation de tous les professionnels de la santé, qu'ils travaillent dans les laboratoires, qu'ils prennent soin des patients ou qu'ils agissent auprès de la population générale dans des actions d'information et de prévention [5].

I.3.1. Caractéristiques épidémiologiques

Le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) a été décrit en 1982, et est aujourd'hui une pandémie qui entraîne une menace de l'équilibre sociodémographique et économique de toutes les régions du monde en particulier celui des pays en développement.

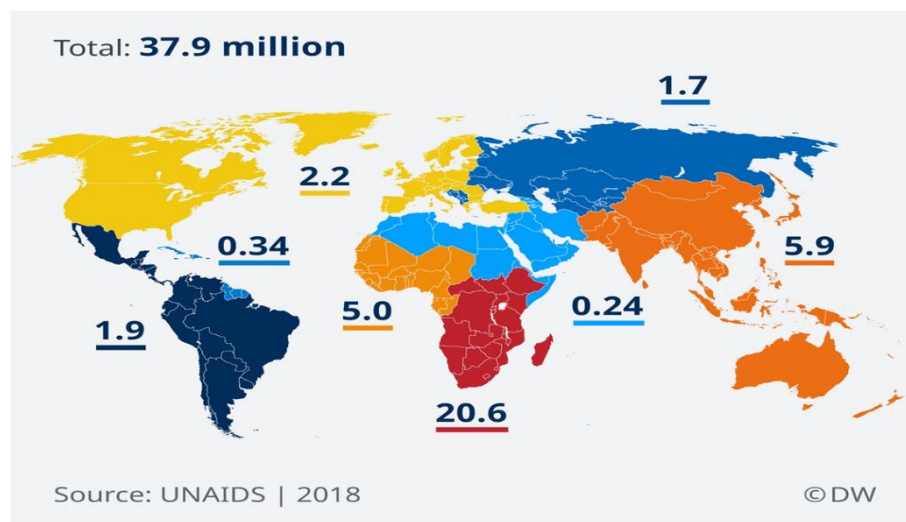


Figure I-1. Estimation du nombre d'adultes et d'enfants vivants avec le VIH selon ONUSIDA 2018[7].

I.3.2. Situation dans le monde

L'évolution de l'épidémie de VIH/Sida dans le monde a résolument pris un nouveau visage au cours de ces dernières années.

En 2018, l'ONUSIDA dénombre : 37.9 millions de personnes vivaient avec le VIH (PVVIH) dans le monde, 24.5 millions avaient accès à un traitement, 1.7 de personnes ont contracté le VIH, et 770 000 sont décédées d'une maladie liée au Sida. Le nombre de PVVIH continue d'augmenter grâce à l'amélioration du dépistage, à l'allongement de l'espérance de vie et au meilleur accès aux traitements antirétroviraux.

Les données du **tableau I.1** montrent que des progrès remarquables ont été réalisés depuis 2010. Les objectifs 90-90-90 définis lors de la Conférence de Melbourne en 2014, sont devenus un pilier central de la politique mondiale contre le sida. Il s'agit d'atteindre, en 2020, 90 % de personnes porteuses du VIH informées de leur séropositivité, 90 % de personnes diagnostiquées ayant accès à une TARV et 90 % de patients traités avec une charge virale indétectable.

Cependant, à la 22ème conférence internationale sur le sida à Amsterdam en 2018, la communauté internationale a reconnu qu'il était peu probable que les objectifs « 90-90-90 » soient atteints à l'horizon 2020, ou même 2030.

Tableau I.1. Les indicateurs clés de l'épidémie VIH/Sida de 2000 à 2018[7].

Indicateurs/années	2000	2005	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de PVVIH*	27.7	33.2	33.2	34.3	34.9	35.5	36.1	36.7	36.9	37.9
Nombre de personnes nouvellement infectées*	3.0	2.5	2.2	2.1	2.0	2.1	1.9	1.8	1.8	1.7
Nombre de personnes décédées *	1.5	1.8	1.8	1.3	1.2	1.1	1.1	1.0	0.94	0.77
Nombre de personnes ayant accès aux ARV*	0.658	2.05	7.7	11.2	13.1	15.1	17.1	19.5	21.7	24.5
Ressources disponibles pour le VIH (pays à revenu faible ou intermédiaire) **	4.8	9.4	15.9	18.8	19.5	19.2	19.0	19.1	21.3	

*en millions **en milliards US \$

Le nouveau rapport ONUSIDA du 01 décembre 2019 montre que 79% des PVVIH connaissaient leur sérologie VIH en 2018 contre seulement 66 % en 2015. En 2018, 24,5 millions de PVVIH avaient accès à une thérapie antirétrovirale (TARV) contre 17,2 millions en 2015. Mais 8,1 millions de PVVIH ne savaient toujours pas qu'elles avaient contracté le virus : ce sont ces personnes qui doivent bénéficier de toute urgence d'un dépistage et d'un traitement de l'infection à VIH/Sida.

Le rapport 2018 montre aussi que le nombre de PVVIH dont la charge virale est supprimée atteint 53 % en 2018, contre 38 % en 2015, mais une partie importante de PVVIH ne bénéficient toujours pas de la recherche de la charge virale. Or, la recherche de la charge virale est la norme absolue en matière de surveillance du traitement [7].

I.3.3. Situation en Afrique et au moyen orient

Des dernières données disponibles, provenant des différents pays, montrent que les progrès les plus importants pour atteindre les objectifs de dépistage, de traitement et de suppression de la charge virale ont eu lieu en 2017 en Afrique orientale et australe. Par contre, l'épidémie reste préoccupante en Afrique de l'Ouest et du centre où les niveaux de dépistage, de traitement et de suppression de la charge virale sont considérablement en retard. Il en est de même au Moyen-Orient et en Afrique du Nord.

I.3.4. Situation en Algérie

Depuis la notification obligatoire en 1990 par le Laboratoire National de Référence (LNR) des cas de sida et de séropositivité VIH, le profil épidémiologique du VIH a toujours été celui d'une épidémie de type peu active, avec une prévalence inférieure à 0.1% dans la population générale mais concentrée dans certains groupes de population les plus exposés au risque : les professionnelles du sexe (PS 5.5%), les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH 4.4 %) et les consommateurs de drogues injectables (CDI 4.5 %).

Selon le rapport du laboratoire national de référence du VIH /SIDA de l'institut Pasteur d'Algérie fait état : D'un total cumulé de 1985 au 30 sep 2019 de : 13 000 cas dont 1930 cas au stade de SIDA et 11 070 cas de séropositifs ,673 nouveaux cas ont été enregistré en 2019.

Le mode de transmission n'a pas varié au fil des ans : la transmission hétérosexuelle (> 90 %), essentiellement locale, reste la principale voie par laquelle les personnes contractent le VIH [8].

Au cours des cinq (05) dernières années, le nombre de nouveaux cas d'infections à VIH diagnostiqués dans le pays est relativement stable, évoluant entre 700 et 800 diagnostics en moyenne par an. Ces chiffres traduisent la tendance vers une stabilisation des cas de séropositivité à moins de 1000 nouvelles infections par an.

La répartition géographique des cas notifiés montre qu'aucune région du pays n'est épargnée. Les taux les plus élevés de notification sont observés dans les régions Centre

et Ouest, tout en considérant, toutefois, que l'on ne peut affirmer que les personnes testées résident dans la région où le test VIH a été effectué [9].

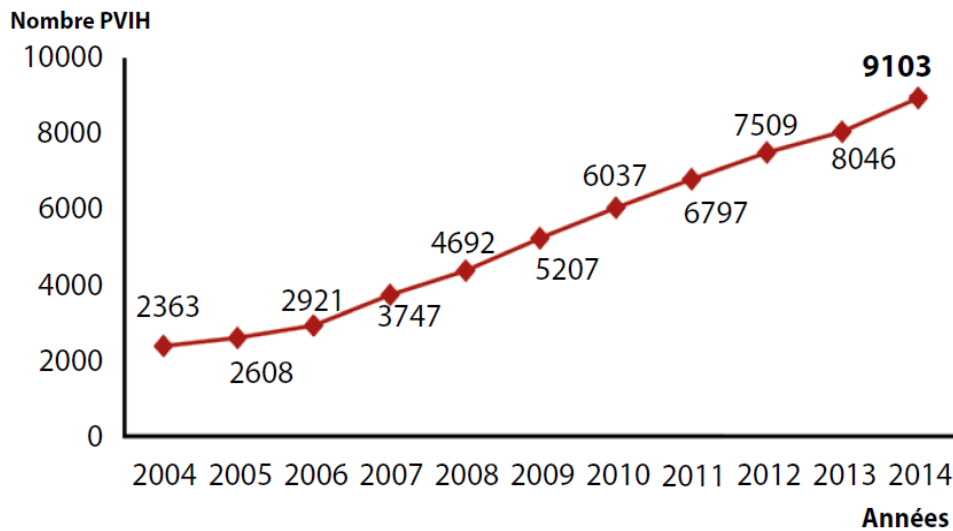


Figure I-2. Evolution du nombre cumulé de cas d'infections à VIH 1985-2014 [9].

I.3.5. Caractéristiques virologiques

Agent pathogène

Les VIH appartiennent à la famille des rétrovirus. Les rétrovirus constituent une grande famille de virus, connus chez les animaux depuis le début du siècle comme responsables de leucémies, lymphomes et sarcomes [10].

Tableau I.2. Classification des lentivirus [10].

Espèce	Hôte	Pathologie	Nom
Ongulés	Mouton Chèvre Cheval Bœuf	Pneumonie, encéphalite Arthrite, encéphalite Anémie Immunodéficience	Visna maedivirus Caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) Equine infectious anemia virus (EAV) Bovine immunodeficiency virus (BIV)
Félins	Chat	Immunodéficience	Feline immunodeficiency virus (FIV)
Primates	Singe : Macaque Singes verts Mangabey Mandrilles Chimpanzé Gorille Homme	SIDA Aucune Aucune Aucune Aucune Aucune SIDA SIDA	Simian immunodeficiency virus SIVmac (macacus rhesus) SIVagm (adricain green monkey) SIVsmm (sooty mangabey) SIVmnd (mandrill) SIVcpz (chimpanzé) SIVgor (gorille) VIH-1, VIH-2

Ils se définissent par leur structure : particules de 100 nm de diamètre, possédant un génome fait de deux molécules d'acide ribonucléique (ARN) simple brin. Les particules sont enveloppées et sortent des cellules dans lesquelles elles se répliquent par bourgeonnement. Mais plus que leur structure, c'est leur mode de réplication qui les caractérise : grâce à l'enzyme qu'elles contiennent, appelée reverse transcriptase (RT) en anglais, ou transcriptase inverse en français, leur génome à ARN va être rétrotranscrit en un acide désoxyribonucléique (ADN) simple brin, puis double brin qui s'intègre dans l'ADN de la cellule hôte sous l'appellation d'ADN proviral.

Structure de virus

En microscopie électronique, le VIH-1 et le VIH-2, après avoir été libérés par bourgeonnement à la surface des cellules qui les produisent, présentent les caractéristiques morphologiques des lentivirus avec un core excentré tronculaire et une enveloppe avec des spicules [11].

Ce core central est formé des deux molécules d'ARN et de trois protéines. Les protéines (et glycoprotéines) du VIH-1 sont désignées souvent par leur poids moléculaire : la protéine de la capsid (CA ou p25) ; la protéine de la matrice la plus interne associée à l'ARN (MA ou p18), la nucléocapsid (NC ou p7-p9).

Par ailleurs, le core viral contient des molécules de RT (p51- p66), d'intégrase (INT ou p32) et de protéase (PROT ou p12).

Autour de la nucléocapside se trouve l'enveloppe virale, formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire, et de deux glycoprotéines (gp) virales. La glycoprotéine transmembranaire, appelée glycoprotéine de fusion, d'un poids moléculaire de 41 000 kDa (gp41) traverse la double couche lipidique.

Elle est attachée par des liaisons faibles, non covalentes, à la glycoprotéine d'enveloppe externe, appelée glycoprotéine de surface, d'un poids moléculaire de 120 000 kDa (gp120), qui fait saillie à la surface du virus sous forme de spicules.

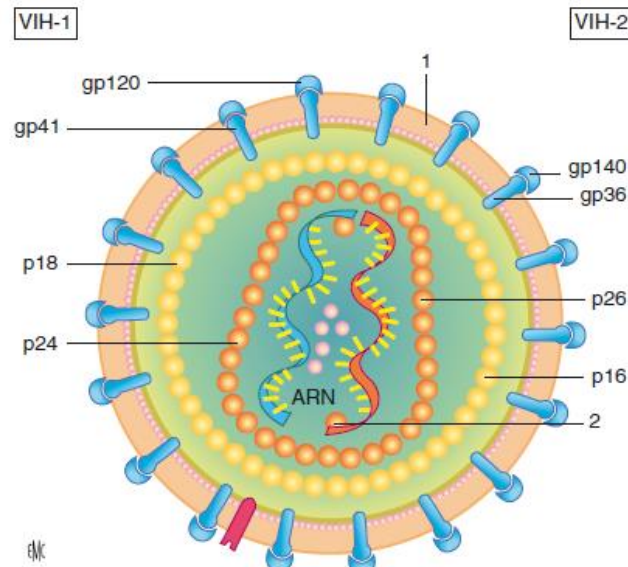


Figure I-3. Structure des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [11].

Organisation génomique

Le génome ARN simple brin du VIH-1 a une longueur d'environ 9,6 kilobases. Il est rétrotranscrit en ADN double brin lors de l'entrée du virus dans la cellule et est flanqué de chaque côté par des séquences répétées appelées long terminal repeat (LTR) qui jouent un rôle essentiel dans l'intégration du virus et sa transcription. Il contient, comme tous les rétrovirus, trois gènes codant pour les protéines de structure du virus. De l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', on distingue ainsi les gènes gag, pol et env, codant respectivement pour les protéines internes, les enzymes virales (protéase, RT et intégrase) et les glycoprotéines d'enveloppe. Ce qui caractérise le génome des VIH, c'est son grand nombre de gènes régulateurs, codant des protéines qui régulent la réplication virale dans les cellules infectées où on les retrouve.

Ces gènes régulateurs sont responsables de la complexité de l'organisation génétique des VIH. Il faut citer les gènes transactivateur (tat), negative expression factor (nef), régulateur (rev), viral infectivity factor (vif), viral protein r (vpr) et viral protein u (vpu) pour le VIH-1 et viral protein x (vpx) pour le VIH-2.

L'homologie entre le VIH-1 et le VIH-2 au niveau génomique est de l'ordre de 50 %. Le génome de VIH-2 ne contient pas le gène *vpu* présent chez le VIH-1, mais possède, comme certains virus simiens (simian immunodeficiency virus [SIV]), un gène *vpx*.

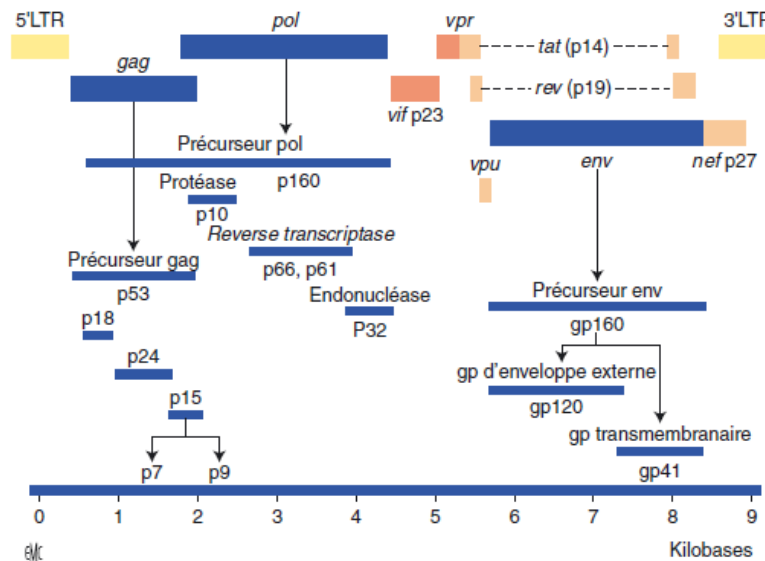


Figure I-4. Organisation génomique du virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)-1 [11].

Cycle de réplication

Le cycle de réplication du virus peut être divisé en deux étapes [12]. La première, qui se termine par l'intégration du virus dans le génome cellulaire, s'effectue uniquement par les enzymes virales, sans expression des gènes viraux ni intervention de mécanismes cellulaires. La deuxième, qui comprend la synthèse de nouveaux virions, est régulée à la fois par des mécanismes cellulaires et viraux. Chaque étape de la réplication des VIH peut être la cible d'intervention thérapeutique.

• Entrée du virus dans la cellule

Le virus s'attache à son récepteur spécifique, la molécule CD4, par l'intermédiaire de sa glycoprotéine d'enveloppe externe, la gp120. La molécule CD4, d'un poids moléculaire de 55 000 kDa, appartient à la superfamille des immunoglobulines (Ig) avec quatre boucles extracellulaires. Le site de fixation de la gp120 de VIH-1 ou de la gp105 de VIH-2 implique le domaine CDR2. La liaison CD4-gp120 a une très grande affinité ($K_{\text{assoc}} : 10^9 \text{ M}^{-1}$). Le site de fixation à la molécule CD4 se trouve sur une région C3 non variable de la gp120.

Cette fixation est suivie d'un clivage protéolytique de la boucle V3 de la gp120 par des protéases cellulaires. Il en résulte un changement conformationnel de la gp120 qui lui permet de reconnaître des protéines à la surface de la cellule appelées corécepteurs. Ces corécepteurs des VIH sont des récepteurs de chimiokines, substances dont le rôle est d'attirer les cellules immunes au niveau des foyers inflammatoires. Les deux premiers corécepteurs identifiés sont CXCR4 (antérieurement fusine) dont le ligand naturel est

SDF1, et CCR5 dont les ligands naturels sont les chimiokines RANTES, MIP-1a et MIP-1b.

Les récepteurs des chimiokines comportent un domaine extracellulaire, sept domaines transmembranaires qui forment des boucles et un domaine intracellulaire. La gp120 du VIH se fixe sur le domaine extracellulaire et la première boucle du récepteur de chimiokine. Ces corécepteurs sont particulièrement attractifs comme cibles d'attaque thérapeutique.

- **Rétrotranscription et intégration**

Une fois entré dans la cellule, l'ARN viral, encore associé à des protéines de capsid (en particulier p25), est rétrotranscrit dans le cytoplasme en ADN complémentaire par la RT (ADN polymérase ARN dépendante). Celle-ci est également responsable de la destruction progressive du modèle ARN par sa fonction RNase H. La RT, qui est aussi une ADN polymérase ADN dépendante, copie l'ADN viral monocaténaire en ADN double brin qui passe dans le noyau de la cellule et s'intègre dans l'ADN chromosomique grâce à l'intégrase virale. L'intégration nécessite le transfert de l'ADN viral dans le noyau sous forme d'un complexe dit de pré-intégration (CPI) contenant la protéine de matrice, la protéine vpr et la protéine de nucléocapside p7.

- **Transcription et synthèse des protéines virales**

Après intégration de l'ADN double brin dans l'ADN cellulaire, la transcription du génome viral en ARN messagers (ARNm) s'effectue par l'ARN polymérase II cellulaire à partir du LTR 5' où se trouve le promoteur. Les premiers ARNm transcrits, doublement épissés (environ 2 kilobases) codent pour les gènes régulateurs et en particulier les gènes tat, rev et nef. Après cette phase précoce apparaissent des ARNm plus longs codant les protéines gag, pol, env, vif, vpr, vpu (ou vpx). La protéine tat active la réplication virale en interagissant avec l'ARNm de la région transactivation response (TAR), située dans le LTR 5', juste en aval du site de démarrage de la transcription. En l'absence d'un gène tat fonctionnel, la transcription pourrait débiter mais s'arrêterait immédiatement. Les ARNm codant pour nef semblent les plus abondants (80 %). Le gène nef régule négativement la réplication virale en interagissant avec des séquences régulatrices négatives (NRE) situées dans le LTR 5' en amont du site de fixation de l'ARN polymérase cellulaire II.

La protéine rev favorise le transport du noyau vers le cytoplasme des ARNm codant pour les protéines de structures et favorise donc le passage à la deuxième étape de la réplication, celle de la formation des protéines virales de structure.

Cette synthèse des protéines virales est suivie de l'encapsidation et de la dimérisation de l'ARN viral qui font intervenir les protéines de nucléocapside. Finalement, les virus sortent de la cellule par bourgeonnement, sous une forme immature (action des protéines vpu et vif). La maturation extracellulaire est liée à l'action de la protéase virale.

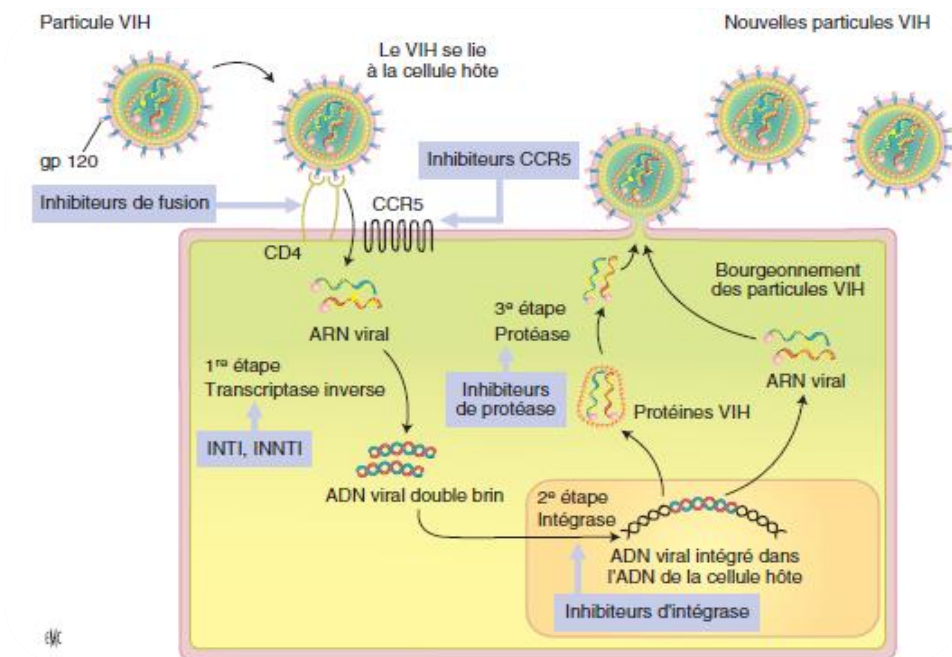


Figure I-5. Cycle de réplication des virus de l'immunodéficience humaine [11].

Tropisme

Le tropisme du VIH-1 pour les cellules porteuses de la molécule CD4 a été établi dès juillet 1983. Chez les patients infectés, *in vivo*, le virus se réplique donc dans les lymphocytes CD4, dans les monocytes et macrophages, dans la microglie du système nerveux central, dans les cellules folliculaires dendritiques des ganglions, dans les cellules dendritiques du sang et leurs homologues, les cellules de Langerhans, de la peau et des muqueuses. Il se multiplie également dans les syncytiotrophoblastes porteurs de la molécule CD4 [13, 14]. L'entrée du virus dans les cellules nécessite également l'interaction des glycoprotéines d'enveloppe du virus avec les deux principaux corécepteurs présents à la surface de la cellule cible : CCR5 et CXCR4. Les virus à tropisme macrophagique utilisent principalement le corécepteur CCR5 (souche dite R5) alors que les virus à tropisme lymphocytaire, plus cytopathogènes, utilisent majoritairement le CXCR4 (souche dite X4).

Les cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'infection virale. Immatures, elles expriment CCR5 et ne se laissent infecter que par les souches R5. Les cellules de Langerhans au niveau des muqueuses génitales constituent sans doute une des portes d'entrée du virus dans l'organisme. Elles transportent les souches R5 vers les régions T des ganglions où elles les transmettent à des lymphocytes T non infectés dans lesquels elles vont se répliquer. Elles ont comme origine la moelle osseuse et leur demi-vie n'est pas connue. Après la contamination, le virus est rapidement dispersé dans les réservoirs anatomiques.

Néanmoins, la moitié du tissu lymphoïde étant associée aux muqueuses il a été noté le rôle délétère majeur de la réplication virale dans la muqueuse digestive.

Propriétés de virus

- **Propriétés cytopathogènes**

Un des effets biologiques majeurs des VIH est l'effet cytopathogène qu'ils induisent et qui se traduit en cultures cellulaires par l'apparition de syncytia consécutifs à la fusion de cellules en agrégats géants avec de multiples noyaux et un ballonnement de la membrane cellulaire. Ce phénomène de fusion cellulaire est médié par la gp41, glycoprotéine transmembranaire. Ce sont les souches X4 appelées syncytium inducing (SI) qui sont responsables de cet effet cytopathogène, alors que les souches R5, non syncytium inducing (NSI) ne le sont pas ou peu. Ce procédé de fusion, qui a été observé *in vivo* dans le système nerveux central, aurait un rôle majeur dans la destruction des lymphocytes CD4. Mais ce mécanisme n'est pas le seul en cause : la toxicité directe du virus et de ses protéines sur la cellule, l'apoptose, la destruction des lymphocytes infectés par les cellules CD8 cytotoxiques contribuent également à la disparition des lymphocytes CD4. L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, se traduit par une fragmentation de l'ADN chromosomique cellulaire. Phénomène naturel intervenant dans l'embryogenèse, il serait déclenché au cours de l'infection à VIH par la liaison de la gp120 à la molécule CD4, par des cytokines (interleukine [IL] 4), voire par des superantigènes (mycoplasmes).

- **Propriétés biologiques**

Les propriétés biologiques sont nombreuses, à savoir :

- La présence d'une transcriptase inverse ;
- La capacité de l'ADN viral à s'intégrer dans le génome de la cellule hôte ;
- L'infection préférentielle des lymphocytes T du phénotype « auxillaire » : helper (CD4 / OKT4/Leu3a+, désigné donc sous le nom de CD4+) [15].

- **Propriétés physiques et chimiques**

C'est un virus fragile qui meurt quelques minutes seulement en dehors du sang de l'organisme. Il est tué par :

- La chaleur (55°C) en 30 minutes ;
- L'alcool éthylique à 70° en 20 minutes ;
- L'eau de javel à 1/10^e en 20 minutes ;
- La glutaldéhyde à 0,10% en 10 minutes ;
- Le chlorure benzalkonique ;
- Le cytéal dilué au 1/10^e en 30 secondes *in vitro* [15.16]

- **Réservoir**

L'homme est le seul réservoir.

Il faut néanmoins distinguer entre :

- Le malade.
- Le porteur asymptomatique : qui joue un rôle essentiel dans la diffusion du virus et l'épidémie.

- **Période d'incubation**

Délai moyen entre l'exposition et la détectabilité des premiers marqueurs biologiques de l'infection :

- Virémie : 11 jours
- Antigénémie P24 : 15 jours (dépisté dans le test ELISA 4ème génération)
- Anticorps : 21 jours (maximum = 3 mois). Délai moyen entre l'exposition et les premiers signes cliniques de l'infection : 10 à 15 jours.

- **Période de contagiosité**

La contagiosité débute à partir du moment où la charge virale devient détectable, c'est-à-dire vers 11-12 jours après l'exposition et persiste tant que la charge virale est détectable dans le sang (plasma) ; elle est maximale au moment de la primo-infection. Elle est dépendante de l'intensité de la charge virale.

Variabilité génétique

Depuis que le VIH-1 et le VIH-2 ont été reconnus comme les agents étiologiques du sida, de multiples isolats ont été clonés et leurs séquences nucléotidiques analysées [17]. Ces études ont montré que la variabilité génétique de ces virus est extrême, que deux souches ne sont jamais semblables, et que chez un même individu le virus est présent sous forme de quasi-espèces (quasispecies en anglais), génétiquement reliées les unes aux autres mais différentes. Cette variabilité est principalement liée aux erreurs que fait la RT virale.

Sur la base de l'étude des séquences génétiques, on distingue actuellement à l'intérieur des VIH de type 1 un nombre de quatre groupes de virus : le groupe majeur (M) et trois autres plus minoritaires, principalement identifiés dans quelques pays d'Afrique Centrale appelés O (Outlier) [18], N (pour non-M, non- O) [19], et plus récemment identifié, le groupe P [20].

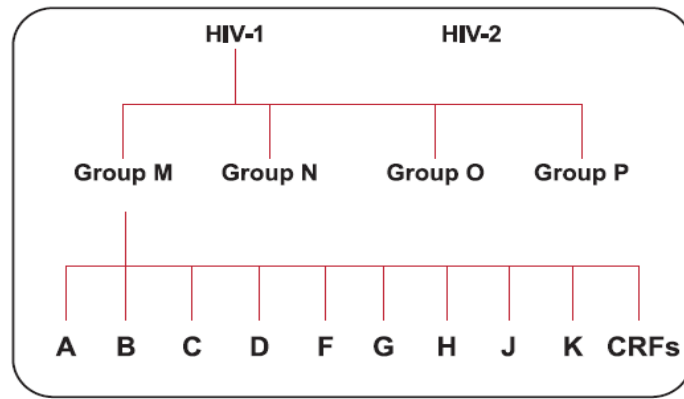


Figure I-6. Les sous groupes du VIH [20].

La variabilité des VIH a de nombreuses conséquences, dont la plus importante est constituée par les difficultés à l'obtention d'un vaccin. Elle est aussi responsable de l'émergence de la résistance aux antirétroviraux. Sur le plan diagnostique, la surveillance des variants circulants doit être réalisée pour surveiller la performance des tests sérologiques et des tests de quantification de l'ARN VIH plasmatique. Enfin, malgré des publications controversées, il n'a jamais été mis en évidence de lien entre pathogénicité et sous-type ou variant, en dehors des infections par le sous-type D du VIH-1 où il a été rapporté plusieurs cas avec une évolution plus rapide de la maladie [21].

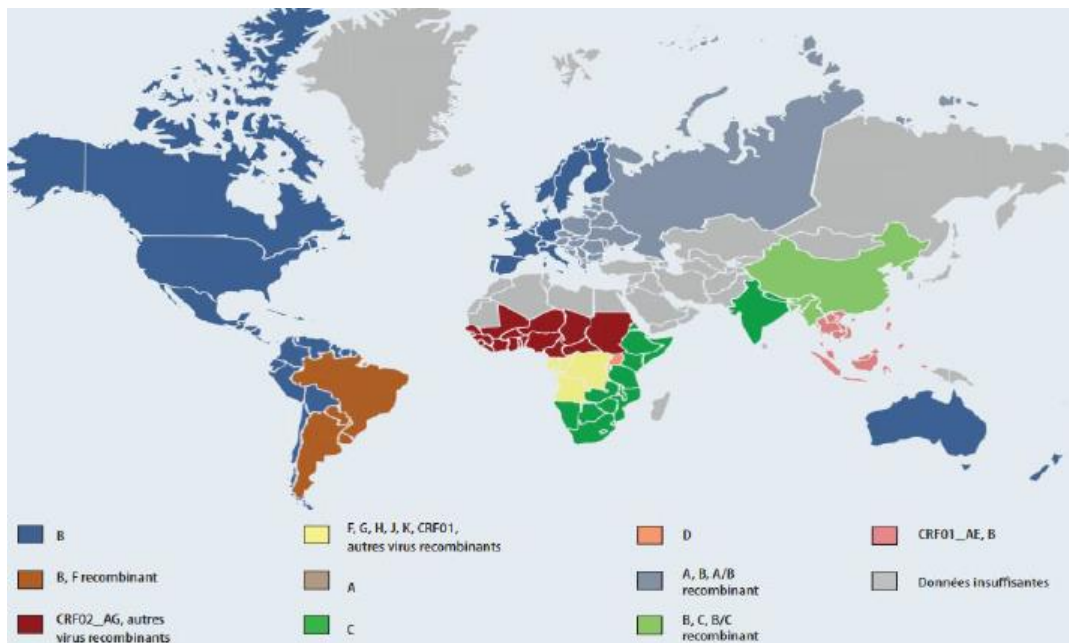


Figure I-7. Répartition dans le monde des principaux sous-types et CRF du VIH-1 (Fleury, 2011).

VIH-2

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2 montre que ce virus a une pathogénicité moindre que celle du VIH-1. Il a été isolé en 1985 de patients originaires d'Afrique de l'Ouest [22].

Depuis cette date, l'épidémie liée au VIH-2 reste confinée à cette région [23]. Des études de cohortes au Sénégal suggèrent que le risque de transmission sexuelle du VIH-2 est cinq à neuf fois plus bas que celui du VIH-1. La transmission du VIH-2 de la mère à l'enfant est significativement moindre que celle du VIH-1. Enfin, chez les sujets infectés, le taux de progression vers le sida est plus faible que lors de l'infection à VIH-1. Il a été montré que les patients infectés par le VIH-2 ont une charge virale moindre que les patients infectés par le VIH-1, à taux de CD4 comparables. Ces résultats virologiques in vivo expliquent les différences épidémiologiques observées entre ces deux infections. Mais l'origine de cette moindre pathogénicité du VIH-2 n'est pas connue ; elle ne semble pas être expliquée par le tropisme de ce virus, ni par sa moindre variabilité génétique.

L'hypothèse la plus plausible est celle d'une régulation différente de l'expression virale entraînant une efficacité prolongée de la réponse immune cellulaire. Une meilleure connaissance des facteurs responsables de cette « virulence atténuée » aurait des implications importantes pour la compréhension de l'infection par le VIH-1. Comme pour le VIH-1, les isolats VIH-2 sont actuellement classés en huit groupes distincts (de A à H). Les VIH-2 ont une résistance naturelle aux inhibiteurs non nucléosidiques de la RT et aux inhibiteurs de fusion [24].

I.3.6. Modes de transmission

A. Transmission sexuelle

La transmission sexuelle du VIH est le mode de contamination très largement prédominant dans le monde (80 % des contaminations).

Le risque dépend des pratiques sexuelles et peut être classé comme suit, du plus au moins à risque : pénétration anale réceptive, pénétration anale insertive, pénétration vaginale réceptive, pénétration vaginale insertive, fellation (dont le risque ne peut être écarté) [25, 26].

La transmission sexuelle de l'infection VIH se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccale, génitale ou rectale, lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. La muqueuse présente une certaine perméabilité vis-à-vis du VIH, et on peut retrouver des cellules infectées (cellules dendritiques) dans la sous-muqueuse après une exposition non traumatique de l'épithélium vaginal au VIH. La muqueuse rectale, est la plus susceptible à l'infection. Certains facteurs augmentent le risque de transmission du VIH au cours d'un rapport sexuel, le plus important étant l'infectiosité du partenaire séropositif, et donc le niveau de charge virale dans les sécrétions génitales [27], qui est globalement assez bien corrélé avec la charge virale

plasmatique. Du fait de l'importance de la virémie, la phase de primo-infection [28] et un stade avancé de la maladie sont des périodes à haute transmissibilité du VIH [29, 30]. La présence de sang durant les rapports sexuels, en raison des règles de la femme ou de rapports traumatiques, constitue aussi un facteur augmentant le risque de contamination.

Les infections ou lésions génitales sont également des facteurs qui augmentent d'une part l'infectiosité du partenaire séropositif et d'autre part la susceptibilité de la personne exposée [30].

B. Transmission par voie sanguine

La transmission par voie sanguine concerne principalement trois groupes de population : les UDI, les hémophiles et les transfusés, et plus rarement les professionnels de santé en milieu de soins et laboratoires, victimes d'accidents exposant au sang (AES). Quelques transmissions nosocomiales survenues chez des patients lors de soins ont aussi été décrites, liées à la séropositivité d'un patient pris en charge de façon concomitante ou éventuellement à celle d'un soignant. Enfin, quelques cas anecdotiques ont été publiés suite à des contacts sanguins lors de bagarres ou de sports violents notamment, ou suite à l'utilisation d'aiguilles souillées ou de morsures profondes avec saignement.

C. Transmission de la mère à l'enfant

La transmission mère-enfant a lieu surtout dans la période périnatale c'est-à-dire au dernier trimestre de la grossesse (5 %), au moment de l'accouchement (15 %) et de l'allaitement (15 %). Le niveau de la charge virale plasmatique de la mère est un déterminant majeur du risque de transmission, ainsi que les conditions d'accouchement qui, si elles sont traumatiques, majorent le risque de transmission. Le maintien de l'efficacité virologique par antirétroviraux est indispensable : il permet de limiter le risque de transmission materno-foetale (environ 0,3 %) [31].

L'accouchement par voie basse est la règle quand la réplication virale est contrôlée. La césarienne programmée et la perfusion de zidovudine lors de l'accouchement ne sont préconisées qu'en cas de non-contrôle virologique ou de complication obstétricale. L'allaitement maternel, en revanche, est proscrit (dans les pays où les laits de substitution sont accessibles).

I.4. Physiopathologie

Dans les jours qui suivent la contamination, le VIH se réplique activement et diffuse dans l'organisme, y compris dans le système nerveux central.

Les cellules cibles du VIH sont les lymphocytes TCD4 les monocytes/macrophages et les cellules de la microglie cérébrale. La pénétration cellulaire nécessite la présence du récepteur CD4 et de corécepteurs de type CCR5 dans les phases précoces de l'infection et ultérieurement de type X4.

La primo-infection à VIH est la phase initiale d'invasion virale de l'organisme, entraînant l'infection des cellules cibles du système immunitaire. Elle débute avec l'entrée du virus à travers une barrière muqueuse – la transmission sexuelle du VIH étant la principale voie de contamination – ou plus rarement directement par inoculation directe (transfusion, toxicomanie, risque professionnel, risque nosocomial).

Les cellules dendritiques facilitent la dissémination du virus qui se fixe sur leur récepteur cellules dendritiques-spécifique ICAMgrabbing non-integrin ayant une forte affinité pour la glycoprotéine d'enveloppe gp120. Ces cellules transportent le virus dans les organes lymphoïdes proximaux de la porte d'entrée, où il va infecter les cellules cibles T CD4+ via une liaison directe, en association avec un corécepteur CCR5 (virus M-tropique ou R5) ou CXCR4 (virus T-tropique ou R4) [32]. Le VIH se dissémine ensuite dans l'ensemble des organes lymphoïdes avant la phase virémique sanguine. Les lymphocytes infectés sont la principale source de production virale, aucune réplication n'étant initialement observée dans les cellules dendritiques, ni dans les macrophages.

La réplication virale est très active en quelques jours, avec constitution rapide d'un stock de cellules T CD4+ infectées, les cellules T CD4+ mémoires et activées étant les principales cibles du VIH [33].

L'intensité de la réplication virale dès ce stade est corrélée au niveau du réservoir viral cellulaire, mesuré par l'ADN-VIH proviral [34]. Le pic de virémie est observé entre le 15^e et le 21^e jour après l'infection, pouvant atteindre des taux de plusieurs millions de copies/ml d'acide ribonucléique (ARN) –VIH plasmatique. Ce pic de virémie est suivi d'une phase de décroissance spontanée correspondant à la clairance virale contemporaine de l'induction des réponses immunes innées puis spécifiques. Ultérieurement, la réplication virale diminue et se stabilise à une valeur plateau ou set-point correspondant à l'équilibre entre production et clairance virale.

Le tissu lymphoïde est considéré comme le site réservoir majeur de l'infection par le VIH. Il contient une grande partie des lymphocytes réservoirs. La plupart des cellules effectrices T CD4+ CCR5+ sont localisées tout au long du tissu lymphoïde associé au tube digestif. Ces cellules effectrices sont donc une cible privilégiée pour le VIH du fait qu'elles sont activées et expriment CD4 et CCR5 [35].

L'intensité de la réplication virale dans la muqueuse digestive s'explique par le tropisme particulier du VIH pour les lymphocytes T CD4+ mémoires activés, lesquels sont abondants dans la muqueuse de l'intestin mais rares dans le tissu lymphoïde périphérique [36]. En effet, les lymphocytes présents dans la muqueuse intestinale et dans les autres muqueuses (poumons, vagin) sont fréquemment exposés à la stimulation d'antigènes, donc ils sont en majorité dans un état d'activation. De plus, ils expriment le corécepteur CCR5 à leur surface [37, 38].

En dépit de la réponse immunitaire initiale de l'hôte contre le virus, l'infection par le VIH persiste dans l'organisme. Cette infection chronique de l'hôte est due à l'établissement précoce de réservoirs viraux (cellules présentatrices d'antigènes mais

aussi lymphocytes CD4+ au repos) et à la réplication constante du virus in vivo, avec, pour conséquence, l'émergence et/ou la sélection de variants viraux qui échappent aux réponses immunes de l'hôte.

La réplication constante du virus in vivo se traduit par un renouvellement rapide et permanent de nouveaux virions circulants (environ 10⁹ virus produits par jour), concourant à l'accroissement régulier de la charge virale tissulaire et circulante observé au cours de l'évolution de l'infection. Cette charge virale croissante est considérée comme responsable de la disparition progressive des lymphocytes T CD4+ par des mécanismes directs (effet cytopathogène du VIH pour les cellules CD4+) et indirects (perturbation de l'homéostasie et activation chronique des cellules immunocompétentes).

Au total, pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4 progressivement détruits par le virus se renouvellent rapidement jusqu'à ce que les altérations des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permettent plus leur régénération. Devant l'importance de la charge virale s'établit un état d'activation chronique et généralisée des cellules immunocompétentes qui, par ailleurs, favorise la réplication du virus. Cette activation est délétère pour l'organisme avec des conséquences sur différents systèmes (cardiovasculaire, rein, os). L'activation chronique du système immunitaire, malgré tout incapable de « déloger » le virus de l'organisme, favorise la réplication du virus. Celui-ci échappe progressivement aux défenses qui lui sont opposées et « poursuit sa route » en augmentant régulièrement sa charge, détruisant sur cette route les lymphocytes CD4. Lorsque ceux-ci sont inférieurs à 200/mm³, surviennent alors les infections opportunistes avec l'apparition du sida clinique.

I.5. Étude clinique

I.5.1. Les phases cliniques de l'infection par le VIH

A. Primo-infection

La primo-infection par le VIH correspond à la phase d'invasion du virus dans l'organisme, peu après la contamination. Elle s'accompagne dans 50 à 80% des cas de symptômes survenant entre une et huit semaines après la contamination et disparaissant en quelques semaines [40].

Sur le plan clinique, la symptomatologie, semblable à celle de beaucoup d'autres infections virales, est la même dans les deux sexes et se résume à :

- De la fièvre ;
- Des adénopathies ;
- Des douleurs musculaires et des arthralgies ;
- Un rash cutané (l'éruption cutanée est composée de lésions maculo-papulaires non prurigineuses de moins de 1 cm de diamètre, localisées préférentiellement sur le tronc et le visage) ;
- Une dysphagie douloureuse ;

- Des manifestations digestives (diarrhées, douleurs abdominales) ;
- Des ulcérations buccales ou génitales ;
- Des manifestations neurologiques aiguës (méningite, encéphalite, paralysie faciale ;
- Myélopathie, neuropathie périphérique).

Le manque de spécificité des symptômes entraîne souvent un retard de diagnostic.

Sur le plan biologique, le syndrome de primo-infection s'accompagne d'anomalies hématologiques par ordre de fréquence de survenue : thrombopénie, leucopénie, neutropénie. Une hyperlymphocytose, typique d'un syndrome mononucléosique ou une lymphopénie précoce peuvent être mises en évidence. Des anomalies hépatiques, marquant une cytolysse hépatique asymptomatique et anictérique, révélée par une élévation modérée des transaminases peuvent également survenir. Elles disparaissent en quelques semaines [41].

Tableau I.3. Fréquence des anomalies clinico-biologiques dans la PI [42].

Symptômes	Fréquence (%)
Fièvre	> 90
Amaigrissement	19-50
Pharyngite	40-77
Éruption maculo-papuleuse	55-73
Poly adénopathies	57
Ulcérations buccales et/ou génitales	30-40
Myalgies, arthralgies	30-60
Troubles digestifs : diarrhée, nausées	33
Céphalées	29-55
Autres signes neurologiques	13
Thrombopénie (< 150 000 plaquettes)	30-74
Neutropénie, anémie	26-35
Lymphopénie (< 1 000)	30
Cytolyse hépatique	23-46

B. Phase chronique asymptomatique

Phase d'infection chronique « cliniquement latente » mais « biologiquement active » avec réplication virale constante.

On retrouve dans la moitié des cas un syndrome nommé « **lymphadénopathie généralisée persistante** » présentant sous forme d'adénopathies en général symétriques situées le plus fréquemment dans les régions cervicales, axillaires, sous-maxillaires ou occipitales.

Spontanément, la diminution des lymphocytes CD4 est de 30 à 100 cellules CD4/mm³ par an en moyenne, conduisant au SIDA en 10 ans, mais avec des variations

individuelles possibles, progresseurs rapides avec une entrée au stade SIDA en 2 à 3 ans et non progresseurs rapides à long terme avec une phase asymptomatique supérieur à 10 ans [40].

C. Phase chronique symptomatique

• La phase symptomatique mineure

Sur le plan clinique, l'infection se traduit généralement par la survenue de symptômes d'allure banale comme des maladies bénignes de la peau ou des muqueuses, ou des lésions plus spécifiques de l'infection à VIH, accompagnés de symptômes généraux.

➤ Manifestations cutanées ou muqueuses

Principalement infections d'origine fongique ou virale, dont l'apparition sans facteur favorisant connu, nécessite la recherche d'une infection VIH :

- Dermite séborrhéique de la face, du cuir chevelu plus rarement du torse
- Prurigo d'évolution chronique ou récidivante
- Folliculites
- Zona
- Verrues, condylomes, molluscum contagiosum
- Candidose buccale ou génitale
- Leucoplasie chevelue des bords latéraux de la langue (due à l'Epstein Barr Virus)

➤ Manifestations hématologiques

Ce sont habituellement thrombopénie, anémie et leucopénie en général asymptomatiques.

➤ Symptômes constitutionnels

Ils témoignent d'une progression de l'infection virale ($CD4 < 200$ et charge virale élevée). On retrouve :

- Une altération de l'état général
- Une fièvre modérée mais persistante
- Des sueurs nocturnes abondantes
- Une perte de poids $> 10\%$
- Une diarrhée se prolongeant au-delà d'un mois

Sur le plan biologique, on observe une augmentation de la charge virale jusqu'à 40.000 copies par millilitre de sang et une chute du taux de lymphocytes CD4.

- **Stade SIDA**

En l'absence de traitement antirétroviral, la quasi-totalité des patients infectés par le VIH évolue au fil des années vers le sida, expression clinique ultime de l'infection (Tableau 5). L'infection symptomatique est caractérisée par :

Des signes propres liés à la réplication virale ou à des atteintes spécifiques du VIH (encéphalite).

Des infections opportunistes liées à l'immunodépression telles que des infections opportunistes mineures (candidose orale) ou majeures (pneumocystose, toxoplasmose, tuberculose, cytomégalovirus (CMV). Ces infections dites « opportunistes » n'affectent généralement que des patients très immunodéprimés. Des manifestations tumorales sont également décrites :

- Maladie de Kaposi liée à la réactivation de l'infection par l'human herpes virus.
- Lymphome B lié le plus souvent à une activation dérégulée du virus Epstein-Barr (EBV) [43].

I.5.2. Classification de l'infection par le VIH

À partir de 1993, les **Centers for disease control (CDC)** ont proposé une classification de l'infection VIH, en 3 stades de sévérité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir simultanément à 2 stades, ni de revenir à un stade classant antérieur. Cette classification est fondée à la fois sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes T CD4+. Elle est devenue la référence internationale lorsque la mesure du taux de lymphocytes CD4 est disponible en routine. En 2000, l'OMS a proposé une autre classification selon 4 groupes, n'intégrant pas le taux de lymphocytes CD4, est devenue la plus utilisée, notamment dans les pays à faible ressource.

Classification 1993 du CDC (Centers for disease Control) d'Atlanta (USA)

❖ Classification selon le taux de CD4

Tableau I.4. Classification selon le taux de CD4.

Nombre de CD4	A : Asymptomatique ou primo-infection ou poly adénopathies	B : Symptomatique, sans critères A ou C	C: SIDA
>500/mm ³ : > 29%	A1	B1	C1
200 à 499/ mm ³ : 14-28%	A2	B2	C2
<200 /mm ³ : < 14%	A3	B3	C3

❖ Définition des catégories cliniques

Tableau I.5. Classification des catégories cliniques selon CDC.

<p>Catégorie A : Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infection VIH asymptomatique. • Lymphadénopathie persistante généralisée. • Primo infection VIH symptomatique.
<p>Catégorie B : Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiomatose bacillaire. • Candidose oropharyngée. • Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement. • Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ. • Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois. • Leucoplasie chevelue de la langue. • Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome. • Purpura thrombo-cytopénique idiopathique. • Listériose. • Neuropathie périphérique.
<p>Catégorie C Cette catégorie correspond à la définition de SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire • Candidose de l'œsophage • Cancer invasif du col • Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire. • Cryptococcose extrapulmonaire. • Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois. • Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions). • Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire. • Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois). • Sarcome de Kaposi. • Lymphome de Burkitt. • Lymphome immunoblastique. • Lymphome cérébrale primaire. • Infection à Mycobacterium tuberculosis, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire). • Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire. • Pneumonie à Pneumocystis carinii. • Pneumopathie bactérienne récurrente. • Leuco-encéphalite multifocale progressive. • Septicémie à salmonelle non typhi récurrente. • Syndrome cachectique dû au VIH. • Toxoplasmose cérébrale.

❖ Classification OMS de l'infection à VIH (révision 2007)

Tableau I.6. Répartition selon la classification de l'OMS.

<p>Stade clinique 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Patient asymptomatique. ➤ Adénopathies persistantes généralisées. ➤ Degré d'activité 1 : activité normale.
<p>Stade clinique 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Perte de poids < 10 % du poids corporel. ➤ Zona (au cours des 5 dernières années). ➤ Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire). ➤ Infections récidivantes des voies aériennes supérieures. ➤ Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.
<p>Stade clinique 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel. ➤ Diarrhée inexplicée > 1 mois. ➤ Fièvre prolongée > 1 mois. ➤ Candidose buccale. ➤ Leucoplasie orale chevelue. ➤ Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente. ➤ Infection bactérienne sévère. ➤ Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps.
<p>Stade clinique 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Syndrome cachectisant du au VIH. ➤ Pneumocystose. ➤ Toxoplasmose cérébrale. ➤ Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois. ➤ Cryptococcose extra-pulmonaire. ➤ Cytomégalovirus. ➤ Herpès-virose cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale. ➤ Leucoencéphalite multifocale progressive. ➤ Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose). ➤ Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire. ➤ Mycobactériose atypique disséminée. ➤ Septicémie à salmonelle mineure. ➤ Tuberculose extra pulmonaire. ➤ Lymphome malin. ➤ Sarcome de Kaposi. ➤ Encéphalopathie à VIH. ➤ Degré d'activité 4 : patient alité plus de 50 % du temps.

I.6. Diagnostic

Les marqueurs biologiques recherchés en pratique courante à partir d'un prélèvement sanguin sont

- Les anticorps anti-VIH (Ac anti-VIH), recherchés par des techniques sérologiques de dépistage et de confirmation ;
- L'antigène p24 (Ag p24), recherché par des techniques immuno-enzymatiques (ELISA) ;
- L'ARN du VIH-1(ARN-VIH), recherché par des techniques de biologie moléculaire.

L'évolution naturelle des marqueurs sérologiques au cours de l'infection VIH est triphasique : la primo-infection, la phase latente et le stade sida.

- **La primo-infection** : après exposition au virus, la primo-infection s'accompagne d'un pic de réplication virale avec des titres élevés de virus plasmatique, d'une diminution de nombre de lymphocytes CD4+ et d'une augmentation du nombre de lymphocytes CD8+. Cette virémie ne dure que trois à quatre semaines et disparaît lorsque les anticorps apparaissent, généralement à partir de la troisième semaine. L'apparition des anticorps constitue la phase de séroconversion.
- **La phase latente** : la phase de séroconversion est suivie par une phase de latence clinique asymptomatique (dix ans environ en l'absence de traitement) pendant laquelle la réplication virale et le nombre de lymphocytes CD4+ semblent être stables. Les patients, à ce stade, ont un taux d'anticorps persistant et élevé.
- **Le stade sida** : à ce stade, on observe une augmentation de la charge virale suivie d'une chute du nombre de lymphocytes CD4 [44].

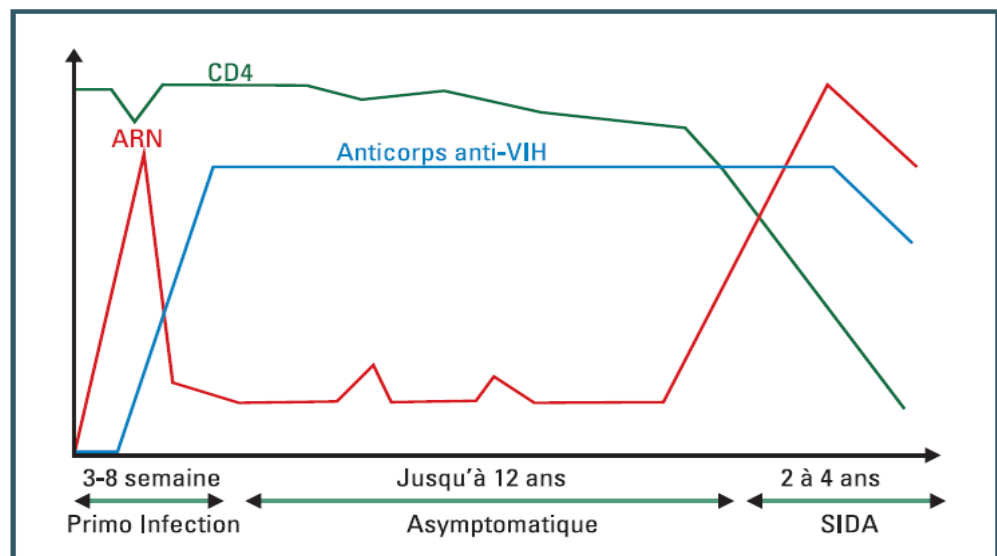


Figure I-8. Evolution des marqueurs biologiques de l'infection à VIH [44].

I.6.1. Diagnostic Indirect (sérologique)

En biologie médicale, le diagnostic de l'infection à VIH est surtout sérologique chez l'enfant (de plus de 18 mois) et chez l'adulte. Il est basé sur la détection d'anticorps synthétisés par l'organisme contre les antigènes ou protéines de structure du VIH.

Le diagnostic sérologique de l'infection à VIH repose sur un algorithme à tests multiples destiné à détecter les anticorps anti-VIH.

Les tests de dépistage habituellement utilisés font appel aux réactions immunoenzymatiques (ELISA ou EIA) et/ou aux tests simples / rapides [44].

Test de dépistage

Le dépistage des anticorps anti-VIH s'effectue le plus souvent par des tests immunoenzymatiques utilisant une phase solide fixant les antigènes VIH ou par des tests simples / rapides utilisant comme antigènes des lysats viraux ou des protéines recombinantes ou synthétiques

A. Tests immuno-enzymatiques (EIA)

- **Tests ELISA de détection des anticorps**

Les tests ELISA peuvent utiliser différents supports (polystyrène, microparticules, immunofiltres) et différentes technologies (microplaques, automates, test unitaire). La quasi-totalité des réactifs disponibles pour ces tests sont capables de détecter des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2.

Deux types de tests ELISA (ou Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) sont utilisés pour le dépistage.

Le test ELISA « sandwich » : ces tests sont très sensibles, et leur spécificité est excellente. Ils sont les plus utilisés dans le cadre du dépistage des dons du sang. En plus des anticorps anti-VIH présents chez le patient, ce test peut détecter l'antigène p24, cela est particulièrement intéressant lors des premiers jours de la primo-infection, quand seule cette fraction antigène p24 peut être détectée par les tests sérologiques.

Les tests ELISA "indirects" : ces tests sont peu sensibles aux variations antigéniques du VIH mais ils sont peu sensibles lors de la primo-infection et leur spécificité est médiocre. La détection des anticorps anti- VIH-1 est le plus souvent possible dans un délai compris entre le 20ème et le 45ème jour après la contamination. Les séroconversions interviendraient dans 95 % des cas moins de 190 jours après l'exposition.

B. Tests simples / rapides

On en distingue deux types :

- **Les tests dits par « immunochromatographie »** : le test se réalise en une dizaine de minutes en général et se fait de façon unitaire. Ils sont très simples d'emploi d'où leur large diffusion dans les pays en développement.
- **Les tests rapides par agglutination** : des antigènes viraux sont déposés sur des microparticules fournies par la trousse. Mis en présence d'un sérum contenant des anticorps anti-VIH, les microparticules s'agglutinent en donnant une réaction visible à l'œil nu.

Ces tests sont recommandés par l'OMS dans les situations où les caractéristiques opérationnelles les rendent plus appropriés que les tests ELISA. Ils ont une sensibilité légèrement inférieure au meilleur test ELISA et sont interprétés après lecture à l'œil nu. Ils se prêtent aux situations d'urgence mais ne peuvent pas être utilisés seuls pour le diagnostic d'infection à VIH.

Test de confirmation

Le test de confirmation a pour but de confirmer la présence d'anticorps anti-VIH chez le patient. Il sera réalisé en cas de positivité ou de discordance des résultats du test de dépistage.

L'analyse de confirmation par Western Blot ou Immuno Blot doit être réalisée à l'initiative du biologiste sur le même prélèvement. La présence des anticorps anti-VIH 1 et 2 chez un individu ne sera validée qu'après avoir effectué un test de dépistage (test ELISA) sur un second prélèvement (Arrêté du 23 avril 2003).

Leur sensibilité est inférieure à celle des tests de dépistage des anticorps lors des séroconversions, ainsi une séroconversion très récente décelée en ELISA pourrait ne donner aucun signal en test de confirmation. Les tests commercialisés sont pour la plupart dédiés à la confirmation d'une séropositivité VIH-1 [45].

Tableau I.7. Critères d'interprétation du WB selon l'OMS[44].

Interprétation	Profil
Négatif	Absence de bandes
Positif	2 ENV +/- GAG +/- POL
Indéterminé	1 ENV +/- GAG +/- POL
	GAG + POL
	POL
	GAG

***Env** : enveloppe, **GAG** : groupe d'antigènes, **POL** : polymérase

Description de technique

- **Le Western-Blot (WB)**

C'est une méthode de référence, mais son interprétation peut être délicate. Les protéines d'un lysat viral VIH-1 ou VIH-2 sont séparées par électrophorèse sur gel de polyacrylamide, puis transférées électrophorétiquement sur une membrane (de nitrocellulose, par exemple). Sur la bandelette de WB, différentes protéines constitutives des virus seront reconnues par des anticorps spécifiques anti-VIH-1 ou VIH-2. En cas d'infection à VIH, le WB sera le plus souvent pleinement réactif et donnera peu d'informations complémentaires. Inversement, en cas de "non infection", des réactivités non spécifiques sont fréquentes et d'interprétation difficile.

- **Les immunoblots (IB)**

Ces tests utilisent des protéines de synthèse. Ils disposent différentes protéines recombinantes ou peptides de synthèse sur bandelette ou sur support plastique. Ces tests ne sont qu'une présentation sur un format différent des antigènes utilisés lors des examens de dépistage et ils n'apportent ainsi aucune information complémentaire [44].

- **Interprétation et définition**

Les premiers anticorps qui apparaissent lors de la réaction immunitaire anti-VIH-1 sont l'anti-gp41 et l'anti-p24, puis apparaissent l'anti-p68 et l'anti-p34. Lorsque la primo-infection est traitée très précocement, l'apparition des anticorps en WB ou IB peut être retardée ou incomplète. On parle de positivité certaine, probable, de négativité ou de test indéterminé [44].

- **Positivité certaine**

En cas de réactivité simultanée vis-à-vis de deux anticorps anti-env (gp160 et gp120) et d'un anticorps antigag ou d'un anticorps anti-pol. Un second prélèvement est toutefois demandé et contrôlé pour s'assurer qu'il n'y ait pas eu d'erreur de prélèvement ou de contamination du premier échantillon.

- **Positivité probable**

*En cas de réactivité vis-à-vis des anticorps anti-p24 et des anticorps anti-gp160, un nouveau prélèvement, demandé 1 à 2 semaines plus tard, est contrôlé par Western-Blot. Si une évolution du profil du Western-Blot VIH-1 est observée, il s'agit d'une séroconversion VIH-1. Si aucune évolution n'est observée et que le Western-Blot VIH-2 est négatif, il peut s'agir soit d'un faux positif, soit d'un VIH-1 groupe O (profil rare).

Si aucune évolution n'est observée et que le Western-Blot VIH-2 est positif, il s'agit d'une séropositivité VIH-2.

*En cas de réactivité vis-à-vis uniquement d'anticorps anti-env (anti-gp160 et anti-gp120), un nouveau prélèvement de contrôle est effectué 1 à 2 semaines plus tard. Si le résultat est négatif, il s'agit, soit d'une erreur d'identification du premier ou du second prélèvement, soit d'une contamination du premier. Si une évolution du profil du Western-Blot VIH-1 est observée, il s'agit d'une séroconversion VIH-1. Si aucune évolution du profil du Western-Blot VIH-1 n'est observée et que le Western-Blot VIH-2 est positif, la séropositivité est de type VIH-2. Si aucune évolution du profil du Western-Blot VIH-1 n'est observée et que le Western-Blot VIH-2 est négatif, un contrôle est demandé à 1 mois.

- **Négativité**

En absence de réactivité vis-à-vis d'anticorps ou en présence d'un seul anticorps anti-p18. Il est à noter que l'absence de réactivité sur le Western-Blot associée à un dépistage positif répétable doit évoquer une séroconversion ; il est alors nécessaire d'effectuer un contrôle une semaine plus tard.

- **Profil indéterminé**

La présence d'anticorps anti-gp160 isolés ou d'anticorps anti-p24 isolés (+/- anti-p55) ou d'anticorps anti-p34 isolés (+/- anti-p24) constituent des profils indéterminés. Il peut s'agir d'une séropositivité VIH-2 surtout si les deux techniques de dépistage sont positives. Un contrôle doit être effectué sur un nouveau prélèvement 1 à 2 semaines plus tard. Si aucune évolution n'est observée sur le profil du Western-Blot VIH-1 et que le Western-Blot VIH-2 est négatif, on est en présence soit d'une fausse réaction positive soit d'un variant VIH-1 (exceptionnel). Pour tout profil indéterminé, il est nécessaire d'effectuer des contrôles à 1, 3 et 6 mois pour conclure à une réactivité non spécifique probable.

I.6.2. Diagnostic direct

Test de détection de l'Ag P24

La technique ELISA permet la détection et la quantification de l'antigène p24 (protéine de la capsid virale) sérique. Elle donne en fait un reflet très indirect de la quantité de virus présent dans le sérum, car elle traduit principalement la quantité d'antigène libre et dans une moindre part, d'antigène associé au virus.

Le défaut de sensibilité de l'antigénémie p24 est en partie dû à l'association de cet antigène avec les anticorps correspondants. Tout dépistage d'antigène p24, notamment en absence d'anticorps anti-VIH lors d'une suspicion de primo infection, doit absolument être confirmé par un test de neutralisation.

Détectable dans le sérum ou dans le plasma entre le 12^{ème} et le 26^{ème} jour après l'exposition (en moyenne 15^{ème} jour), l'antigène p24 est mis en évidence plus tard que l'ARNVIH plasmatique (4 à 9 jours plus tard).

Il s'agit d'un marqueur transitoire, qui réalise un pic d'une durée moyenne d'une dizaine de jours entre le 20^{ème} et le 30^{ème} jour après la contamination.

Ensuite, la détection de l'antigène p24 est possible pendant les phases de réplication virale intense.

Technique de biologie moléculaire

- **Quantification de l'ARN viral plasmatique ou Charge virale**

La quantification de l'ARN génomique plasmatique du VIH-1 définit la charge virale plasmatique. Elle est devenue un outil indispensable à la prise en charge des patients infectés par le VIH-1. La concentration plasmatique de l'ARN viral est le reflet de l'état d'équilibre entre la réplication virale dont le site majeur est le tissu lymphoïde et l'élimination du virus impliquant les moyens de défense de l'organisme.

La détermination quantitative de l'ARN VIH-1 plasmatique utilise une technique de biologie moléculaire, la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Les résultats sont exprimés en nombre de copies d'ARN du VIH-1 par millilitre de plasma (cp/ml) ou en logarithme du nombre de copies par millilitre.

L'ARN-VIH plasmatique est le marqueur le plus précoce lors de la primo-infection. Il est détectable 8 à 17 jours (en moyenne 10 jours) après l'exposition. La charge virale est variable et peut atteindre des valeurs élevées jusqu'à 10 millions de copies par millilitre de plasma. Il atteint un pic entre le 20^{ème} et le 30^{ème} jour, puis décroît. Il se stabilise en moyenne entre le quatrième et le sixième mois et la virémie reste détectable tout au long de la maladie en l'absence de traitement antirétroviral.

- **Détection de l'ADN proviral par PCR :**

Basée sur une technologie imposant de l'expérience en biologie moléculaire, la recherche de l'ADN proviral du VIH-1 ou du VIH-2 est réservée à des laboratoires spécialisés.

Isolement de virus par culture

Cette technique peut être utilisée dans des circonstances particulières comme le diagnostic de l'infection chez le nouveau-né ou la mise en évidence de souches variantes. Cette technique est réservée aux laboratoires spécialisés.

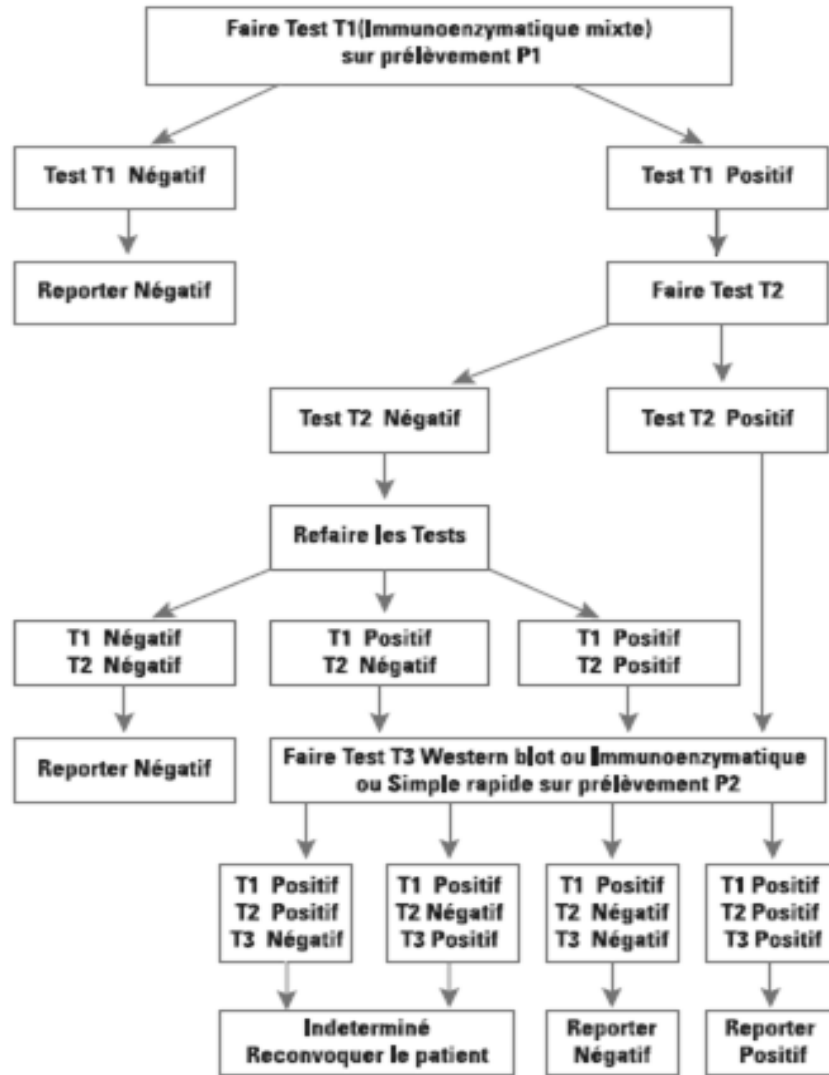


Figure I-9. Diagnostic de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois.

Chapitre II: LES INFECTIONS
OPPORTUNISTES RÉVÉLATRICES
DE L'INFECTION À VIH

II.1. Définition

Une infection opportuniste est une infection due à des germes habituellement peu agressifs mais dont la pathogénicité est amplifiée par le terrain immunitaire déficient du malade, sa sensibilité aux infections [45, 46,47].

L'infection par le VIH est caractérisée dès le début de l'infection par une multiplication massive et constante du virus. Ceci entraîne une destruction régulière de cellules lymphocytes CD4 qui nous protègent des agents infectieux extérieurs [45, 46,47]. Leur destruction par le VIH est régulière et aboutit donc à une réduction de la capacité à se défendre ; c'est ce que l'on appelle l'immunodépression. Il est possible, grâce à une simple prise de sang, d'évaluer le niveau d'immunité en comptant le nombre de ces cellules que l'on appelle CD4 par mm³ de sang [45, 46,47].

Le Sida est caractérisé par la survenue, chez un patient infecté par le VIH, d'infections ou de tumeurs liées à l'immunodépression. La plupart de ces infections et tumeurs dites opportunistes surviennent lorsque le nombre de CD4/mm³ de plasma est inférieur à 200/mm³, ce qui prend en moyenne 10 ans après le début de l'infection par le VIH, lorsque le patient n'est pas traité pour cette infection [45, 46,47].

Les infections opportunistes sont le plus souvent causées par des agents infectieux (virus, bactéries, parasites, champignons) présents dans l'organisme depuis longtemps et parfaitement contrôlés par un système immunitaire normal. Ces agents infectieux sont réactivés à l'occasion de l'immunodépression induite par le VIH en profitant de la faiblesse des défenses immunitaires pour déclencher une infection aiguë qui peut être sévère.

Certaines tumeurs sont également classées opportunistes et sont souvent liées à des virus qui peuvent entraîner des cancers : ce sont les virus oncogènes [45 ,46].

Il est important de reconnaître que la relation entre les IO et l'infection à VIH est bidirectionnelle [48,49] :

- L'infection à VIH, cause l'immunosuppression qui permet aux pathogènes opportunistes de provoquer des maladies chez les personnes infectées par le VIH.
- Les IO, peuvent affecter négativement l'histoire naturelle de l'infection à VIH :
- Pourrait accélérer la progression du VIH et augmenter la transmission du VIH ;
- Tandis, que la chimio-prophylaxie et la vaccination empêchent directement la morbidité et la mortalité pathogènes spécifiques.

Tableau II.1. Affections opportunistes selon le taux de CD4 [50].

CD4 < 100/mm ³	CD4 entre 100 et 200/mm ³	CD4 entre 200 et 500/mm ³
<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose • Maladie de Kaposi • Lymphomes malins non hodgkiniens • Candidose œsophagienne • Pneumocystose • Toxoplasmose cérébrale • Infections à cytomégalovirus (rétinite, atteintes digestives/ neurologiques/ pulmonaires) • Cryptococcose neuroméningée • Infections à mycobactéries atypiques • Leucoencéphalopathie multi focale progressive à JC virus (LEMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose • Maladie de Kaposi • Lymphomes malins non hodgkiniens • Candidose œsophagienne • Pneumocystose 	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose • Maladie de Kaposi • Lymphomes malins non hodgkiniens

II.2. Les pathologies respiratoires

Fréquentes et graves, les atteintes respiratoires ont toujours occupé une place importante dans l'évolution spontanée de la maladie causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), puisqu'elles surviennent chez plus de 80 % des malades atteints de syndrome de l'immunodéficience acquise (sida), mais sont également fréquentes, sous forme latente ou patente, à des stades antérieurs

À l'ère de la trithérapie, elles occupent toujours une place importante dont témoignent leurs incidences dans les bases de données ou leurs fréquences dans les études autopsiques [52].

Tableau II.2. Manifestations respiratoires selon le taux de CD4 [52].

Taux de CD4	Manifestations respiratoires
Quel que soit le taux de CD4	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie à Pneumocoque - Tuberculose - Bronchite aiguë et infections des voies aériennes supérieures - Cancers bronchiques primitifs - BPCO - LNH - Pneumopathie interstitielle lymphoïde - HTAP
CD4 inférieurs à 200/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumocystose - Pneumonie à Haemophilus influenzae et staphylococcus aureus - Maladie de kaposi - Cryptococcose disséminée
CD4 inférieurs à 100/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie à P. aeruginosa, Klebsiella pneumoniae et Nocardia - Toxoplasmose pulmonaire
CD4 inférieurs à 50/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Infection disséminée à mycobactéries non tuberculeuses - Pneumonie à CMV - Infection fongique disséminée : histoplasmosse, aspergillose et coccidioïdomycose - Infection à Rhodococcus equi - Cryptosporidiose pulmonaire

II.2.1. Les infections fongiques

Les infections fongiques sont les plus fréquentes des infections opportunistes (IO) au cours de l'infection par le VIH même si leur incidence a beaucoup diminué depuis l'instauration des traitements antirétroviraux hautement actifs (cART). Elles représentaient malgré tout 37 % des IO. Elles s'observent le plus souvent chez des patients naïfs de traitement, en échec thérapeutique ou non observants et sont un bon marqueur de la sévérité du déficit immunitaire [61].

A. Pneumocystose pulmonaire

Dans le contexte de l'augmentation continue des cas de sida dans le monde et en l'absence de politiques de dépistage efficaces, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (ou pneumocystose) reste l'une des principales causes de morbidité et mortalité des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), particulièrement dans les pays riches. Il s'agit de la pathologie inaugurale la plus fréquente en France chez des patients qui trop souvent ignorent leur séropositivité pour le VIH et la seconde cause de mortalité par maladie opportuniste après la tuberculose [55]. La mise en place d'un dépistage large de l'infection par le VIH et un traitement antirétroviral (ARV) précoce devraient permettre la diminution des cas de pneumocystose [54].

Physiopathologie

Il y a dix ans, l'étude de l'ARN ribosomal et de l'ADN mitochondrial de *Pneumocystis* a permis de le reclasser parmi les champignons et la forme de *Pneumocystis* infectant l'homme a été renommée *P. jirovecii* (*Pneumocystis carinii* f. sp. *Hominis*) [56,57]. *P. jirovecii* est un champignon atypique ubiquitaire dont le réservoir ne semble pas être tellurique, contrairement à la majorité des champignons. Le caractère cosmopolite de *P. jirovecii* se traduit par l'incidence supposée élevée du portage asymptomatique suggéré dans plusieurs études grâce aux techniques de PCR et par une forte séroprévalence comparable dans toutes les régions du monde [58—61].

La transmission se fait par voie aérienne et la transmission entre deux espèces semble impossible [62,63]. Le réservoir de *P. jirovecii* est donc probablement humain.

Il est désormais assez bien établi que chaque épisode de pneumocystose correspondrait à une nouvelle infection, et non à une réactivation [58,62,64—65].

Épidémiologie

Au début de l'épidémie de sida, en Europe et aux États-Unis, la pneumonie à *P. jirovecii* était inaugurale chez 70 à 80 % des patients et permettait en général de diagnostiquer l'infection à VIH. À la même période, en Afrique, la prévalence chez les sujets infectés par le VIH variait de 0 à 75 % [66,67]. Plus récemment, dans une étude française réalisée au Viêt Nam et en Afrique, la fréquence de la pneumocystose était de 47 % et 3 % respectivement [68].

L'incidence réelle de la pneumocystose dans ces pays reste difficile à évaluer, certainement sous-évaluée en raison de l'insuffisance du recueil des données et des moyens diagnostiques et de la survenue précoce de la tuberculose responsable d'une mortalité élevée au cours de l'infection par le VIH, en Afrique en particulier [69].

Présentation clinique

Les signes cliniques de pneumocystose sont peu spécifiques et témoignent de l'existence d'une pneumopathie. L'installation progressive d'une toux avec dyspnée et fièvre modérée est très évocatrice mais certains signes peuvent être absents. L'examen clinique est normal chez 50 % des patients, la présence de crépitations à l'auscultation est l'anomalie retrouvée le plus fréquemment mais celle-ci est souvent normale. D'autres symptômes respiratoires sont décrits plus rarement : douleur thoracique, expectorations, hémoptysie, polypnée.

La survenue d'un pneumothorax durant l'évolution de la pneumocystose est possible et doit être évoqué devant une douleur thoracique ou l'aggravation brutale de la dyspnée [78]. L'installation progressive de la symptomatologie respiratoire conduit très souvent à faire le diagnostic au stade d'insuffisance respiratoire.

Biologie

Peu de paramètres biologiques sont perturbés. L'hypoxémie et un taux élevé de LDH sont les deux anomalies les plus fréquentes ; ce sont des facteurs de mauvais pronostic. Une thrombopénie, une anémie peuvent exister, mais sont plutôt à rapporter à l'infection VIH ou à des pathologies opportunistes associées.

Imagerie

La présentation radiologique classique est celle d'une pneumopathie infiltrante diffuse bilatérale. Sur le cliché radiographique standard, on retrouve un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral et diffus parfois discret, ou des opacités alvéolaires de même topographie, il peut être normal [71].

La tomodensitométrie est l'examen de choix. Elle montre le plus souvent, des images en verre dépoli très évocatrices, diffuses, parfois à prédominance péri-hilaire, et parfois des épaississements des septa interlobulaires réalisant un aspect de crazy-paving.

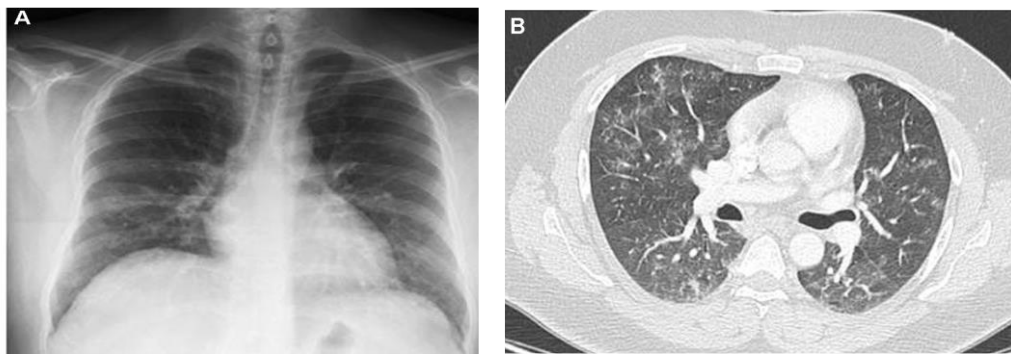


Figure II-1. Pneumocystose inaugurale :A. Radiographie thoracique B. Coupe tomodensitométrique[52].

Diagnostic

Le diagnostic morphologique reposait historiquement sur l'utilisation de colorations, essentiellement Gomori-Grocott ou Giemsa, plus rarement bleu de toluidine ou Musto, qui permettaient l'identification des kystes ou trophozoïtes de *P. jirovecii* sur des prélèvements biopsiques, puis dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire dès le milieu des années 1970. Les techniques d'immunofluorescence plus sensibles ont ensuite été développées à partir de 1985 à 1986 avec une sensibilité de 60 à 95 % sur les expectorations induites [72].

Des techniques de réaction en chaîne par polymérase (PCR) ont été développées afin d'améliorer la sensibilité des prélèvements respiratoires non invasifs.

Le dosage sérique du Béta-(1-3) -D-glucane, composant la paroi de nombreux champignons dont *Pneumocystis*, semble également intéressant pour le diagnostic non invasif de cette infection, avec une valeur prédictive négative de plus de 98 %. [73,74].

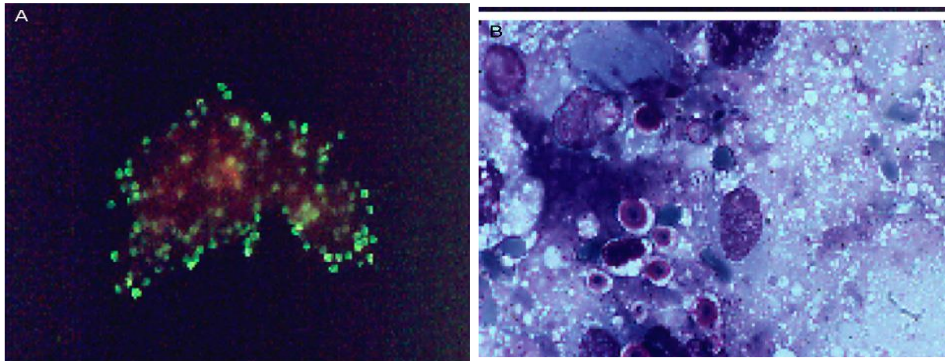


Figure II-2. A. Kystes *Pneumocystis jirovecii* dans le LBA (immunofluorescence). B. Coloration de Giemsa [52].

B. Cryptococcose

La cryptococcose est causée par *Cryptococcus*, une levure basidiomycète encapsulée. Les deux espèces de *Cryptococcus* les plus pathogènes pour l'homme sont : *C. neoformans* divisé en deux variétés : *C. neoformans* var. *grubii* (sérotipe A), *C. neoformans* var. *Neoformans* correspondant au sérotipe D, et *C. gattii* correspondant aux sérotypes B et C. Les sérotypes A et D sont cosmopolites, retrouvés dans le sol et les déjections d'oiseaux (notamment les pigeons). Les sérotypes B et C sont présents en zone tropicale et subtropicale et sont exceptionnellement responsables d'infection en zones tempérées en dehors de l'émergence de *C. gattii* en Colombie britannique et dans le Nord-Ouest des États-Unis (Oregon, Washington). Le sérotipe B est associé aux eucalyptus et le sérotipe C associé aux amandiers. Le sérotipe A est responsable dans la majorité des cas de cryptococcose du sujet infecté par le VIH, sauf en Europe où le sérotipe D est également isolé.

La porte d'entrée est très probablement pulmonaire par inhalation de la levure contenue dans des poussières. Le principal facteur de virulence de *C. neoformans* est la capsule polysaccharidique.

Manifestations cliniques

La cryptococcose pulmonaire des patients infectés par le VIH est souvent symptomatique contrairement aux autres patients immunodéprimés. Les principales manifestations sont la fièvre et la toux, l'amaigrissement, la dyspnée, plus rarement des douleurs thoraciques ou une hémoptysie. La durée des symptômes varie de quelques jours à plusieurs semaines. La cryptococcose pulmonaire peut être associée à une autre IO (notamment une PCP) jusqu'à 30 % des cas. Des cryptococcoses pleurales et/ou des

pneumothorax ont également été décrits, ainsi que des formes asymptomatiques avec un nodule pulmonaire isolé.

Présentation radiologique

La présentation radiologique dépend du statut immunitaire de l'hôte, la cryptococcose pulmonaire étant généralement diagnostiquée pour des patients très immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$). Les atteintes cavitaires, les pleurésies, les lésions interstitielles, les adénopathies médiastinales, hilaires sont les plus fréquentes. Une ponction biopsie scannographique transthoracique peut être très utile au diagnostic.

Diagnostic biologique

- **Examen direct** : l'examen au microscope permet un diagnostic rapide. L'examen à l'encre de Chine du culot de centrifugation du liquide céphalorachidien (LCR) permet de faire le diagnostic de cryptococcose méningée chez plus de 90 % des patients atteints par le VIH en montrant la levure entourée d'un halo clair (capsule).
- **Culture** : l'isolement de *C. neoformans* en culture (hémoculture, LBA, LCR, urines, peau) est toujours signe d'infection. La culture peut se positiver en deux à sept jours mais elle doit être conservée au mieux quatre semaines.
- **Antigène capsulaire** : la recherche de l'antigène capsulaire doit se faire dans le sérum et le LCR. Elle est inutile dans les urines et n'est pas validée pour le LBA.

C. Histoplasmosse

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* est un champignon dimorphique qui se trouve dans les sols humides enrichis par des déjections d'oiseaux (pigeons, étourneaux) ou de chauve-souris. Le champignon peut être transporté par le vent sur plusieurs kilomètres. *H. capsulatum* variété *capsulatum* est la forme pathogène la plus fréquente et c'est celle qui est cosmopolite bien qu'endémique.

L'épidémie d'infection par le VIH a entraîné une augmentation des cas d'histoplasmosse disséminée, avec une incidence variant de 1 à 25 % dans les zones d'endémie aux États-Unis avant l'ère des antirétroviraux actifs [75,76].

L'infection se manifeste lors de l'apparition d'un déficit immunitaire, le plus souvent chez des patients ayant moins de 50 $CD4/mm^3$ [77]. Chez le patient infecté par le VIH, l'évolution est mortelle dans quasiment 100 % des cas en l'absence de traitement approprié [78].

Manifestations cliniques

Chez le patient infecté par le VIH, l'histoplasmosse est une maladie disséminée dans environ 95 % des cas et classante du sida. Une atteinte pulmonaire limitée peut survenir chez des patients peu immunodéprimés (plus de 300 CD4/mm³). Une altération de l'état général sur un à trois mois associant fièvre, asthénie et perte de poids est caractéristique mais une évolution très rapidement fatale est possible. Une atteinte respiratoire est présente chez 50 % des patients avec comme signes fonctionnels de la toux et de la dyspnée. Les autres manifestations fréquentes sont des lésions cutanées dans 10 à 40 % des cas (polymorphes, avec fréquemment érosions et ulcérations buccales), une hépatomégalie, une splénomégalie et/ou des adénomégalies dans 25 % des cas, un syndrome septique, une atteinte méningée, une atteinte digestive (principalement au niveau de la grêle et du côlon droit) dans 10 à 20 % des cas.

Présentation radiologique

Sur la radiographie de thorax, la présentation la plus fréquente est une miliaire mais les présentations peuvent être très diverses (syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire, ou macronodules, infiltrat localisé, caverne, épanchement pleural, adénopathies médiastinales). Les symptômes ainsi que le syndrome interstitiel sont aspécifiques chez un patient immunodéprimé et la documentation microbiologique par lavage bronchoalvéolaire s'impose car la co-infection par *P. jirovecii* est fréquente (25 % des cas).

Diagnostic

- **Biologique** : une anémie est retrouvée chez 50 % des patients, une leuconéutropénie chez 33 % et une thrombopénie moins fréquemment. L'hypoxémie, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatocellulaire, une CIVD, une hypoalbuminémie, un taux de LDH supérieur à 2N sont des signes de gravité.
- **Examen direct** : c'est le moyen le plus rapide de faire le diagnostic mais la sensibilité de cet examen est variable : de 50 à 70 % au myélogramme à 25 % sur d'autres sites. Un frottis de LBA ou médullaire coloré au MGG permet de mettre en évidence de petites levures ovalaires. Les levures sont visualisées par le PAS ou par la coloration argentique (Grocott-Gomori).
- **Culture** : les cultures doivent être manipulées en laboratoire de confinement P3. La culture du LBA peut être positive si le patient a des symptômes respiratoires même avec une radiographie de thorax normale. L'isolement d'*H. capsulatum* en culture peut prendre jusqu'à six semaines. La myéloculture est la procédure la plus sensible.
- **Sérologie** : si la sérologie est le plus souvent négative chez le patient infecté par le VIH, avec au maximum 40 % de positivité selon les antigènes utilisés dans une étude récente [79].

- **Antigène H. capsulatum** : la détection de l'antigène dans les urines ou le sang est la technique la plus sensible (proche de 100 %) et très spécifique (98 %) mais ce test n'est disponible que dans le centre de référence aux États-Unis.

D. Coccidioïdomycose

Coccidioides immitis ou *posadasii* sont des champignons dimorphiques. Ils sont présents dans le sol des régions semi-arides ou désertiques à plantes cactées du continent américain. Ses spores sont disséminées par le vent, particulièrement à la fin de l'été et en automne. Le diagnostic peut être difficile car la maladie peut être une réactivation ou survenir après un voyage court en zone d'endémie [80].

L'immunité cellulaire est déterminante dans le contrôle de la maladie. L'infection survient le plus souvent chez le patient infecté par le VIH ayant moins de 150 CD4/mm³. Les facteurs de survenue de l'infection après exposition au champignon sont l'origine ethnique noire, la candidose oro-pharyngée et l'absence de cART [81].

Manifestations cliniques

C'est une infection sévère et souvent fatale. Près de 80 % des patients VIH+ ont une atteinte pulmonaire, les autres présentent une atteinte extrapulmonaire pouvant toucher tous les organes.

L'évolution est subaiguë sur quelques semaines à quelques mois. Les signes les plus fréquents sont une fatigue, une fièvre, un amaigrissement, des sueurs nocturnes, une douleur thoracique, une toux ou une dyspnée.

Présentation radiologique

La radiographie de thorax peut montrer un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire diffus, des infiltrats localisés, plus rarement des nodules, cavernes, adénopathies médiastinales ou épanchements pleuraux.

Diagnostic biologique

Il est réalisé par l'examen direct et la culture. La culture doit être effectuée en tube dans un laboratoire avec un niveau de confinement P3 en raison du risque de contamination du personnel. La sérologie est utile mais les faux négatifs sont nombreux chez les patients porteurs du VIH.

E. Paracoccidioïdomycose

Paracoccidioides brasiliensis est un champignon dimorphique endémique en Amérique du Sud et centrale. Elle est rare au cours de l'infection par le VIH. Le caractère opportuniste de la paracoccidioïdomycose est donc discuté en zone d'endémie. *P. brasiliensis* est inhalée sous forme de conidies, puis dissémine par voie lymphatico-

sanguine. Les manifestations cliniques peuvent suivre l'inhalation ou être le résultat d'une réactivation à la faveur de l'immunodépression. Chez les patients infectés par le VIH, l'infection survient à un taux de CD4 inférieur à 200/mm³.

Manifestations cliniques

Chez les patients infectés par le VIH, la paracoccidioïdomycose est disséminée dans 71 % des cas. Il y a une atteinte respiratoire avec syndrome interstitiel radiologique (74 %), des adénopathies cervicales (73 %), une atteinte cutanée sous la forme de papules ulcérées à centre potentiellement nécrotique (61 %), une hépatomégalie (43 %), une splénomégalie (29 %), des lésions buccales ulcérées ou granulomateuses (10—32 %), une atteinte ostéoarticulaire (18 %) [95,96]. La coexistence des lésions buccales et de l'atteinte disséminée est caractéristique du sujet immunodéprimé.

Présentation radiologique

Les lésions sont non spécifiques, avec essentiellement un syndrome interstitiel.

Diagnostic biologique

Il est fait par examen direct et mise en culture de prélèvements cutanéomuqueux ou de sécrétions bronchiques.

F. Blastomycose

Blastomyces dermatitidis est un champignon dimorphique tellurique dont la croissance est favorisée par l'acidité du sol, les moisissures et la présence de matières organiques. Sa distribution géographique est à peu près superposable à celle d'H. capsulatum. Le Canada est aussi une importante zone d'endémie de la maladie. La blastomycose est très rare chez les patients infectés par le VIH. B. dermatitidis est inhalé sous forme de conidies et reste d'abord localisé au poumon, puis survient une dissémination hématogène. L'immunité cellulaire est déterminante dans le contrôle de l'infection. La blastomycose survient chez les patients VIH ayant moins de 200 CD4/mm³.

Manifestations cliniques

La blastomycose est uniquement pulmonaire dans 50 % des cas avec des signes non spécifiques : toux, dyspnée, douleur thoracique, amaigrissement. Dans les autres cas, les formes sont disséminées avec une atteinte méningée ou des lésions cérébrales focales dans 40 % des cas.

Présentation radiologique

Des infiltrats localisés ou diffus, des nodules, cavités ou épanchements pleuraux sont possibles.

Diagnostic biologique

L'examen direct est très souvent positif. La culture du LBA, du LCR, du sang, de la peau a une sensibilité supérieure à 90 % et est généralement positive dans les sept jours. La sérologie est rarement contributive au cours de l'infection par le VIH.

G. Pénicilliose

Penicillium marneffeii est un champignon dimorphique. Il est endémique dans toute l'Asie du Sud-Est, le Sud de la Chine et l'Est de l'Inde. La fréquence de la pénicilliose a augmenté avec l'épidémie d'infection par le VIH. Elle est devenue la troisième infection opportuniste après la tuberculose et la cryptococcose dans certaines régions où elle atteint jusqu'à 15 à 20 % des patients infectés par le VIH [84]. La pathogénie est incertaine mais les patients atteints par *P. marneffeii* sont très immunodéprimés (moins de 50 CD4/mm³).

Manifestations cliniques

L'infection à *P. marneffeii* est disséminée et se manifeste le plus souvent par une fièvre, une anémie, un amaigrissement et des lésions cutanées. La manifestation cutanée la plus typique est une éruption généralisée de papules ombiliquées dont le centre peut être nécrotique. Une hépatomégalie et des adénopathies peuvent être rencontrées chez 50 % des patients.

Diagnostic radiologique

La radiographie pulmonaire est anormale dans 30 % des cas des formes disséminées : des lésions réticulonodulaires diffuses ou opacités alvéolaires systématisées sont les plus courantes.

Diagnostic biologique

Il peut être fait très rapidement par examen direct d'un myélogramme ou sur la biopsie cutanée. Le diagnostic est le plus souvent apporté par les cultures.

H. Aspergillose

L'évolution chez les patients VIH⁺ était fatale dans plus de 80 % des cas avant la prescription de cART et d'antifongiques puissants, l'aspergillose invasive survenait surtout chez les patients qui avaient des CD4 inférieurs à 50/mm³ et la médiane de survie était de deux à quatre mois malgré un traitement antifongique adapté [85]. *Aspergillus* sp. Est un champignon filamenteux qui se développe sur des matières organiques en décomposition. Il est présent dans l'air particulièrement s'il y a des travaux de terrassement.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques ont été décrites avant l'ère des trithérapies : 75 % des patients avaient une atteinte pulmonaire et 25 % une atteinte disséminée. Les symptômes les plus fréquents étaient la fièvre et la toux. L'atteinte respiratoire peut comporter une douleur thoracique, une dyspnée ou une hémoptysie. Chez le patient infecté par le VIH, les aspergilloses trachéobronchiques nécrosantes sont observées dans 10 à 30 % des cas [86]. Tous les organes peuvent être atteints, particulièrement le cœur, le système nerveux central et les sinus.

Diagnostic radiologique

Le scanner thoracique est indispensable pour pouvoir faire un diagnostic précoce. Il peut retrouver des lésions excavées des sommets ainsi que d'autres lésions peu spécifiques : nodules, épaississements pleuraux, infiltrats diffus.

Diagnostic biologique

La culture du LBA est un examen sensible et spécifique (bien corrélé avec les examens anatomopathologiques). La détection de l'antigène galactomannane dans le sérum ou le LBA.

I. Mucormycoses

Plusieurs cas de mucormycoses ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH, en particulier chez des toxicomanes intraveineux. Les localisations cérébrales ont un très mauvais pronostic. Les différents champignons rencontrés lors de ces infections sont : *Lichtheimia corymbifera*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Mucor* sp., *Rhizopus* sp.

J. Autres mycoses profondes rares

Des observations ont été rapportées de façon sporadique de mycoses invasives à *Alternaria alternata*, *Chrysosporium parvum* var. *parvum*, *Fusarium* sp., *Geotrichum candidum*, *Penicillium decumbens*, *Scedosporium apiospermum* ou *prolificans*.

II.2.2. Les infections parasitaires

A. Toxoplasmose pulmonaire

La toxoplasmose survient chez des patients très immunodéprimés (lymphocytes T CD4+ sanguins 100/mm³) L'atteinte pulmonaire, d'installation rapide, s'accompagne de fièvre et d'une augmentation considérable des LDH sériques, et se traduit préférentiellement par des opacités interstitielles avec renforcement nodulaire des bases. Lorsque ce diagnostic est évoqué, la recherche systématique d'autres localisations est habituellement positive, qu'il s'agisse de localisations cérébrales, digestives, hématologiques ou cardiaques.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Toxoplasma gondii* dans le LBA, par colorations usuelles, culture, immunofluorescence, et plus récemment polymérase chain reaction (PCR). Sous traitement par pyriméthamine-sulfadiazine administré précocement, l'évolution est favorable. Dans le cas contraire, le décès survient en quelques jours par insuffisance respiratoire aiguë, avec ou sans choc.

B. Parasitoses exotiques

Exceptionnellement, chez des sujets ayant vécu en zone d'endémie, ont été rapportées des anguilluloses malignes ou des localisations pleuropulmonaires de leishmaniose.

Des cryptosporidioses pulmonaires ont été également décrites chez des sujets très immunodéprimés. Leur expression clinique semble limitée à une symptomatologie bronchique riche et traînante.

II.2.3. Les infections virales

A. Cytomégalovirose

Le rôle pathogène pulmonaire du CMV est controversé. Le CMV est retrouvé avec une grande fréquence dans le LBA ou les biopsies pulmonaires, à l'examen direct ou en culture. Son incidence sur le pronostic est cependant faible, qu'il soit isolé ou associé à d'autres agents pathogènes. Il existe cependant de rares pneumopathies à CMV documentées. Elles surviennent à un stade d'immunodépression profonde (CD4 100/mm³), sont d'installation progressive ou rapide et se manifestent par une toux sèche, une dyspnée d'effort et une fébricule. La radiographie pulmonaire peut montrer un infiltrat interstitiel ou alvéolaire localisé ou diffus. [87, 88].

B. Autres viroses

De la même manière, d'autres virus ont été retrouvés dans le LBA des patients sans que leur rôle pathogène ne soit démontré : adénovirus, myxovirus, herpès simplex virus (HSV)-1, virus d'Epstein-Barr (EBV) et VIH lui-même.

II.2.4. Les mycobactérioses

A. Tuberculose pulmonaire et VIH

La tuberculose occupe une place originale dans l'infection à VIH, qui s'explique à la fois par l'épidémiologie de l'infection tuberculeuse et les conséquences de l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'éclosion d'une tuberculose dans un milieu donné tient à plusieurs facteurs : au niveau de circulation du bacille de Koch (BK) dans la population, la qualité de l'immunité cellulaire, à des facteurs environnementaux (qualité de vie, nutrition, etc).

Les personnes infectées par le VIH ont un risque plus élevé d'être contaminées par *M. tuberculosis* complex. Le risque d'évolution rapide vers une tuberculose active dans les suites immédiates du contage est également plus élevé [87]. La tuberculose favorise la réplication du VIH et sa progression [88]. Les pays en développement se trouvent confrontés aujourd'hui à une convergence entre les épidémies de la tuberculose maladie et du VIH/SIDA : une liaison plus souvent fatale.

Historique

Dès 1986, on a assisté à une recrudescence de la TB dans le monde. C'est aux États-Unis d'Amérique que l'augmentation du nombre de cas fut d'abord signalée (3% en 1986, 6% en 1990) et le rôle de l'infection à VIH/SIDA est apparu très vraisemblable dans cette résurgence. En Afrique Noire et en Asie du sud-est, l'importance de l'endémie tuberculeuse et la prévalence élevée de l'infection à VIH/SIDA ont rendu cette situation plus fréquente qu'ailleurs. Dès les premières études menées en Afrique centrale et de l'est, un taux de coïnfection tuberculose-VIH égal ou supérieur à 30% était noté [89].

Depuis 1994, un deuxième facteur de gravité s'est surajouté à l'infection à VIH : la résistance aux médicaments antituberculeux réalisant la tuberculose à germes multi-résistants et la tuberculose à germes ultrarésistants.

L'infection à VIH a donc entraîné une résurgence de la tuberculose dans le monde, en particulier en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est, continents où l'endémie tuberculeuse était encore importante dans les années quatre-vingt.

Définition

C'est l'hébergement par la même personne du bacille tuberculeux et du VIH, aboutissant à la modification de l'évolution naturelle de la tuberculose maladie et dans tous les cas classe la personne vivant avec le VIH quelque soit son taux de CD4 au stade du SIDA.

L'infection au VIH favorise l'apparition de la tuberculose évolutive tant chez les sujets récemment infectés par le bacille tuberculeux [91] que chez ceux qui ont une infection latente. [92]. Le VIH est le facteur connu le plus propice à la réactivation d'une infection tuberculeuse latente [93].

Le VIH accroît le taux de récurrence de la tuberculose, [94] du fait d'une réactivation endogène (véritable ...rechute) ou d'une réinfection exogène [95].

L'augmentation des cas de tuberculose parmi les personnes vivant avec le VIH/SIDA accroît le risque de transmission de la maladie aux autres membres de la communauté, qu'ils soient ou non infectés par le VIH.

Épidémiologie

• Épidémiologie dans le monde

En 2017, le nombre de nouveaux cas de TB-maladie dans le monde a été estimé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) autour de 10 millions, soit 133 cas/100 000 habitants [96]. L'incidence est particulièrement élevée dans certains pays du sud de l'Afrique (> 500 cas/100 000 habitants), en miroir de la prévalence du VIH. Toutefois, entre 2013 et 2017, l'incidence de la TB a régressé de 4 % par an en Afrique et de 5 % par an en Europe [97]. Sur l'ensemble des cas de TB, 9 % étaient infectés par le VIH, l'Afrique comptant 72 % des cas mondiaux de coïnfections TB-VIH. Grâce aux progrès enregistrés dans l'accès aux ARV, le nombre de décès de patients co-infectés TB-VIH dans le monde est passé de 534 000 en 2000 à 300 000 en 2017, soit une réduction de 44 %.

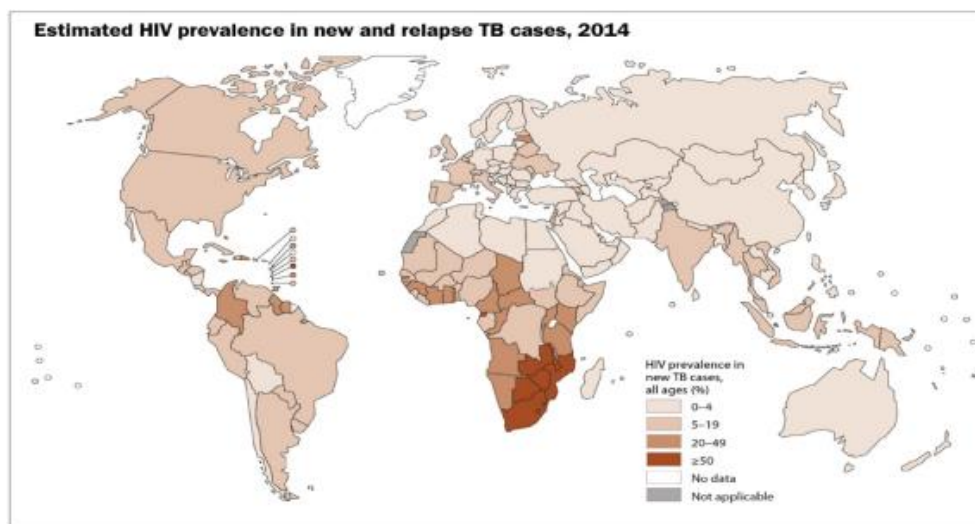


Figure II-3. Estimation de la prévalence de l'infection par le VIH parmi les nouveaux cas de tuberculose en 2014 (OMS 2015).

La tuberculose reste la principale cause de décès chez les personnes vivant avec le VIH étant ce qui représente environ un décès sur trois. Il est estimé que 49% des personnes vivant avec le VIH et la tuberculose ignorent qu'ils sont co-infectés et par conséquent ne reçoivent pas de soins nécessaires [98].

• Épidémiologie en Algérie

Dans le cadre de l'application du programme de Lutte antituberculeuse, les enquêtes de séroprévalence sont rares et faites de façon sporadique ne reflétant pas forcément l'évolution de la coïnfection dans les différentes régions du pays.

Les résultats d'une enquête de prévalence de l'infection VIH chez les malades tuberculeux réalisé par l'INSP en 2002, montrent une situation en hausse par rapport aux études antérieures avec une prévalence de 0.18% confortant ainsi une séro-surveillance malheureusement sentinelle dans certains centres de références [99].

Une étude sur la prévalence de la coïnfection tuberculose/VIH dans l'ouest algérien a été faite de janvier 2010 au décembre 2012 : 1053 cas de tuberculose ont été testés, 19 cas ont été déclarés positifs avec une séroprévalence globale de 1,8%. La prévalence de VIH estimées respectivement à 1,6%, 1,5%, et 2,98% au cours des années 2010, 2011 et 2012 [100]. En 2014, le taux de dépistage de la tuberculose chez les PVVIH a été de 82%, parmi les PVVIH, 135 patients (9.78%) ont présenté une tuberculose.

Physiopathologie

Le risque de développer une TB-maladie chez les PVVIH est 20 à 37 fois supérieur au risque chez les séronégatifs. L'infection VIH est aussi associée à une augmentation du risque de rechutes ou de réinfections, estimé à 19,7 cas/1 000 personnes-année chez les PVVIH contre 7,7 cas/1 000 personnes-année en l'absence d'infection VIH [101]. À l'inverse, la TB-maladie accélère la progression du VIH et augmente le risque d'autres infections opportunistes. L'hypersécrétion de cytokines (TNF, IL6, IL1) par les macrophages infectés par *M. tuberculosis* et l'activation des lymphocytes sur les lieux de l'infection entraînent une production accrue locale et systémique du VIH, avec une augmentation de la charge virale VIH. La coïnfection TB-VIH est associée à une surmortalité par rapport aux TB séronégatives pour le VIH, et cette surmortalité s'accroît avec le déficit immunitaire [102].

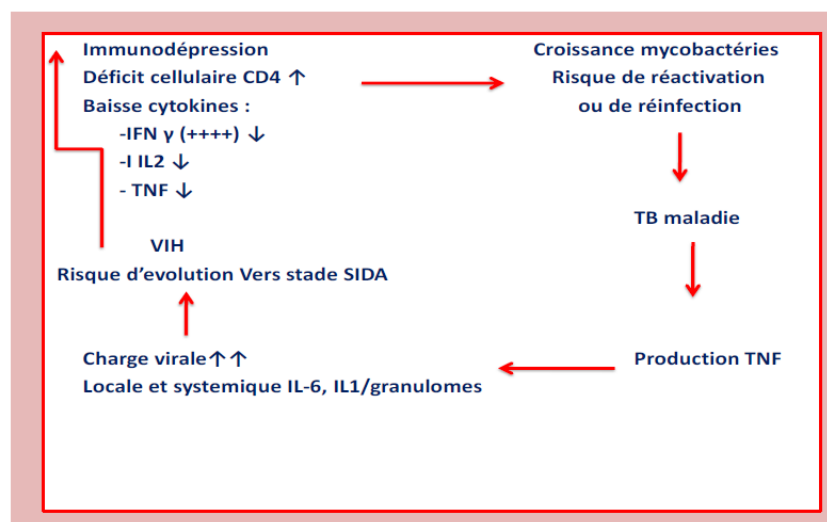


Figure II-4. Physiopathologie de la co-infection : cercle vicieux [103].

Diagnostic

- **L'intradermoréaction à la tuberculine (IDRT)** met en évidence une réaction d'hypersensibilité retardée après l'injection d'antigènes de *M. tuberculosis*. La lecture se fait 48 à 72 h plus tard, en mesurant le diamètre d'induration. Chez les PVVIH, l'IDRT est considérée comme positive lorsque l'induration est ≥ 5 mm. Elle est d'autant plus souvent négative (anergie) que le déficit immunitaire est important.

- **Les tests IGRA (Quantiferon TB Gold®, Tspot-TB®)** détectent la sécrétion d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par des antigènes spécifiques de mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* : ESAT-6 (early secreted antigenic target 6) et CFP-10 (culture filtrate protein 10). Ces deux tests (IDRT et IGRA), qui détectent la réponse immunitaire, ont une bonne sensibilité pour le diagnostic d'infection tuberculeuse latente (lorsque le système immunitaire est suffisamment efficace pour contrôler la réplication bacillaire), mais sont beaucoup moins performants pour le diagnostic de TB-maladie, pour laquelle ils n'ont en pratique pas d'intérêt.
- **La recherche de BAAR dans les prélèvements respiratoires** (expectorations en 1^{re} intention) représente l'examen prioritaire en cas de suspicion de TB-maladie. Depuis 2009, l'OMS préconise deux prélèvements successifs le même jour, car la réalisation d'un troisième prélèvement a un faible rendement (< 5 % de gain diagnostique). L'examen microscopique est classiquement réalisé après coloration de Ziehl-Neelsen avec un seuil de détection de 104 bacilles/mL. Chez les PVVIH, la rentabilité de la recherche de BAAR dans les prélèvements respiratoires diminue en cas de déficit immunitaire.
- **La culture** est la méthode de référence dans le diagnostic de la TB, qui permet de mettre en évidence la mycobactérie et de tester sa sensibilité. À la différence des cultures sur milieux solides de type Lowenstein-Jensen, les cultures sur milieux liquides ont un délai de positivité plus court avec, en 2019, une identification et un antibiogramme disponibles en moyenne au bout de 21 jours. De nouvelles méthodes directes basées sur la détection de la protéine MPT64 ou les tests d'hybridation moléculaire permettent de différencier le complexe *M. tuberculosis* des MNT directement sur les cultures.
- **Les techniques de biologie moléculaire** ont connu un progrès majeur en termes de rapidité diagnostique, de sensibilité et de spécificité. À côté des PCR classiques, qui exigent une certaine compétence, l'avènement des tests Gen-Xpert MTB/RIF® a représenté un réel progrès en termes de simplicité, mais au prix d'un coût unitaire majoré. Ce test permet à la fois la confirmation du diagnostic de TB par la détection d'ADN du génome du complexe *M. tuberculosis* et la recherche d'une résistance à la rifampicine, signature d'une TB-MDR, le tout en 2 h, avec une sensibilité et une spécificité > 85 % pour le diagnostic de TB comme pour celui de la résistance. Le programme OMS de lutte contre la TB a soutenu la mise à disposition de ces tests dans les pays de forte endémie à ressources limitées, avec un certain succès.

B. Infections à mycobactéries atypiques

Les infections à MNT (Mycobactérioses non tuberculeuses) de présentation particulière chez les PVVIH sont limitées aux mycobactéries du complexe avium (MAC), qui regroupe *M. avium* et *M. intracellulare*. L'infection à MAC était une complication tardive, assez fréquente de l'infection VIH en Europe et en Amérique du Nord avant

l'avènement des ARV, survenant chez des patients ayant déjà présenté plusieurs infections opportunistes majeures, avec des $CD4 \leq 50/mm^3$

Le diagnostic d'infection à MAC a toujours été beaucoup plus rare dans les pays à ressources limitées, ce qui était attribué à la fois aux difficultés diagnostiques et à la mortalité élevée des autres infections opportunistes majeures, beaucoup plus souvent inaugurales, peu de patients survivant suffisamment longtemps en dessous de $100 CD4/mm^3$ pour avoir le temps de développer une infection disséminée à MAC.

Diagnostic

Une infection disséminée à MAC doit être évoquée chez des PVVIH avec des $CD4 \leq 100/mm^3$ devant une dégradation progressive de l'état général, de début insidieux, associée à une fébricule, des sueurs et une diarrhée. L'examen clinique retrouve aussi en règle une hépato-splénomégalie et des polyadénopathies. Une choléstase, une pancycopénie et une hypoalbuminémie sont les principales anomalies biologiques. Le diagnostic est confirmé par la positivité des hémocultures (nécessité de cultures prolongées).

II.2.5. Les pneumonies bactériennes (hors mycobactéries)

Les infections respiratoires peuvent être bénignes (bronchites, pharyngites, sinusites) ou sévères (pneumonies communautaires ou à germes opportunistes) ; leur fréquence et leur sévérité augmentent au fur et à mesure de l'aggravation du déficit immunitaire.

Depuis 1996, les trithérapies antirétrovirales (aussi appelées highly active antirétroviral therapy [HAART]) ont permis de réduire considérablement le nombre d'hospitalisation liées aux infections opportunistes [105].

Épidémiologie

Les pneumonies bactériennes sont responsables de 45 % des infections pulmonaires au stade SIDA avec une incidence encore supérieure chez les toxicomanes par voie intraveineuse. Elles représentent la pathologie pulmonaire la plus fréquente chez les sujets séropositifs, tous stades confondus.

Bien que l'incidence globale des pneumopathies bactériennes ait diminué, elles représentent toujours une cause importante de mortalité et constituent actuellement le motif le plus fréquent des admissions hospitalières. *Streptococcus pneumoniae* est le germe le plus fréquemment en cause au cours des pneumonies bactériennes quel que soit le stade de la maladie VIH, tout comme dans la population générale. *Haemophilus influenzae* est le second agent en cause, tandis que les germes des pneumopathies atypiques, sont plus rarement rencontrés (*Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae* essentiellement). D'autres bactéries « opportunistes » sont responsables de pneumonies

Pneumonies bactériennes « inhabituelles » ou « opportunistes »

Certaines bactéries comme *Nocardia* spp., *R. equi* ont été occasionnellement identifiées. Ainsi, en cas de sémiologie inhabituelle (constitution progressive, excavation) ou d'évolution défavorable sous antibiothérapie probabiliste, des prélèvements locaux à la recherche de ces pathogènes doivent être réalisés.

A. Nocardioses

Nocardia, dont il existe de nombreuses espèces pathogènes pour l'homme, est une bactérie filamenteuse aérobie à gram positif, acido-alcool-résistante, faisant partie du groupe des actinomycètes. L'infection survient essentiellement sur un terrain d'immunodépression cellulaire (corticostéroïdes) et plutôt au stade de SIDA en cas d'infection par le VIH, chez des patients avec un nombre moyen de CD4 de 100/mm³. La prévalence de l'infection sur ce terrain reste néanmoins rare (5 %).

Les signes cliniques sont non spécifiques et d'installation chronique : fièvre traînante, toux chronique avec expectorations mucopurulentes, douleur pleurale et/ou sueurs nocturnes. Radiologiquement, il s'agit classiquement d'une pneumonie ou d'une masse souvent nécrosée évoluant de manière chronique, prédominant dans les lobes supérieurs. Le scanner thoracique montre des images variées et non spécifiques : consolidations lobaires ou multilobaires, masse solitaire, infiltrats réticulonodulaires, cavité. La répartition des lésions concerne essentiellement les lobes supérieurs et est souvent unilatérales.



Figure II-5. Nocardiose. Coupe tomodensitométrie: aspect hétérogène évoquant un contingent nécrotique[52].

Le diagnostic repose sur l'identification du germe sur la culture de l'expectoration, mais surtout des prélèvements invasifs et sur l'analyse histologique des biopsies tissulaires [105].

B. Infections à *Rhodococcus equi*

R. equi est une bactérie intracellulaire, proche du genre *Nocardia* et habituellement pathogène de certains animaux d'élevage. Son pouvoir pathogène a également été démontré chez l'homme, chez qui il est essentiellement responsable, au cours d'immunodépression profonde, de septicémie et de pneumonie excavée évocatrice de tuberculose.

Chez tout patient immunodéprimé VIH, une infection pulmonaire chronique ou traînante, résistante à une antibiothérapie « conventionnelle », pour lequel on a éliminé une tuberculose et une nocardiose, doit faire évoquer une infection à *R. equi*. Les signes respiratoires associent une toux rarement productive, des douleurs thoraciques, une hémoptysie, une dyspnée ou une fièvre. La fièvre s'associe à une altération de l'état général et à des arthromyalgies.

L'isolement de *R. equi* a toujours une signification pathogène et peut être réalisé sur la culture de différents types de prélèvements, tels que les prélèvements pulmonaires (expectoration, prélèvement endobronchique, ou lavage bronchoalvéolaire) [105].

II.3. Les pathologies neurologiques

Le système nerveux est un organe cible très souvent atteint au cours de l'infection par le VIH, en lien d'une part à un tropisme spécifique du VIH pour le système nerveux central et périphérique, d'autre part à des infections ou tumeurs. Les complications neurologiques sont, comme les autres, principalement liées au degré d'immunodépression

Ainsi, les nouvelles combinaisons antirétrovirales actives ont permis une diminution significative des infections opportunistes neurologiques.

Le diagnostic de ces atteintes neurologiques et de tumeurs est souvent difficile du fait du caractère peu spécifique des manifestations cliniques.

La symptomatologie dominante est incontestablement la céphalée non résolutive avec antalgiques simples, le plus souvent accompagnée de fièvre modérée.

D'autres signes peuvent s'ajouter comme des troubles cognitifs, une atteinte motrice, une atteinte des paires crâniennes ou encore une crise comitiale.

Devant toute manifestation clinique neurologique avec céphalées rebelles accompagnées ou non d'autres signes, chez un patient séropositif pour le VIH avec immunodépression profonde ($CD4 < 200/mm^3$), un des examens neuroradiologiques suivants s'impose :

- Une tomодensitométrie cérébrale, plus facile à obtenir en urgence ;
- Ou un examen en résonance magnétique nucléaire, plus sensible.

Toute lésion cérébrale focalisée doit faire évoquer en premier lieu le diagnostic probabiliste de toxoplasmose cérébrale. Si la tomodensitométrie cérébrale est normale, éliminant en particulier une hypertension intracrânienne avec effet de masse, le bilan doit comporter une ponction lombaire pour une recherche étiologique plus poussée.

II.3.1. Toxoplasmose cérébrale

La toxoplasmose cérébrale est la plus fréquente des complications infectieuses de l'infection par le VIH en Europe et en Afrique. Il s'agit de la réactivation du parasite présent depuis une primo-infection antérieure dont témoigne la séropositivité qui ne peut manquer qu'en cas d'immunosuppression extrêmement profonde (3 % des cas). Sa fréquence a beaucoup diminué depuis l'introduction des cART et même dans les années précédentes grâce à l'instauration de traitements de prévention primaire chez les patients immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$).

Le tableau clinique est celui d'abcès cérébraux le plus souvent multiples et proches du cortex. Pathologiquement il s'agit de lésions d'encéphalite nécrosante et hémorragique avec atteinte vasculaire. Les patients ont typiquement moins de 200 $CD4/mm^3$. La symptomatologie comporte typiquement de la fièvre, des crises épileptiques, des signes déficitaires focaux et des symptômes d'hyperpression intracrânienne. Des formes purement encéphaliques sévères pouvant comporter des mouvements anormaux peuvent être observées notamment en cas d'atteintes des noyaux gris centraux [107].

Diagnostic

Le diagnostic de toxoplasmose cérébrale est à considérer devant tout signe d'atteinte focale du SNC chez un patient VIH+. Le diagnostic différentiel principal à envisager est celui d'un lymphome cérébral.

La grande majorité des sujets auront des IgG anti-toxoplasme, mais les IgM seront absents, ce qui aide finalement peu au diagnostic.

Le diagnostic sera corroboré par l'IRM cérébrale où, dans les cas typiques, on décèlera des abcès multiples au sein des noyaux gris centraux et de topographie sous-corticale, prenant le contraste en anneau, et associés à un œdème péri lésionnel important. En cas d'encéphalite toxoplasmique, l'IRM objective une atteinte de la substance blanche, sans rehaussement par le contraste. On rapporte également de très rares cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et de vascularites [106].

L'étude du LCR, quand elle est possible, permet de pratiquer une PCR *Toxoplasma gondii*. Elle est peu sensible mais sa positivité assure le diagnostic. En l'absence de possibilité de ponction lombaire le diagnostic peut être assuré par l'évolution sous traitement antitoxoplasmique d'épreuve par sulfadiazine et pyriméthamine (associés à une supplémentation en acide folinique). Cette stabilisation puis amélioration clinico-radiologique survient souvent dans la première semaine et au maximum dans les premiers 10 à 15 jours.

L'absence d'amélioration impose d'évoquer les diagnostics différentiels fréquents dans le sida que sont au premier chef le lymphome primitif du système nerveux central mais aussi les autres causes bactériennes et fongiques d'abcès cérébraux [107].

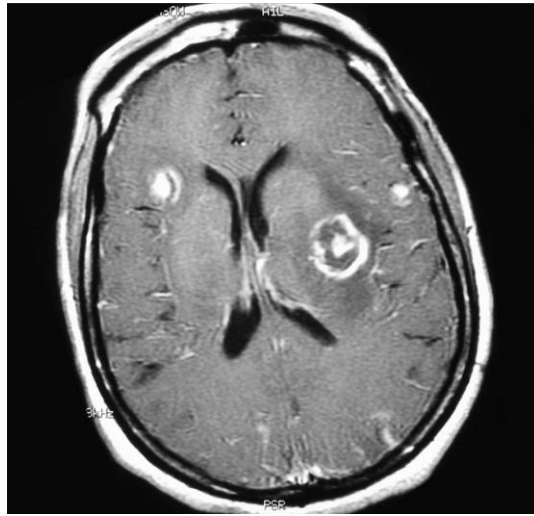


Figure II-6. Toxoplasmose cérébrale. Aspect typique de prise de contraste en grelot [107].

II.3.2. Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)

La leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) est la deuxième cause d'atteinte focale du système nerveux central au cours de l'infection par le VIH au stade d'immunosuppression sévère ($CD4 < 100/mm^3$).

Elle est en rapport avec une infection par le polyomavirus JC de la famille des papovavirus (papilloma-polyoma-vacuolating agent). Entre 50 et 60 % de la population adulte est porteuse d'anticorps témoignant d'une infection antérieure par le virus JC. C'est une variante de ce virus, mutée au niveau de la partie non codante du génome et au niveau du gène codant pour la capside, qui est responsable de la LEMP dans le sida comme de celle qui complique les biothérapies immunosuppressives [108].

L'infection est spécifique des oligodendrocytes, qui sont détruits, aboutissant à une démyélinisation irréversible, associée à une transformation des astrocytes qui deviennent multi-nucléés, pseudotumoraux [109]. Des lésions axonales secondaires suivent la démyélinisation, d'où le caractère définitif des déficits constitués. En fonction du degré d'immunodépression des anomalies inflammatoires intraparenchymateuses et périvasculaires peuvent être associées. Les lésions évoluent par foyers bien limités confluents multifocaux touchant la substance blanche sus et sous-tentorielle. Elles peuvent aussi toucher le cortex et les noyaux gris centraux [110]. Elles sont rarement monofocales, dans la fosse postérieure.

Cliniquement la maladie évolue de manière subaiguë, sans rémission tant que l'immunité n'est pas rétablie. Il n'y a pas de syndrome infectieux et les crises épileptiques sont rares (10 %) sauf dans les formes inflammatoires qui touchent des patients moins

immunodéprimés et évoluent plus lentement. Les lésions n'exercent aucun effet de masse et il n'y a pas d'hyperpression intracrânienne. Les symptômes focaux peuvent être de toute nature, en fonction des zones touchées, plus ou moins éloquentes. Tous déficits hémisphériques moteur, sensitif, neurovisuel, cognitif, ou du tronc cérébral et du cervelet, voire médullaires, peuvent être observés, inauguraux ou dans le cours de la maladie, isolés ou en association. La démence survient en fin d'évolution par confluence des lésions sustentorielles.

Diagnostic

L'examen neuroradiologique de choix est l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Des lésions multifocales de la substance blanche visualisées en IRM, sans œdème ni effet de masse, ni prise de contraste, sont des signes fortement évocateurs de LEMP chez un patient immunodéprimé présentant des atteintes des fonctions supérieures. [106]

Le liquide céphalorachidien est souvent normal mais le principal intérêt de la ponction lombaire est la recherche du génome du JC virus par amplification génique (PCR). Si la spécificité de cette PCR du JC virus est bonne (95 à 100 %), la sensibilité de la technique l'est moins (de l'ordre de 75 % surtout en début de la phase clinique), ce qui impose de réitérer cet examen en cas de suspicion clinique. La positivité de la PCR JC est donc très en faveur du diagnostic ; en revanche, sa négativité ne l'élimine pas. Le diagnostic de LEMP repose donc sur l'association de manifestations cliniques, d'aspects radiologiques évocateurs à l'IRM et de la présence de virus JC dans le LCR.

Le recours à la biopsie cérébrale, seul diagnostic de certitude, n'est nécessaire qu'en cas de négativité de la PCR.

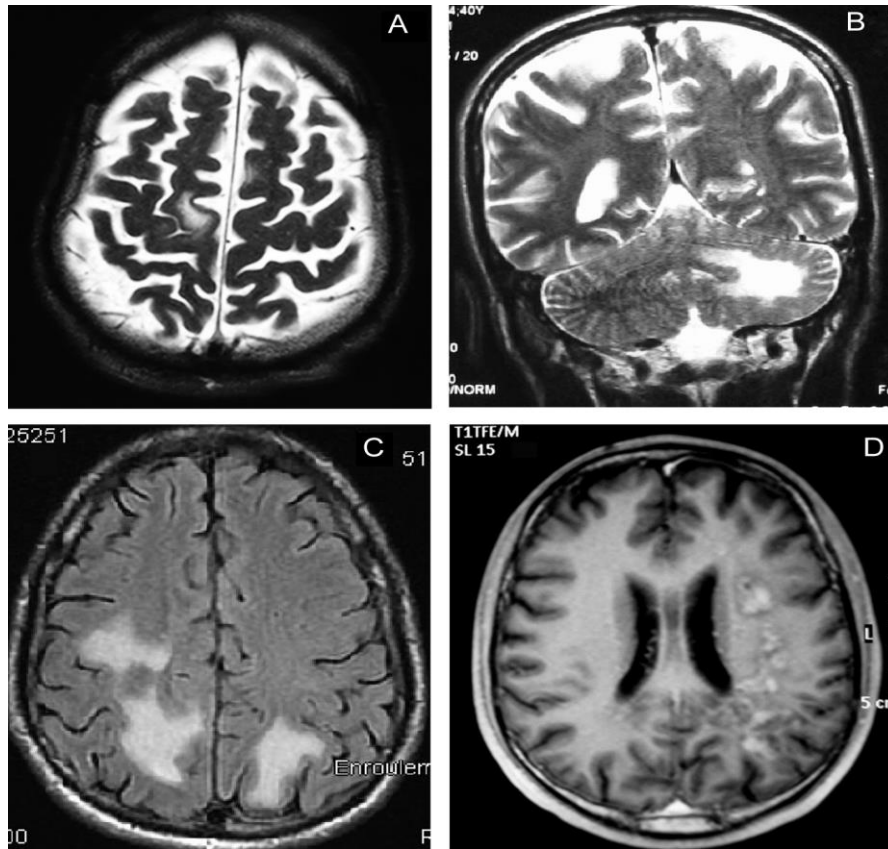


Figure II-7. Leucoencéphalite multifocale progressive. A. Forme de début très localisée B. Forme unifocale cérébelleuse gauche. C. Forme sus-tentorielle multifocale. D. Syndrome de reconstitution immunitaire [107].

II.3.3. Lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC)

Le LPSNC est un lymphome B à grandes cellules, EBV-induit, localisé au système nerveux central compliquant l'immunodépression cellulaire due à l'infection par le VIH [112]. Il est le plus souvent évoqué lors de l'échec d'un traitement probabiliste anti-toxoplasmique mais doit être évoqué d'emblée en cas d'anomalies cliniques ou surtout d'imagerie atypiques pour une toxoplasmose ou même carrément évocatrices d'autres diagnostics. Il s'agit typiquement d'un ou de plusieurs (rarement plus de 2) processus tumoraux d'évolution subaiguë de localisation le plus souvent sus-tentorielle sous-corticale profonde ou dans les noyaux gris centraux. Les atteintes cérébelleuses sont rares et les atteintes médullaires exceptionnelles. La localisation ophtalmologique doit être recherchée systématiquement car une biopsie du vitré peut être diagnostique. La symptomatologie comporte des signes de localisation et d'hypertension intracrânienne. Des crises d'épilepsie sont possibles. Il n'y a pas de fièvre en principe.

Diagnostic

Imagerie cérébrale – tomodensitométrie cérébrale avec injection de produit de contraste ou imagerie par résonnance magnétique nucléaire (IRM). La présence d'une lésion périventriculaire avec effet de masse modéré peut être évocatrice. Cependant, même devant des images évoquant un lymphome, il est justifié d'instaurer un traitement d'attaque antitoxoplasmique compte tenu de la fréquence de cette infection. C'est l'absence d'amélioration évaluée après 10 à 15 jours qui conduit d'une part :

- À réaliser une ponction lombaire s'il n'existe pas d'hypertension intracrânienne, afin de rechercher le génome du virus Epstein-Barr (EBV) dans le liquide céphalorachidien (LCR), de rechercher des cellules lymphomateuses en cytologie et d'éliminer d'autres étiologies. La positivité de la PCR EBV dans le LCR est en faveur du diagnostic de lymphome primitif cérébral ;
- À effectuer une biopsie cérébrale stéréotaxique qui permet un diagnostic de certitude.

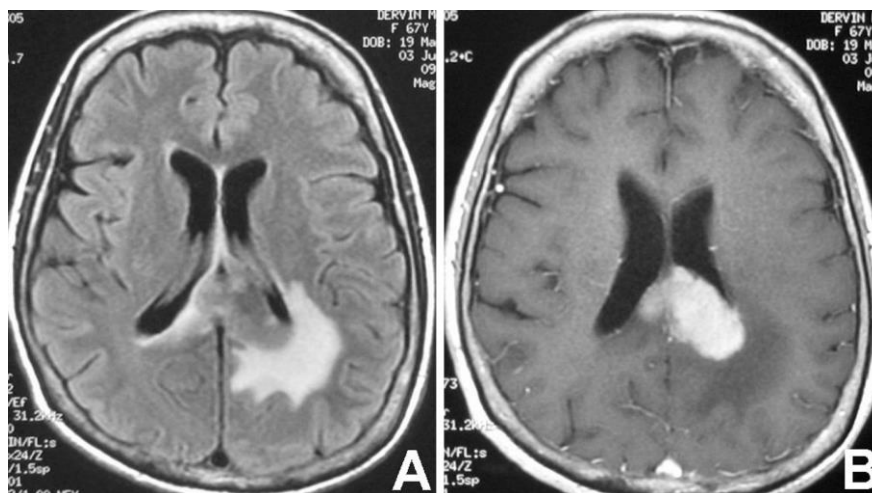


Figure II-8 Lymphome primitif du système nerveux central. A. Tumeur du corps calleux latéralisée à gauche B. Prise de contraste intense et nodulaire de la lésion[107].

II.3.4. Encéphalites virales

A. Encéphalite à VIH

L'encéphalite à VIH est le plus souvent une complication tardive de l'infection par le VIH. Cependant des cas peuvent s'observer dès la primo-infection mais leur évolution est plus favorable.

Le tableau initial est insidieux, pouvant en imposer pour un syndrome dépressif associant une diminution des performances cognitives, des troubles mnésiques, et des troubles moteurs mineurs touchant l'équilibre et les activités manuelles fines comme l'écriture. Un tableau de démence sous-corticale s'installe ensuite avec apragmatisme,

ralentissement, aphasia dynamique et syndrome dysexécutif de plus en plus intense. Le tableau ultime réalise un mutisme akinétique souvent associé à une incontinence sphinctérienne totale et à une paraplégie due à une myélopathie vacuolaire associée. Ces phases tardives de l'encéphalite due au VIH sont accompagnées d'une cachexie majeure. Ce tableau peut encore être observé à l'heure actuelle en cas d'échec immunovirologique des traitements antirétroviraux. La présentation actuelle de l'encéphalite due au VIH peut aussi être plus aiguë sous la forme de crises épileptiques ou d'un tableau psychiatrique aigu. Elle peut survenir chez un patient immunodéprimé ($CD4 < 200/mm^3$ actuels ou antérieurement) et être présente lors du diagnostic initial de l'infection VIH. Elle peut enfin toucher un patient dont l'infection systémique est bien contrôlée mais dont l'infection virale du système nerveux centrale est manifestement à l'abri, ou auquel elle est résistante [113]. L'incidence de la démence associée au VIH a, par contre, massivement diminué lors de l'introduction des antiprotéases, passant de 6,49 cas pour 1000 personnes/années en 1997 à 0,66 entre 2003 et 2006 [114]. Ses principaux facteurs de risque sont une immunodépression ($CD4 < 200/mm^3$), un diagnostic de sida antérieur, la durée de l'infection par le VIH et un âge plus élevé lors de la séroconversion.

Diagnostic

L'imagerie cérébrale ne montre pas d'aspect spécifique, tout au plus une atrophie cortico-sous-corticale et permet surtout d'éliminer d'autres étiologies (toxoplasmose, LEMP, lymphome...).

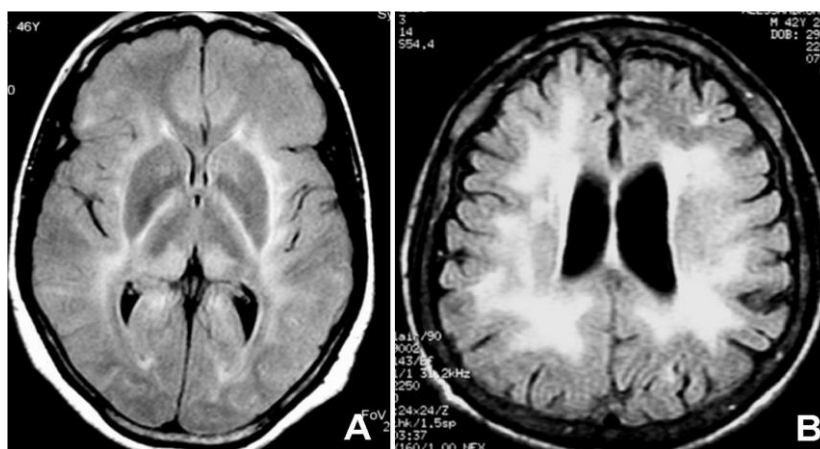


Figure II-9. Encéphalite due au VIH A. Forme modérée. B. Forme extensive [107].

L'étude du LCR est importante. Elle montre une méningite lymphocytaire normoglycorachique avec une hyperprotéinorachie modérée et élévation de la b2microglobuline ($> 5 \text{ mg/L}$) et de la néoptérine [115]. La charge virale VIH du LCR est positive. Elle peut être supérieure à la charge virale plasmatique dans les formes survenant sous traitement antirétroviral actif sur le plan systémique.

B. Encéphalite à cytomégalovirus (CMV)

Cette atteinte survient à un stade très avancé de la maladie VIH ($CD4 < 50/mm^3$). Elle se présente comme une atteinte progressive et rapide des fonctions supérieures, avec essentiellement des troubles de la concentration, la fièvre est habituelle.

Le tableau clinique peut parfois se compléter par une atteinte radiculaire, avec des atteintes des membres inférieurs de façon élective, une paraplégie hyporeflexique et des troubles sensitifs (atteinte de la queue de cheval avec des troubles sphinctériens).

Des localisations de l'infection CMV extra neurologiques peuvent être associées. La virémie CMV est habituellement positive.

L'image radiologique typique montre un aspect de ventriculite avec prise de contraste périventriculaire. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la présence du génome du virus CMV dans le LCR par amplification génique [106].

II.3.5. Cryptococcose neuroméningée (CNM)

Cryptococcus neoformans est une mycose ubiquitaire responsable d'infections neuro-méningée souvent associées à des atteintes disséminées (pulmonaires, cutanées, hématologiques) chez les patients immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$). Il s'agit d'une infection fréquemment révélatrice de l'infection par le VIH, en particulier chez les personnes originaires d'Afrique centrale ou d'Asie.

La CNM se manifeste par une méningo-encéphalite avec une atteinte basilaire et de la matière grise corticale dans la grande majorité des cas (70 % à 90 % des cas) [117]. L'atteinte focale ou cryptococcome est possible [118,119]. Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques, souvent trompeuses et leur expression s'étend de la simple fièvre au long cours à la méningite fulminante. Cela rend problématique le diagnostic clinique de cette pathologie. La fièvre et les céphalées dominant souvent les signes cliniques (70 % des cas), le plus souvent d'installation progressive [120]. Le syndrome méningé franc est peu fréquent, présent dans moins de 40 % des cas et rarement complet [121,119]. Le syndrome neurologique fébrile est plus évocateur. Il est fait de paralysie des nerfs crâniens, notamment les nerfs faciaux et oculomoteurs, parésie d'un membre, comitialité, changement de l'humeur, trouble de comportement, il est noté dans 20 % à 50 % selon les séries [120]. L'atteinte du nerf optique est fréquente (5 % des cas) [123]. Les déficits moteurs sont évocateurs de cryptococcome cérébral qui devrait être recherché par le scanner cérébral. La cryptococcose médullaire est exceptionnelle, peut se présenter sous forme d'abcès, mais ce sont surtout les complications sous forme d'arachnoïdite qui sont décrites. La CNM peut être totalement latente, découverte par une ponction lombaire (PL) justifiée par une autre localisation ou par une antigénémie cryptococcique isolement positive [117].

Diagnostic

L'imagerie cérébrale est le plus souvent normale mais peut montrer des abcès multiples, une pachyméningite et parfois une hydrocéphalie. De ce fait, en l'absence de signes cliniques et/ou radiologiques d'hypertension intracrânienne, l'étude du liquide céphalorachidien est impérative et permet d'établir le diagnostic de certitude : mise en évidence de *C. neoformans* à l'examen direct après coloration du LCR à l'encre de Chine, en culture et par la détection d'antigène cryptococcique dans le LCR. Si l'étude du LCR est impossible, la recherche d'antigène cryptococcique dans le sérum est utile car positif dans 90 % des méningites. Le traitement doit être débuté en urgence [116].

II.3.6. Tuberculose neuroméningée

L'atteinte à *Mycobacterium tuberculosis* et son pronostic n'apparaissent pas modifiés par l'infection au VIH. On différencie 3 atteintes cliniques :

- La méningite, qui peut simuler un trouble psychiatrique subaigu ou se manifester par un syndrome méningé avec atteinte fréquente des paires crâniennes. La survenue d'un SIADH est évocatrice d'une méningite BK. Il peut aussi y avoir des AVC secondaires à des lésions artéritiques.
- L'abcès tuberculeux et le tuberculome, selon l'intensité de la réaction inflammatoire associée. Les signes cliniques sont ceux d'un syndrome de masse avec hyperthermie.
- Les atteintes médullaires peuvent prendre l'aspect d'un tuberculome, d'un abcès, d'une arachnoïdite spinale, d'une épidurite, avec ou sans spondylodiscite associée.

Diagnostic

L'IRM démontre une prise de contraste des méninges de la base ou une dilatation des ventricules liée à une hydrocéphalie. Les abcès et le tuberculome sont entourés d'un œdème avec prise de contraste en périphérie.

Le LCR est inflammatoire à prédominance lymphocytaire. Le liquide est clair, la protéinorachie dépasse souvent 1g/l. La PCR pour le BK manque malheureusement de sensibilité et il existe de fréquents faux négatifs. On retiendra que, dans les abcès et tuberculomes, la ponction lombaire est normale dans 40% des cas.

Les diagnostics différentiels sont la méningite à cryptocoques et les masses intracrânielles ne répondant pas au traitement anti-toxoplasmique d'épreuve.

II.3.7. Atteintes médullaires

A. Myélopathies aiguës

Les myélopathies aiguës peuvent être de cause opportuniste autant que les atteintes encéphaliques, infectieuses ou tumorales. Il s'agit de myélopathies aiguës dont le diagnostic étiologique clinique est guidé par le degré d'immunosuppression, par d'éventuels signes et symptômes systémiques, notamment d'autres sites infectieux ou tumoraux, et par l'imagerie. L'IRM peut montrer un processus intramédullaire d'allure tumorale ou abcédée, une compression périmédullaire intra-durale, ou encore une atteinte osseuse et discale associée. L'étude du LCR quand elle est possible peut permettre le diagnostic de cause par l'étude microbiologique et la biologie moléculaire. Les principales causes recherchées sont la tuberculose, le VZV, les virus HSV-1 et 2, le CMV, la toxoplasmose, les atteintes lymphomateuses primitives ou secondaires.

B. Myélopathie infectieuse due au CMV

La myélopathie infectieuse due au CMV a une place à part car il s'agit d'une polyradiculomyélite associant une atteinte centrale lombosacrée à une atteinte radiculaire de la queue de cheval d'évolution rapide. Le contexte est celui d'une immunosuppression profonde ($CD4 < 50/mm^3$) et d'une infection à CMV souvent plurifocale atteignant aussi la rétine, le poumon, les urines et le côlon. Une encéphalite peut aussi être associée sous forme d'une démence sous-corticale. Celle-ci est en général plus tardive et complique la myélopathie dans un deuxième temps. L'étude du LCR montre l'existence d'une méningite à prédominance de polynucléaires neutrophiles avec ou plus souvent sans hypoglycorachie ni stigmate d'infection bactérienne (lactates normaux). La PCR CMV est positive [124].

C. Myélopathie vacuolaire

Les myélopathies subaiguës et chroniques sont spécifiques du VIH bien que leur physiopathologie, faisant probablement intervenir le VIH de manière indirecte sur les voies métaboliques liées à la vitamine B12, ne soit pas encore élucidée. L'atteinte clinique est caractéristique réalisant un tableau de sclérose combinée de la moelle avec syndrome cordonal postérieur, syndrome pyramidal et troubles sphinctériens et sexuels dont l'intensité est variable et l'évolution peut être autolimitée ou apparaître parallèle à celle d'une infection par le VIH du système nerveux central non contrôlée. L'IRM médullaire est en règle normale. Elle peut rarement montrer un hypersignal longitudinal intramédullaire cordonal thoracique ne prenant pas le contraste. Les diagnostics différentiels comportent les myélopathies carencielles en acide folique et en vitamine B12, et les co-infections par le rétrovirus HTLV-1 [125]. La myélopathie vacuolaire n'a pas d'autre traitement que celui de l'infection VIH, avec des principes identiques quant au choix d'une combinaison antirétrovirale ayant un fort coefficient de pénétration-efficacité. Les essais d'intervention sur les voies de la méthylation ont été des échecs [126].

II.4. Les pathologies digestives

Quel que soit le segment du tube digestif intéressé, les manifestations digestives au cours de l'infection à VIH sont essentiellement infectieuses. Et sont d'autant plus fréquentes quand l'immunodépression est sévère. Ils apparaissent en général quand le taux des CD4 est inférieur à 200/mm³.

Depuis 1996, la fréquence des infections digestives opportunistes a nettement diminué. Les effets indésirables des antirétroviraux, en particulier les IP, représentent actuellement une cause fréquente de plaintes digestives.

II.4.1. Atteintes œsophagiennes

La découverte d'une œsophagite supposée infectieuse doit faire proposer de principe la réalisation d'une sérologie VIH. Les candidoses œsophagiennes sont révélatrices de 16% des infections à VIH [109] et les atteintes virales sont également favorisées par le déficit immunitaire.

A. Mycoses œsophagiennes

L'œsophagite rencontrée au cours de l'infection à VIH est habituellement due à *Candida Albicans*, [51] levure saprophyte commensale de l'oropharynx. La candidose œsophagienne représente la principale infection opportuniste digestive au cours de l'infection à VIH. Elle apparaît en règle lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³. Des cas de candidose œsophagienne ont cependant été décrits au cours de la primo-infection, occasionnés par le déficit immunitaire transitoire.

Les signes d'appel sont la dysphagie, l'odynophagie, les brûlures rétrosternales, parfois associées à des nausées et des vomissements. Des épigastralgies, une intolérance alimentaire, des hoquets sont possibles. Dans 20 à 80 % des cas, elle est associée à une atteinte buccale, d'où l'intérêt de l'examen de la cavité buccale. Ainsi, en présence d'une candidose buccale, l'atteinte œsophagienne est suffisamment probable pour autoriser un traitement d'épreuve.

L'endoscopie digestive n'est réalisée qu'en seconde intention et permet d'objectiver en cas de candidose œsophagienne des plaques de fausses membranes blanchâtres plus ou moins épaisses et étendues, réalisant dans les cas les plus typiques l'aspect en « rail ». En cas de doute, la biopsie, ou mieux le frottis, permettra de mettre en évidence les filaments mycéliens.

L'évolution sous traitement sera rapidement favorable en 3 à 5 jours. Les récurrences sont cependant fréquentes, et ce d'autant plus que l'immunodépression est importante, mais peuvent être limitées par une prévention locale grâce à des bains de bouches antifongiques quotidiens.

Si *C. Albicans* est le plus souvent en cause, d'autres espèces peuvent cependant être identifiées : *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, et *Cryptococcus neoformans*. La culture sur milieu de Sabouraud peut permettre le diagnostic de l'espèce en cause mais elle n'est pas réalisée en routine car elle a peu d'implications sur le plan thérapeutique.

B. Les œsophagites virales

Elles sont dominées par l'œsophagite à cytomégalovirus qui survient le plus souvent sur un terrain très immunodéprimé (taux de lymphocytes CD4 autour de 50/mm³). La présence d'ulcérations unique ou multiples, parfois de très grande taille, le plus souvent au niveau de la partie distale de l'œsophage, explique le caractère volontiers douloureux (odynophagie, douleur rétrosternale, épigastralgies) de cette atteinte. L'endoscopie est dans ce cas indispensable pour visualiser les lésions mais surtout pour réaliser des biopsies en vue d'un diagnostic de certitude (inclusion virale caractéristique et effet histopathogène).

Les œsophagites herpétiques sont plus rares, prédominant également à la partie distale de l'œsophage. Elles sont caractérisées sur le plan endoscopique par des ulcérations plus superficielles et diffuses. Les biopsies sont indispensables pour confirmer le diagnostic. Le traitement repose sur l'aciclovir. D'autres virus tels que le virus zona-varicelle, l'Epstein-Barr virus ou le Papilloma virus ont été décrits au niveau de l'œsophage, bien que leur responsabilité reste à démontrer.

C. Autres atteintes infectieuses

Les œsophagites bactériennes et parasitaires sont très rares. Seuls quelques cas d'atteinte œsophagienne à germes pyogènes, à mycobactéries atypiques, à cryptosporidies ou à *Pneumocystis carinii* ont été rapportés.

D. Ulcères œsophagiens idiopathiques

Les ulcérations œsophagiennes non spécifiques dites idiopathiques constituent une entité à part entière par leur fréquence (proche de celle des ulcérations à CMV), et par les problèmes diagnostiques et thérapeutiques qu'elles posent. Elles surviennent, tout comme les œsophagites ulcérées à CMV dont elles constituent le diagnostic différentiel essentiel, sur un terrain d'immunodépression très avancée et se manifestent également par une symptomatologie très douloureuse. La négativité des examens histologiques et des cultures virales réalisés dans de bonnes conditions, permettra d'évoquer le diagnostic. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ces lésions dites idiopathiques :

- Soit un mécanisme auto-immun est évoqué devant la présence dans certains cas de lésions de vascularite et d'infiltrats inflammatoires non spécifiques.
- Soit des germes responsables non encore identifiés.
- Soit une implication directe du VIH.

II.4.2. Atteintes gastriques

Les gastrites sont fréquentes, mais le plus souvent non spécifiques. Elles se manifestent par des épigastralgies ou des signes d'intolérance alimentaire qui vont révéler à l'endoscopie, des lésions érythémateuses ou érythémato-érosives dont les biopsies sont habituellement non contributives.

Des gastrites infectieuses sont possibles bien que peu fréquentes. Elles peuvent être virales (CMV, herpes) ou parasitaires (cryptosporidies). La présence d'*Helicobacter pylori* a également été rapportée, mais semble moins fréquente que dans la population non immunodéprimée.

Des tableaux de gastroparésie sont assez fréquemment rencontrés, se traduisant par une sensation douloureuse de plénitude gastrique per ou postprandiale, s'accompagnant de signes dyspeptiques. Ce syndrome est encore mal connu et serait lié à une atteinte neurovégétative due au VIH et responsable d'un retard de la vidange gastrique. Les traitements symptomatiques sont peu efficaces sur ce syndrome qui peut être très invalidant et responsable d'une perte de poids importante. Il doit être géré précocement par des conseils de fragmentation des repas.

II.4.3. Atteinte du bulbe et du duodénum

Toutes les lésions décrites au niveau de l'estomac peuvent se voir à ce niveau.

D'autres germes tels que les mycobactéries, les microsporidies, *Isospora belli* peuvent s'y rencontrer [128].

II.4.4. Atteintes grêlo-coliques

Les manifestations intestinales sont fréquentes au cours de l'infection par le virus HIV : les symptômes de l'AIDS incluent une diarrhée chronique [129]. Il n'est pas rare de ne pouvoir identifier un agent infectieux spécifique à l'origine de la diarrhée.

Chez les patients au stade de SIDA maladie, la diarrhée est fréquemment révélatrice ou apparaît comme une manifestation tardive de l'affection [130]. Dans près de la moitié des cas, un agent pathogène responsable de la diarrhée et de la malabsorption n'est pas retrouvé [131]. Quoiqu'il en soit, dans l'exploration d'une diarrhée chez les patients SIDA, une attention toute particulière doit être apportée à certains protozoaires, virus, champignons, et bactéries.

A. Les infections parasitaires

- **La cryptosporidiose**

Le *Cryptosporidium*, un protozoaire parasite dont on pensait avant 1982 qu'il était pathogène essentiellement chez l'animal, a été retrouvé avec une fréquence croissante

chez les sujets immunodéprimés. Bien que les personnes dotées d'une immunité normale puissent être infectés par des cryptosporidies, elles demeurent habituellement asymptomatiques ou présentent seulement une diarrhée modérée, des nausées, un inconfort abdominal, une anorexie et un train fébrile, spontanément résolutifs en une à deux semaines [132]. À l'opposé chez les personnes présentant un déficit de l'immunité qu'elle soit humorale ou cellulaire, *Cryptosporidium* détermine des symptômes redoutables sous forme d'une diarrhée profuse permanente, associée à une malabsorption [133]. Cependant, des sujets atteints de SIDA maladie avec une cryptosporidiose (c'est-à-dire la condition de portage digestive de *Cryptosporidium*) peuvent rester strictement asymptomatiques [131].

Cryptosporidium parvum est un protozoaire parasite des entérocytes, retrouvé avant l'utilisation des anti-protéases chez 15 à 20 % des patients atteints de sida qui souffrent de diarrhée. La cryptosporidiose intestinale symptomatique survient le plus souvent lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³. Elle se manifeste par une diarrhée abondante hydro-électrolytique, avec une nette composante sécrétoire et une malabsorption, d'évolution chronique.

Des complications à type d'amaigrissement important et une déshydratation sévère sont fréquentes.

Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles (mise en évidence d'oocystes de *Cryptosporidium* sp après coloration de Ziehl-Neelsen modifiée). Il est parfois utile de répéter l'examen à plusieurs reprises car l'élimination des oocystes peut être intermittente.

- **Les microsporidioses**

Deux espèces de microsporidioses digestives ont été identifiées chez les patients atteints de sida : *Enterocytozoon bienewisi* et *Encephalitozoon intestinalis*.

Elles pourraient expliquer jusqu'à 15% des diarrhées. Le portage sain semble cependant relativement fréquent. Elles peuvent également être responsables d'une atteinte biliaire. La très petite taille de ce protozoaire intracytoplasmique rend le diagnostic de routine difficile, mais actuellement des colorations spéciales permettent de le mettre en évidence à l'examen des selles. À noter que la restauration de l'immunité par la trithérapie entraîne, dans la plupart des cas, une disparition de la cryptosporidiose et de la microsporidiose intestinales. Des rechutes tardives ont cependant été rapportées.

- **L'isospore**

Isospora belli est à l'origine de 15 à 20% des cas de diarrhée du sida dans les pays en voie de développement. Il s'agit souvent d'une diarrhée hydro-électrolytique de type sécrétoire, volontiers fébrile et d'évolution chronique. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique standard. La fréquence des rechutes peut parfois justifier un traitement au long cours.

- **Autres parasitoses**

Giardia intestinalis ne semble pas toucher plus fréquemment les patients infectés par le VIH que la population générale. La clinique, le diagnostic et le traitement de cette infection ne présentent pas de particularité par rapport à l'immunocompétent.

L'anguillulose est curieusement rare au cours du sida et se présente sous une forme volontiers disséminée comme chez les autres immunodéprimés.

D'autres protozoaires tels que *Blastocystis hominis* et *Entamoeba histolyca* sont fréquemment retrouvés dans les selles de patients infectés par le VIH. Leur pathogénicité reste discutée. Leur symptomatologie et leur prévalence ne semblent pas modifiées par l'infection à VIH et leur traitement ne modifie le plus souvent pas le cours de la diarrhée.

B. Infections bactériennes

Les salmonelloses mineures, les shigelloses, les campylobactérioses et les yersiniooses représentent 2 à 5% des causes de diarrhée au cours de l'infection à VIH.

Ces infections semblent plus fréquentes chez les malades VIH positifs que dans la population générale. Elles peuvent survenir à tous les stades de la maladie. Elles sont à l'origine de diarrhées aiguës fébriles souvent glairo-sanglantes et associées à des douleurs abdominales. L'évolution de la diarrhée est parfois chronique, les formes septicémiques et les rechutes ne sont pas rares. Le diagnostic est fait par la coproculture ou les hémocultures.

Les entérocolites à *Clostridium difficile* sont également en cause. L'utilisation prolongée des antibiotiques, en particulier la clindamycine dans le traitement de la toxoplasmose, et les hospitalisations fréquentes représentent des facteurs de risque de l'infection à *C. difficile*. La clinique est variable, de la simple diarrhée à la colite pseudomembraneuse, parfois compliquée de dilatation colique aiguë. Le diagnostic repose sur l'identification de *C. difficile*, la présence de sa toxine dans les selles ou un aspect de colite pseudo-membraneuse à la rectosigmoïdoscopie.

L'infection intestinale par *Mycobacterium avium intracellulare* est retrouvée dans 10 à 20% des cas de diarrhée. Celle-ci est rarement au premier plan, s'intégrant dans un tableau d'altération de l'état général fébrile survenant chez un patient très immunodéprimé. La tuberculose intestinale à *Mycobacterium tuberculosis* est possible mais rare.

C. Infections virales

L'infection à CMV peut toucher tous les segments du tube digestif. Elle est présente chez 8 à 13% des malades diarrhéiques. La symptomatologie associe diarrhée, douleurs abdominales, fièvre et parfois rectorragies. Une complication à type de nécrose ischémique, péritonite, hémorragie ou colectasie peut survenir. Le diagnostic ne peut être

porté que par l'examen histologique des biopsies digestives qui met en évidence des inclusions intranucléaires ou cytoplasmiques.

D'autres virus tels que Astrovirus, Calcivirus et Adénovirus pourraient représenter une cause de diarrhée, mais leur diagnostic n'est pas disponible en routine, et l'imputabilité de la présence de ces virus sur les symptômes cliniques est difficile à interpréter.

D. Les infections fongiques

Elles sont rarement à l'origine de la diarrhée. *Candida albicans* est habituellement retrouvé dans les selles des patients atteints de sida. Son éradication reste possible par des antifongiques usuels, sans modification de la diarrhée et de la malabsorption.

Au cours des histoplasmoses et des cryptococcoses disséminées, des localisations digestives peuvent être responsables de diarrhée [128].

E. Diarrhée sans cause retrouvée

Dans 10 à 30% des cas, aucune étiologie n'est retrouvée à la diarrhée. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer ces « entéropathies à VIH » : présence de germes non encore identifiés, déséquilibre de la flore saprophyte, troubles de la motricité par atteinte neurovégétative, implication du VIH (qui reste cependant très discutée). La trithérapie anti-VIH semble efficace.

II.5. Les pathologies cutanéomuqueuses

Les affections cutanées au cours de l'infection à VIH peuvent être d'origine virale, bactérienne, mycosique ou parasitaire. Avec l'immunodépression la plupart présentent une symptomatologie bâtarde, grave, ou traînante, répondant difficilement aux traitements classiques, et certaines, comme le zona, récidivent très souvent, tandis que d'autres comme le prurigo passent à la chronicité et à la généralisation.

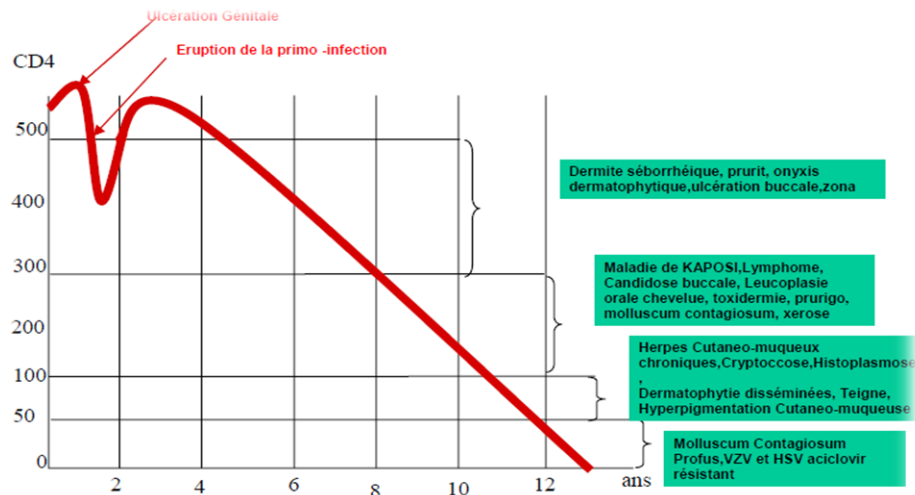


Figure II-10. Principales dermatoses en fonction de l'intensité du déficit immunitaire mesure par le nombre de CD4 (e. Caumes).

II.5.1. Dermite séborrhéique

Manifestation très fréquente qui augmente avec l'immunodépression. Classe le patient VIH+ en stade 2 de la classification OMS adulte [135].

Tableau clinique

Dermatose des régions séborrhéiques de la tête et du tronc, prenant selon les localisations, des aspects cliniques variables : état pelliculaire sec du cuir chevelu, eczéma érythémato-squameux des plis du visage, des sourcils, des pavillons auriculaires et de la lisière de la chevelure, dermatite des régions médiathoraciques.

II.5.2. Dermatophytie

Chez les patients infectés par le VIH, il s'agit dans 20 à 40% des cas de Dermatophytie à *Tricophyton rubrum*, *Tricophyton interdigitale* et *epidermophyton floccosum*.

Atteinte des ongles des pieds particulièrement fréquente, sous forme d'onyxis, avec des ongles blancs, mais aussi d'intertrigos inter-orteils banals. L'atteinte de l'ensemble des ongles, et l'aspect d'ongles blancs témoignent d'un déficit immunitaire important ($CD4 < 100$) [135].



Figure II-11..dermatophyties chez un tchadien de 35ans séropositif [136].

II.5.3. Atteinte cutanée au VZV

Tout zona chez un sujet de <60 ans doivent faire réaliser une sérologie VIH. Un épisode de zona classe le patient VIH en stade 2 de la classification OMS adulte.

Tableau clinique : Lésions cutanées, vésiculeuses, douloureuses disposées le plus souvent de manière linéaire, selon un trajet nerveux. Les formes neurologiques et ophtalmologiques (avec atteinte possible de la cornée) font toute la gravité du zona.

Chez l'immunodéprimé

- L'éruption prend un aspect ulcéro-hémorragique nécrotique ;
- Exceptionnellement le zona est bilatéral ou touche de façon étagée plusieurs métamères.
- Le zona généralisé est caractérisé par une éruption zoniforme dans un métamère, suivie de l'apparition de vésicules varicelliformes, bien séparées les unes des autres et disséminées sur tout le corps en dehors du dermatome initialement atteint.
- Dans ces formes graves surviennent parfois des complications viscérales, pulmonaires, hépatiques, encéphaliques.

Le diagnostic est clinique sauf dans la forme neurologique où la PL avec PCR sur le LCR est indiquée.



Figure II-12.Éruption cutanée faciale dans le territoire du VI gauche[136].

II.5.4. Candidoses cutanéomuqueuses

L'altération de la réponse cellulaire observée au cours de l'évolution de l'infection par le VIH est liée à la diminution du nombre des lymphocytes T CD4+, cible essentielle du virus, mais aussi au glissement de la réponse de type TH1 vers une réponse TH2 prédominante au stade SIDA.

La diminution du nombre de cellules T CD4+ chez les patients infectés par le VIH est un facteur essentiel favorisant le passage de *C. albicans* de l'état commensal à l'état pathogène comme en témoigne la fréquence des candidoses oropharyngées au-dessous d'une limite de lymphocytes T CD4+ d'environ 300/ μ L. Mais l'évolution vers une réponse TH2 prédominante, avant la chute des lymphocytes T CD4+, est aussi un facteur important dans le développement des candidoses opportunistes [137].

A. Candidose buccale

Les candidoses de la muqueuse de la cavité buccale se divisent en 4 types suivant leur localisation.

- Hyperplasiques : qui siègent au niveau postérieur de la muqueuse buccale mais peuvent aussi se trouver sur la muqueuse du palais. Les plaques blanches ne s'enlèvent pas au grattage.
- Érythémateuses : dont la principale caractéristique est leur couleur qui peut varier du rose pâle au rouge vif. Les localisations habituelles sont au niveau du palais, sur le dos de la langue mais également sous forme de plaques au niveau de la muqueuse jugale
- Pseudomembraneuses : caractérisées par un dépôt blanc-jaunâtre, crémeux sur une muqueuse rouge ou normale. Quand on essaie de détacher ces plaques, on provoque un saignement. Ce type de candidoses peut se

retrouver sur n'importe quelle muqueuse (du tube digestif, muqueuses génitales...)

- Perlèches candidosiques : caractérisées par des fissures en étoile irradiant de la commissure labiale. On y retrouve habituellement du *Candida albicans* [138].



Figure II-13.candidose orale [139].

B. Candidose vaginale

Le symptôme essentiel est le prurit. Intense parfois intolérable, le prurit entraîne souvent des dysuries, voire une pollakiurie. Au spéculum les leucorrhées sont blanches, caillébotées (comme du lait caillé), grumeleuses, tapissant les parois du vagin. La vulve est sèche, œdémateuse avec de fréquentes lésions de grattage. L'extension sur le périnée postérieur est fréquente. Le vagin est rouge faisant ressortir le blanc des leucorrhées.

L'examen au microscope d'un prélèvement vaginal montre des filaments mycéliens à *Candida albicans* [140].



Figure II-14.vulvo-vaginite à candida albicans lors d'un examen gynécologique au spéculum[141].

II.5.5. La maladie de KAPOSI

La maladie de Kaposi (MK) est l'une des manifestations cliniques liées au virus HHV-8, γ 2-herpèsvirus, agent étiologique également du lymphome primitif des séreuses et de la forme plasmablastique de la maladie de Castelman. Les facteurs classiquement associés à l'apparition d'une MK chez un PVVIH sont le niveau d'immunodépression, une faible réponse immune anti-HHV-8 ainsi qu'une charge virale VIH élevée. Mais la survenue potentielle d'une MK après l'introduction d'un traitement antirétroviral chez un patient sévèrement immunodéprimé souligne l'importance du système immunitaire dans la survenue de cette affection [142, 143]. Ceci est confirmée par une étude récente, qui montre que l'immunodépression est bien le facteur de risque majeur chez un patient qui initie un traitement antirétroviral alors que chez un patient sous traitement antirétroviral depuis plusieurs années, c'est la persistance d'une réplication virale qui représente un facteur de risque de maladie de Kaposi, indépendamment du taux de CD4 [144]. Les hormones féminines pourraient avoir également un effet protecteur, expliquant ainsi un sexe ratio plus élevé chez les hommes [145].

Clinique

La lésion élémentaire dermatologique est une macule érythémateuse, angiomateuse et violine. Celle-ci s'infiltré progressivement pour évoluer vers une papule puis un nodule pour aboutir finalement à la formation de larges plaques résultant de la confluence des lésions cutanées, voire de formes tumorales. La topographie des lésions est très variable. L'atteinte des extrémités des membres, du visage et des muqueuses nécessite une prise en charge spécialisée.

Une atteinte de la muqueuse buccale (essentiellement palatine) est présente dans 50 % des cas environ. Les localisations viscérales, notamment pulmonaires, et les formes œdémateuses du visage, des organes génitaux et des membres inférieurs font toute la gravité de la maladie en engageant le pronostic fonctionnel puis vital.



Figure II-15.Éruption angiomatiforme diffuse avec nécrose et perte de substance importante [146].

Diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur l'histologie : l'aspect anatomopathologique est caractéristique de la maladie à condition de réaliser une biopsie d'une lésion cutanée qui n'est pas trop récente. L'aspect clinique très évocateur dans un contexte de séropositivité VIH peut suffire à évoquer le diagnostic mais pas à instaurer une chimiothérapie toxique.

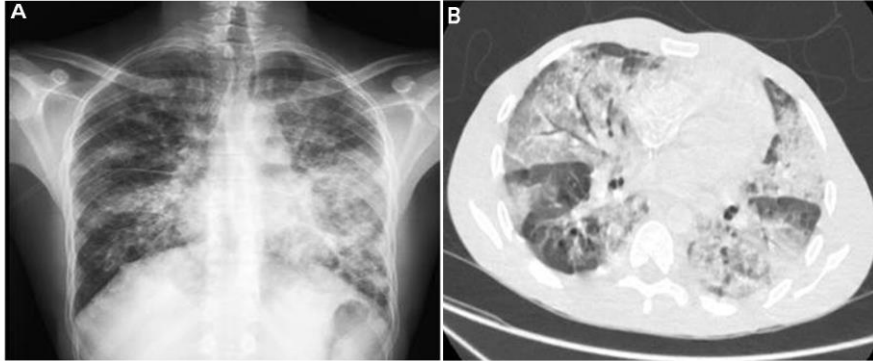


Figure II-16. Maladie de Kaposi : A. Radiographie thoracique B. Tomodensitométrie thoracique [146].

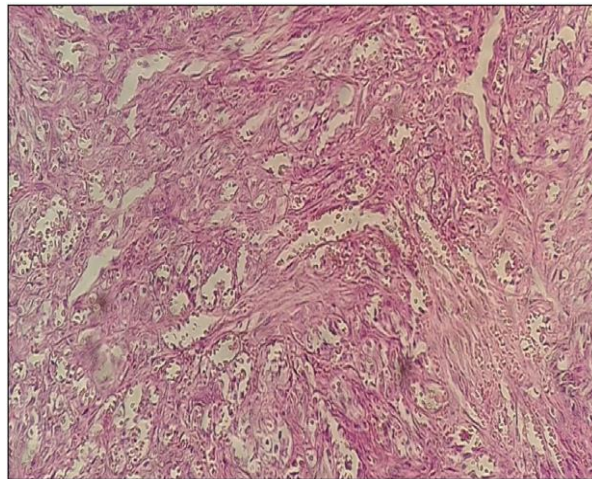


Figure II-17. Prolifération de cellules fusiformes délimitant des fentes vasculaires avec suffusions hémorragiques (HES; _ 400) [146].

II.5.6. Infection à Epstein Bar (EBV)

Le virus EBV est impliqué dans les lésions de leucoplasie chevelue de la langue, dans les lymphomes cérébraux.

La transmission se faisant par voie salivaire et la primo-infection à lieu en général dans l'enfance, elle est non spécifique ou asymptomatique. Le virus persiste dans l'organisme à l'état latent et peut se réactiver de façon silencieuse [147].

Leucoplasie orale chevelue : C'est une atteinte spécifique de l'infection par le VIH qui peut être rencontrée à un stade précoce de la maladie. La lésion élémentaire est une élévation blanchâtre, localisée sur les bords latéraux de la langue. La présence de ce type de lésion chez une personne dont le statut sérologique pour le VIH n'est pas connu doit conduire à la proposition de réalisation d'un test de dépistage du VIH. Il n'existe pas de traitement spécifique [148].

II.5.7. Herpes cutanéomuqueux

Un herpès cutanéomuqueux chronique (>1 mois) est un signe classant sida

Tableau clinique

- Stade précoce : bouquets de vésicules, évoluant vers une érosion superficielle guérissant spontanément chez le sujet immunocompétent, et se transformant en ulcération chronique chez l'immunodéprimé. Localisations principalement muqueuses (vulve, gland, anus)
- Immunodépression sévère : ulcération chronique et extensive (stade sida).

II.5.8. Psoriasis

Dermatose fréquente (2 à 3 personnes/1000), qui se caractérise par un renouvellement cutané accéléré.

Les formes sévères représentent environ 25% des psoriasis. Elles semblent corrélées à un déficit immunitaire important ($CD4 < 200/mm^3$). Il est souvent plus grave et réfractaire aux thérapeutiques conventionnelles.

Tableau clinique : cliniquement, placards érythémato-squameux, bien limités, au grattage typique, à localisation particulière aux zones de frottement. Parfois extensif. Évolution chronique par poussées successives.

Diagnostic : histologique : épaissement considérable de l'épiderme, avec des foyers de micro-abcès à polynucléaires neutrophiles [149].



Figure II-18. Psoriasis pustuleux palmaire [149].

II.5.9. Cryptococcose cutanée

Une localisation cutanée est présente dans 10% des cas de cryptococcose. La cryptococcose est une infection grave et relativement rare, due à une levure encapsulée et saprophyte *Cryptococcus neoformans*. La forme cutanée est rare et souvent secondaire à un foyer interne. Les lésions sont initialement papuleuses, évoluant vers un nodule, une papule ombiliquée simulant un molluscum contagiosum ou une ulcération cutanée à type d'herpès. Ces lésions siègent au niveau du visage et des extrémités [135].



Figure II-19. Aspect des deux lésions cutanées de Cryptococcose chez un patient atteint de VIH[135].

La mise en évidence de levures capsulées sur le frottis de la lésion ou la biopsie cutanée permet de poser le diagnostic de certitude.

Une atteinte méningée doit être recherchée systématiquement [150].

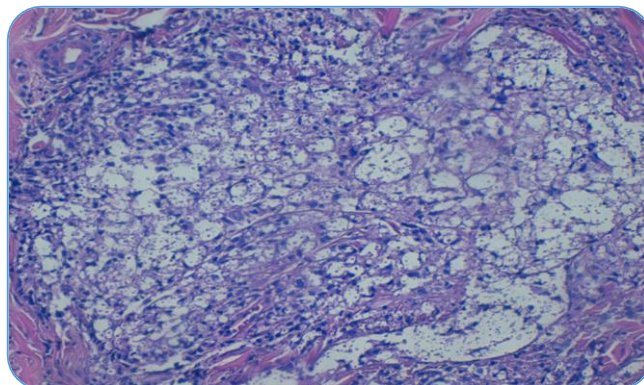


Figure II-20. Infiltrat inflammatoire du derme fait de lymphocytes, plasmocytes(HE _ 40) [150].

II.5.10. Histoplasmoses

Les localisations cutanées surviennent dans environ 10 % des cas d'histoplasmoses disséminées.

Cliniquement, elles s'expriment par des papules, des nodules, des pustules, des plaques, des végétations situées sur le visage, le tronc ou les bras.

Le diagnostic est mycologique par la mise en évidence des corps levuriformes (seul l'examen direct permet l'identification de l'espèce) et les cultures (lentes, 2 à 6 semaines) sur milieu de Sabouraud, à partir de prélèvements sanguins, cutanés (frottis, biopsie), médullaires. La positivité de l'antigénémie histoplasmique.

II.5.11. Molluscum contagiosum

Les molluscum contagiosum (dus à des pox-virus), sont fréquents en particulier si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³

Tableau clinique

Ils se manifestent typiquement par des papules roses de petite taille et ombiliquées en leur centre. Ils sont particuliers par leur profusion (parfois des centaines) sur le tronc, le visage, le cuir chevelu et par leur caractère récidivant. Diagnostic clinique parfois difficile en cas de lésions cutanées volumineuses, profondes non ombiliquées.

Diagnostic

Faire curetage pour éliminer certaines mycoses (cryptococcose, histoplasmoses) [51].

II.6. Les manifestations oculaires

Les atteintes rétiniennes menaçantes pour le pronostic fonctionnel de l'œil sont devenues rare depuis l'avènement des trithérapies ; elles restent un sujet de préoccupation chez les personnes dont l'infection par le VIH est non diagnostiquée ou non traitée.

Un examen du fond d'œil doit être réalisé en urgence ou en cas de baisse brutale de l'acuité visuelle chez ces patients.

II.6.1. Rétinites à CMV

Elle représente l'infection oculaire opportuniste la plus fréquente chez les patients porteurs du VIH. Avant l'avènement de la trithérapie antirétrovirale, la rétinite à CMV touchait 30 % des patients d'immunodépression (lymphocytes CD4 le plus souvent inférieurs à 50/mm³) avec perte d'acuité visuelle utile dans plus de 70 % des cas. La bilatéralisation survenait dans plus de 50 % des cas. L'incidence de la rétinite à CMV est aussi liée à la charge virale sérique en CMV [151]

La forme typique est d'installation rapidement progressive avec des plages blanches duveteuses de nécrose rétinienne qui s'étendent de façon centrifuge avec un front de prolifération viral, des hémorragies rétiniennes souvent nombreuses et des engrainements vasculaires.

L'inflammation du vitré est discrète reflétant la profonde immunosuppression.

L'installation de cette rétinite peut être asymptomatique et une surveillance du fond d'œil pour les patients avec moins de 100 CD4/mm³ est recommandée [152].

Toute atteinte rétinienne évocatrice d'une infection à CMV chez un patient pour lequel le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'est pas connu doit conduire à la proposition de réalisation d'une sérologie pour le VIH.

Formes cliniques et complications

Une forme œdémateuse a été décrite caractérisée par sa localisation périé vasculaire qui peut aboutir à des vasculites occlusives. À l'extrême, la rétinite est centrée sur toute sa longueur par des périphlébites et est décrite comme « *frostedbranch angeitis* ». Une autre forme clinique est, caractérisée par un œdème rétinien d'aspect granuleux sans hémorragie ni vasculites. Les principales complications sont représentées par le décollement de rétine qui survient dans plus d'un tiers des cas. Il est d'autant plus fréquent que la rétinite est périphérique, étendue, avec un taux de CD4 effondré [153].

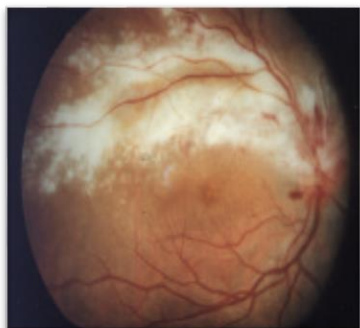


Figure II-21.
**Rétinographie : foyer actif de
rétinite à CMV [154].**

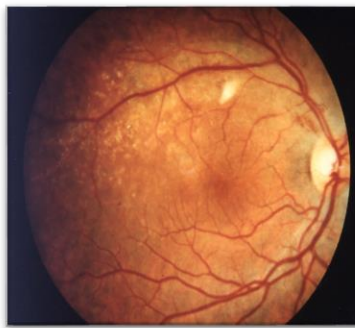


Figure II-22.Foyer cicatriciel de
rétinite à CMV [154].

II.6.2. Rétinites à virus varicelle zona

Elle survient chez des patients ayant moins de 50 lymphocytes T CD4 50/mm³. Elle débute par quelques petits foyers au pôle postérieur associés à des larges plages périphériques. Cette rétinite est particulièrement redoutable car elle envahit toute la rétine en quelques jours, elle se bilatéralise fréquemment et elle se complique de décollement de

rétine et d'atrophie optique. Elle peut aussi débuter par une neuropathie optique ou s'accompagner d'une encéphalite.

La présence de zone de nécrose rétinienne est plutôt évocatrice d'une infection zostérienne (varicelle – zona virus, VZV) et justifie-t-elle aussi l'instauration d'un traitement en urgence.

L'IRM et PCR VZV sur LCR sont systématique en cas de rétinite à VZV. En cas de lésion douteuse ne permettant pas de trancher entre les virus CMV et VZV, une ponction de chambre antérieure peut être réalisée.

Elle est due à l'Herpes zoster et un antécédent de zona est habituellement retrouvé chez ces patients.

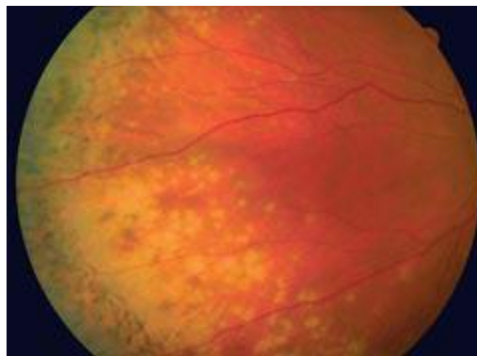


Figure II-23. Rétinite nécrosante aiguë à VZV [155].

II.6.3. Chorioretinite toxoplasmique

La toxoplasmose oculaire est une affection qui devenue rare depuis la mise en route des traitements antirétroviraux efficaces. Sa fréquence avait déjà diminué en raison des prophylaxies primaires systématiques. Elle survient chez des patients ayant un taux de lymphocytes T CD4+ environ de 100/mm³. Il s'agit généralement de la première manifestation du sida chez des patients ne connaissent pas leur séropositivité. Elle est associée à une toxoplasmose cérébrale dans un tiers des cas.

L'atteinte ophtalmologique se manifeste par un foyer de rétinite uni ou bilatérale. Elle se présente comme un foyer blanchâtre, profonde peu hémorragique, à contours flous du pôle postérieur. Une hyalite et une inflammation du segment antérieur, d'intensité variable, sont souvent associées. À la différence du sujet sain où le toxoplasme se localise dans le tissu rétinien, il a plutôt une localisation choroïdienne en cas de sida [157].

L'angiographie du foyer toxoplasmique montre une hyper fluorescence débutant en périphérie de la lésion et s'étendant aux temps tardifs sur une surface supérieure à celle de la lésion « ophtalmoscopiquement » visible. En cas de doute une nécrose virale dans

certains cas de toxoplasmose extensive, la ponction de chambre antérieure permet de rechercher l'ADN de l'agent pathogène (*Toxoplasma gondii*).

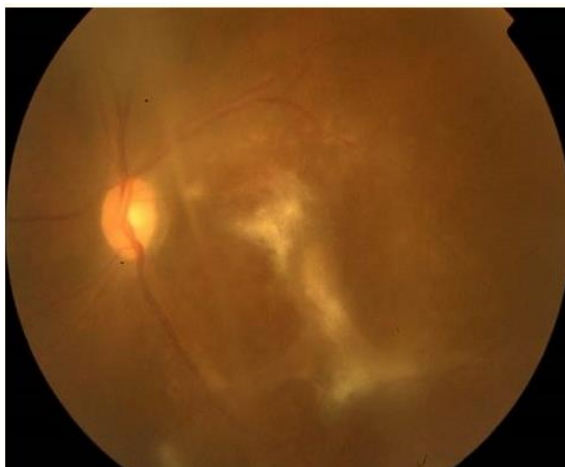


Figure II-24:Foyer blanchâtre dans l'aire maculaire s'étendant vers 6h au FO

II.6.4. Uvéïtes

Une uvéïte peut être la traduction d'une syphilis, d'une tuberculose, de la maladie de Lyme, mais aussi d'une infection par le VIH. Toute uvéïte postérieure doit conduire à la réalisation d'une ponction lombaire pour étudier le LCR afin de rechercher une des étiologies précédemment citées et ce, que le statut du patient, vis-à-vis du VIH soit connu ou non. Une ponction de chambre antérieure est recommandée pour un diagnostic plus précis. De plus, en l'absence de notion de séropositivité pour le VIH, un test de dépistage doit être proposé. La rifabutine peut être responsable d'uvéïte, nécessitant l'arrêt de cette molécule [158].

II.7. Les manifestations néoplasiques de VIH

Les personnes vivant avec le VIH développent plus fréquemment que la population générale des tumeurs malignes. Certaines tumeurs malignes ont de ce fait été incluses dans la définition du sida. Il s'agit des lymphomes cérébraux primitifs, des lymphomes non hodgkiniens et du cancer du col de l'utérus. D'autres cancers appelés « non classant » sont également plus fréquents que dans la population générale : maladie de Hodgkin, cancer bronchique, cancer du canal anal, hépatocarcinome. [51]

Les néoplasies occupent une part croissante de la morbidité et de la mortalité des sujets infectés par le VIH. L'incidence des infections opportunistes classant au stade sida a considérablement chuté depuis la mise en place des multithérapies antirétrovirales (ARV) [159].

II.7.1. Les cancers classant sida

A. Les lymphomes malins non-Hodgkinien

L'incidence des LNH augmente avec l'allongement de la durée de vie des patients. On estime que 10 % des personnes infectées par le VIH sont susceptibles de développer un LNH à un moment donné de l'évolution de la maladie VIH, quel que soit le stade d'immunodépression. Cependant, deux tiers des cas surviennent à un stade d'immunodépression avancée ($CD4 < 200/mm^3$) et sont très souvent liés au virus EBV. À l'inverse, les lymphomes survenant avec un statut immunitaire conservé sont plutôt de type Burkitt et la présence du génome viral EBV n'est retrouvée que dans 30 % des cas. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont une altération de l'état général, avec une fièvre en plateau et un amaigrissement. Ces signes sont aussi ceux de la tuberculose, cette dernière étant le principal diagnostic différentiel du LNH. Des adénopathies souvent profondes, une atteinte hépatique peut compléter le tableau. Les LNH survenant chez les patients infectés par le VIH sont plus souvent associés à des atteintes viscérales en particulier digestives et neurologiques (épidurite, lésion intracérébrale).

Le diagnostic est guidé par le tableau clinique et les données d'imagerie, et nécessite une confirmation histologique par une biopsie d'une adénopathie superficielle ou profonde, ou d'un autre organe atteint.

L'obtention d'un contrôle de l'infection VIH et d'une reconstitution immunologique grâce au traitement antirétroviral est un élément important de la prise en charge thérapeutique [51].

B. La maladie de KAPOSI

La maladie de Kaposi (MK) est l'une des manifestations cliniques liées au virus HHV-8, $\gamma 2$ -herpès virus, agent étiologique également du lymphome primitif des séreuses et de la forme plasmablastique de la maladie de Castelman [159]. (Voir chapitre pathologies cutanéomuqueuses).

C. Le cancer invasif du col utérin

L'infection par le VIH chez les femmes est associée à un risque accru d'infection par le Human Papilloma virus (HPV), agent étiologique des dysplasies cervicales, du carcinome in situ et ainsi à un surrisque de cancer du col environ dix fois plus élevé que dans la population générale selon les études. La progression de la maladie est beaucoup plus rapide et la résistance aux thérapeutiques spécifiques plus élevée en faisant donc une maladie de plus mauvais pronostic que chez la femme séronégative. Le mécanisme par lequel le VIH augmente le risque d'infection par le HPV serait à relier à l'immunodéficience induite par le VIH et à un mauvais contrôle de l'infection par le HPV. Néanmoins, les résultats des études concernant le rôle protecteur des multithérapies antirétrovirales sont contradictoires, certaines études montrant un effet bénéfique des multithérapies ARV sur le taux de régression des dysplasies cervicales, d'autres non. Ces

discordances traduisent le fait que l'amélioration du statut immunitaire apporté par les multithérapies ARV n'est pas la seule condition permettant un contrôle du HPV équivalent à celui observé dans la population générale et que d'autres facteurs pourraient intervenir.

Les mesures de dépistage et de traitement spécifique des lésions précancéreuses HPV induites sont donc à renforcer chez les patientes infectées par le VIH, ce d'autant qu'existe désormais une chronicité de l'infection VIH. Un examen gynécologique complet annuel avec frottis cervical et colposcopie est donc recommandé chez toutes femmes, quel que soit le statut immunologique et le traitement ARV [160].

II.7.2. Les cancers non-classant sida

A. La maladie de Hodgkin

L'incidence de cette maladie est augmentée d'un facteur 10 chez les personnes infectées par le VIH par rapport à la population générale. Cependant, cette pathologie n'est pas reconnue comme une manifestation du sida selon la définition de 1993. Elle peut survenir à un stade d'immunodépression modéré et son expression clinique diffère de celle habituellement rencontrée dans la population générale. En effet, les formes localisées ganglionnaires sont rares chez les sujets infectés par le VIH, alors que les formes disséminées avec atteinte viscérale et médullaire sont fréquentes. Le virus EBV est constamment associé [51].

B. Cancer bronchique

Des données récentes font apparaître une incidence de cancer bronchique deux à trois fois plus élevée chez les personnes infectées par le VIH par rapport à la population générale appariée sur l'âge. Un plus grand nombre de patients VIH + sont fumeurs (environ 60 %), ce qui n'explique qu'en partie cette sur-incidence, et les cancers surviennent 10 à 20 ans plus tôt, les formes apparaissent d'emblée plus agressives et plus disséminées. Le nombre de cas recensés ne permet actuellement pas d'établir de recommandations spécifiques en matière de dépistage, mais il est recommandé de rechercher un cancer bronchique par un scanner thoracique devant tous symptômes respiratoires chroniques non expliqués chez un patient fumeur [51].

C. Cancer anal

L'incidence du cancer du canal anal est en augmentation chez les personnes infectées par le VIH, tout particulièrement chez les homosexuels masculins mais aussi chez les femmes. Les cancers in situ et les cancers anaux invasifs surviennent généralement chez des patients ayant, comme pour le cancer du col de l'utérus, des lésions dysplasiques précancéreuses liées à des HPV oncogènes et ayant un déficit immunitaire sévère. Il est recommandé de proposer régulièrement un examen proctologique avec une anoscopie et un frottis, permettant ainsi de dépister des dysplasies à un stade précoce [51].

D. Les hépatocarcinomes

L'incidence et la mortalité associée aux hépatocarcinomes sont bien sûr à relier aux coïnfections par les virus des hépatites B et C dont la prévalence varie selon la situation géographique. Les hépatocarcinomes étaient associés à près de 2 % des décès. L'incidence des hépatocarcinomes et son évolution depuis la mise en place des multithérapies ARV n'ont pas été évalués mais Clifford et al. Estiment le surrisque à 7,0 par rapport à la population générale. De nombreux arguments biologiques et épidémiologiques supportent l'idée d'un rôle facilitant du VIH dans la genèse des hépatocarcinomes et la part de ceux-ci progresse dans les causes de décès des patients infectés par le VIH probablement en partie en raison de l'allongement général de la survie des sujets infectés par le VIH. Le rôle des multithérapies ARV et de leur fréquente toxicité hépatique par le biais d'une stéatose macrovésiculaire (insulinorésistance) et microvésiculaire (cytopathie mitochondriale) demande à être évalué. Les mesures de prévention de l'hépatocarcinome reposent sur la prise en charge thérapeutique précoce des hépatites, le sevrage en alcool, et la vaccination contre l'hépatite B [160].

Chapitre III: LES COÏNFECTIONS

III.1. VIH et les virus des hépatites

Les coinfections VIH-VHC (virus de l'hépatite C) et VIH-VHB/VHD (virus de l'hépatite B ou delta) sont devenues parmi les premiers facteurs de comorbidité et de mortalité en dehors du VIH, en grande partie en raison de l'augmentation de la durée de vie des personnes traitées pour le VIH.

La principale difficulté est d'intégrer, au sein d'une stratégie thérapeutique globale, et en tenant compte des comorbidités, les traitements anti-VIH, d'une part, et anti-VHC ou anti-VHB, d'autre part.

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, addictologue psychiatre, associations de patients et d'usagers...) est indispensable pour pouvoir prendre en compte de manière optimale ces coinfections, en conservant la qualité de vie des personnes concernées. L'évaluation de la maladie hépatique par les hépatologues doit être la plus précoce possible.

Si une guérison peut être envisagée dans l'infection par le VHC, l'objectif thérapeutique pour le VHB est d'obtenir une suspension de la réplication virale du virus B. Cependant, la régression de la fibrose et la prévention des complications de la cirrhose (dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire) constituent aussi des objectifs du traitement pouvant, en eux-mêmes, justifier d'une initiation ou de la poursuite d'un traitement dirigé contre le virus hépatotrope.

III.1.1. Coinfection VIH – VHC

A. Histoire naturelle

➤ Influence du VIH sur l'histoire naturelle du VHC

L'infection par le VIH augmente la charge virale VHC d'un facteur 2 à 8, ce qui entraîne d'une part une augmentation du risque de transmission materno-foetale (de 3 à 20 %) et de transmission sexuelle (de 0 à 3 %) du VHC par rapport à la mono-infection VHC, et d'autre part une diminution de la guérison spontanée après une hépatite aiguë C.

L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection par le VHC, avec une progression plus rapide de la fibrose et la survenue de formes rares mais graves d'hépatite fibrosante cholestatique. Le taux de cirrhose est multiplié par un facteur 2 à 5, et le délai d'apparition de celle-ci est deux fois plus court (7 à 14 ans) [161].

➤ Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

Bien que les résultats des études publiées soient contradictoires, il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution de la maladie VIH, que ce soit en termes de progression de la maladie VIH ou de restauration immunitaire sous multithérapie [161].

B. Diagnostic d'infection par le VHC

• Dépistage

Toute personne infectée par le VIH doit avoir une recherche d'anticorps anti-VHC. La positivité du test de dépistage de ces anticorps (test ELISA) indique la pratique d'un test PCR VHC qualitatif.

Il est à noter que, chez les patients VIH très immunodéprimés avec des CD4 inférieurs à 200/mm³, il peut exister des sérologies VHC faussement négatives et l'on recommande alors d'effectuer d'emblée une PCR VHC qualitative. La positivité de l'ARN VHC pose alors l'indication d'une évaluation de l'atteinte hépatique [51].

• Bilan virologique

La charge virale VHC n'est pas corrélée à l'intensité de l'atteinte hépatique mais la mesure de la PCR HCV quantitative est nécessaire avant traitement. Le génotype du VHC conditionne les indications et la durée du traitement. Les génotypes 2 et 3 sont associés à une meilleure réponse thérapeutique [51].

• Évaluation de l'atteinte hépatique

Actuellement, l'évaluation de l'atteinte hépatique peut se faire par biopsie hépatique ou par des marqueurs non invasifs tels que les marqueurs sériques de fibrose et/ou le fibroscanner.

La ponction biopsie hépatique est un examen souvent vécu comme invasif par les patients, permettant cependant d'apprécier :

- La sévérité de l'atteinte hépatique en mesurant le grade de fibrose et l'activité nécrotico-inflammatoire à l'aide d'un score semi-quantitatif (score Metavir).
- Des lésions liées à l'alcool.
- Dépister une stéatose très fréquente chez les patients porteurs du VIH, associée à une lipodystrophie et/ou une cytopathie mitochondriale et/ou dyslipidémie.
- Une éventuelle hépatotoxicité des antirétroviraux.
- Une pathologie opportuniste de localisation hépatique associée.

L'alternative actuelle à la biopsie hépatique est la combinaison d'un marqueur sérique de fibrose à l'élastométrie [51].

• Bilan radiologique

Une échographie abdominale est indispensable pour étudier le parenchyme hépatique, rechercher une hypertension portale ou une formation nodulaire.

- **Bilan des comorbidités et bilan pré thérapeutique recommandé chez les patients co-infectés**

Les tests à réaliser sont les suivants :

- Sérologie VHB, VHA.
- Évaluation de la consommation d'alcool.
- Bilan thyroïdien.
- Recherche d'auto-anticorps anti-tissus (anti-thyroperoxydase, antinucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM1).
- Cryoglobulinémie.
- Score de HOMA [51].

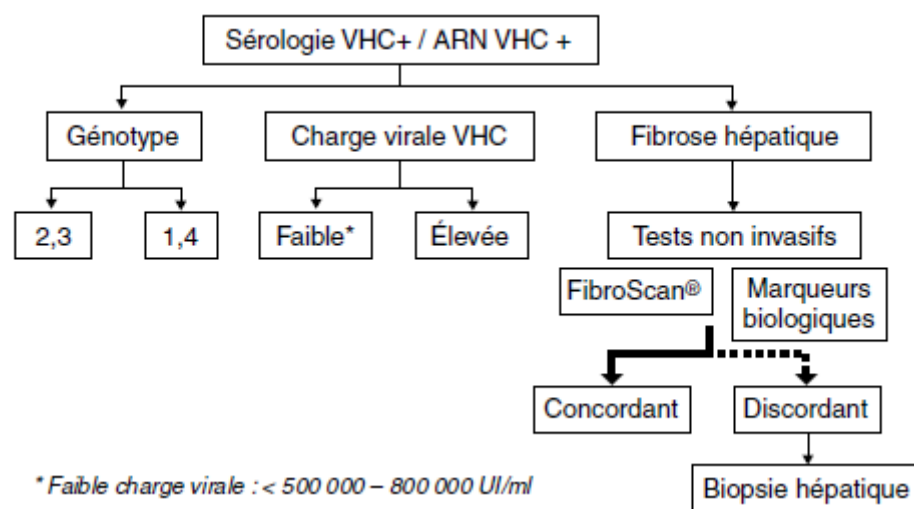


Figure III-1- Bilan initial de la Co-infection VIH/VHC [51].

III.1.2. Coïnfection VIH-VHB

A. Histoire naturelle

➤ Effets de l'infection par le VIH sur l'hépatite B

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle du VHB et aggrave le pronostic de l'hépatite chronique B. Elle augmente le passage à la chronicité de l'hépatite aiguë B par augmentation de la réplication virale B, et diminue les séroconversions HBe ou HBs spontanées.

Elle augmente la fréquence des réactivations du VHB chez les porteurs inactifs du VHB (séroréversions HBe ou HBs). L'infection par le VIH accélère la vitesse de progression de la fibrose, le développement de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. L'âge, une réplication virale B importante, un taux de CD4 bas et la persistance de l'Ag HBe sont des facteurs prédictifs de mauvais pronostic de l'infection à VHB.

➤ Effets de l'infection par le VHB sur la progression de l'infection par le VIH

Les études effectuées n'ont pas montré d'influence de l'infection virale B sur la survie ou la progression de l'infection par le VIH [161].

B. Diagnostic d'infection par le VHB

Chez toute personne infectée par le VIH, il faut pratiquer une sérologie avec recherche d'Ag HBs, anticorps anti-HBs et d'anticorps anti-HBc. Devant un test Ag HBs positif, une mesure de la répllication virale doit être effectuée (HBV – DNA).

L'atteinte hépatique est évaluée par une ponction biopsie hépatique et par une surveillance régulière échographique à la recherche de signes d'hypertension portale ou d'un hépatocarcinome [51].

III.2. VIH et IST

Les infections sexuellement transmissibles (ou vénériennes) sont des infections à transmission directe lors d'un contact sexuel. L'activité sexuelle implique un contact intime qui facilite la transmission interhumaine de nombreux micro-organismes. Même si les IST surviennent en général après des rapports sexuels, avec pénétration vaginale, orale ou rectale avec des partenaires infectés, certaines maladies peuvent se transmettre lors d'un contact corporel étroit [162].

III.2.1. VIH : une IST

L'infection VIH est, avant tout, sexuellement transmise. La transmission du VIH lors de rapports sexuels (hétérosexuels ou homosexuels) représente un pourcentage minimal de 50 à 60% des cas dans la plupart des pays développés pouvant aller jusqu'à 90% dans la plupart des pays en développement [163].

III.2.2. VIH et IST : une histoire commune

Les IST et l'infection VIH sont étroitement liées. Ainsi, les IST sont de bons marqueurs épidémiologiques de l'extension de l'infection VIH. Elles augmentent considérablement le risque de contamination par le VIH, en majorant la susceptibilité de la personne exposée, mais aussi l'infectiosité d'une personne séropositive. La présence d'une IST chez une personne exposée augmente sa susceptibilité au VIH, par divers mécanismes que sont la présence d'ulcères génitaux ou l'inflammation locale.

La présence d'une IST chez une personne séropositive, notamment chez l'homme, augmente la quantité de virus dans les sécrétions génitales et donc le risque de contamination de ses partenaires par le VIH.

Le risque de transmission de l'infection à VIH est augmenté avec :

- Les IST responsables d'ulcérations génitales : chancre mou, syphilis, herpès génital.
- Les condylomes
- Les urétrites
- Les cervico-vaginites (gonococciques, chlamydiennes, trichomonase, vaginose bactérienne, candidose)

Il existe une forte augmentation de la charge virale VIH dans les ulcérations génitales sexuellement transmises en cas de syphilis, de chancre mou et d'herpès

- Chez l'homme : il y a une augmentation de la charge virale VIH dans le sperme et les sécrétions génitales en cas d'urétrite.
- Chez la femme : il existe une augmentation de la charge virale VIH dans les sécrétions génitales en cas d'infection gonococcique, chlamydienne, en cas de trichomonase, de vaginose bactérienne, de candidose mais également en cas d'eczéma vulvaire, de sécheresse vaginale et d'utilisation de préparations traditionnelles ou de spermicides irritants pour la muqueuse vaginale [163].

Les IST peuvent également avoir de fortes répercussions sur la santé, alors qu'elles peuvent être le plus souvent guéries par un traitement antibiotique adapté. C'est pourquoi les recommandations sont de proposer un dépistage du VIH devant tout diagnostic d'une IST [164,165] et, inversement, de rechercher une IST lors de la découverte d'une séropositivité VIH [166].

III.2.3. Épidémiologie

La crainte du SIDA et les modifications des comportements sexuels qu'elle a entraînées dans les pays occidentaux, ont provoqué une diminution importante de l'incidence des IST, à partir du milieu des années 1980.

La syphilis et la gonococcie ont considérablement diminué dans la période 1985-95. En revanche, depuis 1998, on assiste à une recrudescence du nombre de cas d'IST classiques comme la syphilis, la gonococcie et, depuis 2003, la lymphogranulomatose vénérienne rectale (LGV), spécialement dans la population homosexuelle [163].

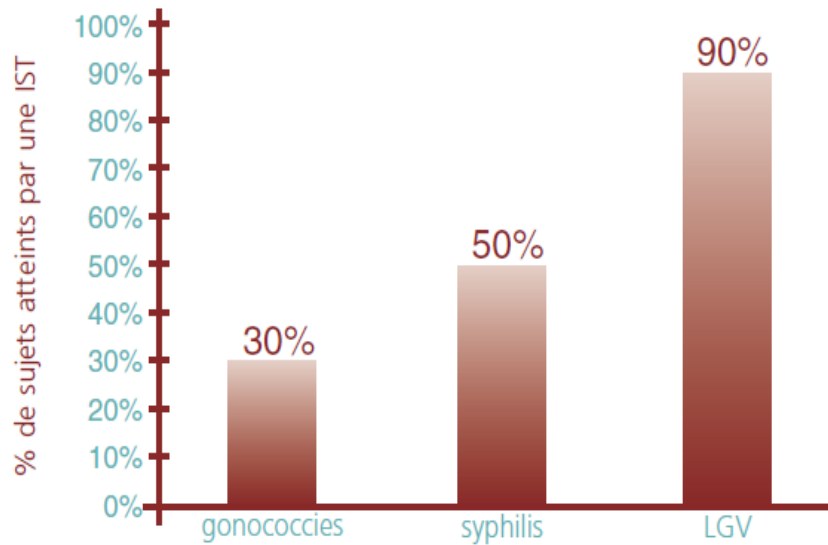


Figure III-2. prévalence de l'infection par le VIH associée à une IST [167].

III.2.4. Les différentes catégories d'IST

Les pathologies infectieuses sexuellement transmissibles, sont plus fréquentes et peuvent être plus sévères chez les PVVIH. Le risque de pathologie tumorale est également accru chez cette catégorie et doit faire envisager une stratégie de dépistage et la biopsie de toute lésion anale persistante [168-169].

Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont observées chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) et les coinfections sont plus fréquentes, pouvant réaliser des tableaux trompeurs [168]. Les prélèvements doivent être multiples et certaines formes sont plus volontiers ou quasi exclusivement observées chez les PVVIH : c'est le cas des formes sévères hyperalgiques, nécrosantes, extensives et volontiers récidivantes d'atteinte ano-rectale herpétique chez les patients immunodéprimés avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm³, nécessitant un traitement intraveineux.

La lymphogranulomatose vénérienne (LGV) : atteinte ano-rectale des sérovars L1, L2 ou L3 de *Chlamydiae trachomatis*, provoque une ano-rectite ulcérée avec des écoulements purulents ou sanglants et s'observe quasi exclusivement chez les PVVIH-HSH des grands centres urbains.

L'infection anale par un Human Papilloma Virus (HPV) : notamment par les HPV à haut risque carcinogène, est très fréquente chez les PVVIH (de l'ordre de 70% chez les HSH pour l'ensemble des génotypes à haut risque et de 35% pour le seul HPV 16 [170]). Il faut distinguer d'une part les manifestations cliniques banales et d'autre part le développement à bas bruit de lésions intra-épithéliales infracliniques pouvant devenir invasives.

Les condylomes sont retrouvés chez environ 20 % des PVVIH et sont volontiers récidivants. Dans le canal anal, ils peuvent prendre l'aspect de lésions planes ou à peine

surélevées. Leur traitement fait appel à des méthodes classiques de destruction physique ou chimique.

La tumeur de Buschke-Löwenstein (nommée aussi selon l'Organisation mondiale de la santé condylome géant) se manifeste sous la forme d'une ou de plusieurs masses péri-anales. Elle est en règle générale associée aux HPV 6 et 11. Son exérèse chirurgicale est indispensable car un cancer invasif est retrouvé dans au moins 50 % des pièces d'exérèse chirurgicale.

La maladie de Bowen n'est en réalité qu'une lésion intra-épithéliale de haut grade (AIN 3) en zone cutanée, d'aspect volontiers polymorphe (érythémateuse ou érythémato-squameuse ou érythémato-verruqueuse, ulcérée pseudo-fissuraire, voire pigmentée).

La papulose bowénoïde, due aux HPV oncogènes 16, 18, 31, 33, affecte l'adulte jeune ; elle peut se chroniciser et dégénérer en forme invasive chez le sujet immunodéprimé.

Le principal enjeu de l'infection persistante par un HPV à haut risque est le développement d'un carcinome épidermoïde du canal anal, et la population infectée par le VIH a un risque 29 fois plus élevé que la population générale de développer un carcinome épidermoïde du canal anal [171,172]. La prévalence de ce carcinome n'a pas diminué avec l'introduction des thérapies. Son diagnostic précoce est donc un enjeu important dans la prise en charge des PVVIH.



Figure III-3: Atteinte herpétique anale sévère chez un immunodéprimé.

III.3. Leishmaniose viscérale et VIH

Les coinfections à *Leishmania* - VIH sont apparues du fait de la superposition croissante des deux maladies, la pandémie de VIH - Sida atteignant les zones rurales et la leishmaniose viscérale devenant de plus en plus suburbaine. Des coinfections sont signalées dans 33 pays, en particulier dans le sud de l'Europe (Espagne, France, Italie et Portugal), les toxicomanes par voie IV représentant la principale population à risque. Mais, les cas de coinfections augmentent en Afrique de l'Est (Ethiopie) et dans le sous-continent indien où l'homme est la seule source d'infection pour le phlébotome vecteur,

d'où le risque que représentent les patients co-infectés comme réservoirs, en raison de la présence et de l'abondance des leishmanies dans leur sang périphérique.

La coinfection LV - Sida est observée chez des adultes entre 30 et 45 ans, avec une nette prédominance masculine [173]. Elle se voit fréquemment lorsque les CD4 sont inférieurs à 200/mm³. Sur le plan clinique, les signes sont proches de ceux des sujets immunocompétents (fièvre, hépatosplénomégalie, pancytopénie, Hypergammaglobulinémie. La fièvre avec pancytopénie semble cependant constituer une circonstance de découverte.

Fréquente chez les sujets infectés par le VIH ; la splénomégalie est plus rare et le taux de lymphocytes CD4 est en moyenne inférieur à 100/mm³. [174] Elle parfois comporte des localisations inhabituelles : digestive, pulmonaire, cutanée (lésions nodulaires ou ulcérées) traduisant la diffusion poly viscérale du parasite en l'absence de contrôle immunitaire de l'hôte [175].

Diagnostic

La certitude diagnostique est apportée par la mise en évidence du parasite par examen direct au niveau de la moelle osseuse et par sérologie. À l'inverse de la forme des personnes séronégatives pour le VIH, elle pose des problèmes thérapeutiques [175] de résistances au glucantime d'où la nécessité d'utilisation de l'Amphotéricine B.

**Chapitre IV: AUTRES
MANIFESTATIONS CLINIQUES**

Les autres atteintes viscérales liées à l'infection à VIH ont une présentation insidieuse. La survie des individus infectés par le VIH s'améliore globalement et les modalités thérapeutiques deviennent plus sophistiquées. Alors le praticien rencontre indubitablement des atteintes de ces derniers systèmes avec une fréquence croissante.

IV.1. Atteintes rénales

Les atteintes rénales liées au VIH peuvent se présenter sous forme d'anomalie hydro-électrolytique et acido-basique, insuffisance rénale aiguë, de trouble rénaux intercurrents ou de glomérulonéphrites directement liées à l'infection à VIH appelé néphropathie associée au VIH (NAVIH). Ces pathologies sont fréquentes en même temps à la phase symptomatique qu'à celle asymptomatique de l'infection à VIH. Aux USA plus de 90 % des patients à NAVIH sont des Noirs [176].

IV.2. Atteintes cardiaques

Une grande variété d'anomalies cardiaques a été rapportée chez les patients infectés par le VIH dont l'atteinte de la fonction ventriculaire, la myocardite, la péricardite, l'endocardite et les arythmies. L'atteinte cardiaque est la plus souvent cliniquement silencieuse et constitue une découverte d'autopsie.

Lorsque la pathologie est symptomatique, elle peut être invalidante et peut mettre en jeu la vie. Des anomalies cardiaques ont été décrites chez 25-75% de patients infectés par le VIH soumis à l'autopsie [177].

IV.3. Atteintes hématologiques

Le VIH peut être pourvoyeur de multiples anomalies hématologiques, comme une anémie, une leucopénie ou une thrombopénie. L'anémie et la neutropénie sont fréquemment rencontrées chez les patients infectés par le VIH à un stade d'immunodépression avancé et ne bénéficiant pas d'un traitement antirétroviral. Elles se corrigent généralement après l'instauration du traitement. En cas de persistance, elles doivent faire rechercher une autre étiologie (tuberculose, infection à Parvovirus B19, leishmaniose viscérale en cas d'immunodépression profonde). Il est préférable de ne pas prescrire de médicament potentiellement hématotoxique dans la combinaison antirétrovirale (comme la zidovudine AZT).

Une thrombopénie peut survenir chez 10 à 20 % des patients séropositifs pour le VIH et représente l'atteinte hématologique la plus fréquente chez des patients ne recevant pas de traitement antirétroviral. Il s'agit d'une thrombopénie auto-immune, le plus souvent asymptomatique et dont le mécanisme physiopathologique n'est pas totalement élucidé. Du fait de la fréquence élevée de cette atteinte hématologique dans le cadre de la maladie VIH, il est licite de proposer un test de dépistage du VIH chez une personne ayant une thrombopénie auto-immune et dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'est pas connu [51].

IV.4. Atteintes endocriniennes

Toutes les glandes endocriniennes peuvent être atteintes par les infections opportunistes à des degrés différents par les lésions malignes. Elles peuvent être altérées par les drogues utilisées pour le traitement des troubles liés à l'infection à VIH. Moins de 8% développent une insuffisance surrénalienne au stade SIDA. Ceux qui développent un hypogonadisme sont de 3% avec comme méfait une baisse de la libido. Le syndrome de baisse des hormones thyroïdiennes T3 et T4 a été décrit au cours de l'infection à VIH et des hypothyroïdies médicamenteuses. L'hyponatrémie est l'anomalie électrolytique la plus fréquente. Des troubles des hydrates lors de l'invasion directe du pancréas par des opportunistes (le CMV, la toxoplasmose, le sarcome de Kaposi, le lymphome) et le diabète de type I ont été rapportés en de rares cas [178].

IV.5. Atteintes rhumatologiques

Les manifestations rhumatologiques dues au SIDA sont rencontrées avec une fréquence croissante. Des patients qui se plaignent d'atteintes musculo-squeletiques varient entre 33% et 75%. La gravité de l'atteinte va de l'arthralgie intermittente à l'arthrite invalidante et à la vascularite.

De multiples anticorps, dont les anticorps antinoyaux, antiplaquettes, antilymphocytes, antigranulocytes, antiphospholipides (anticardioline et anticoagulant lupique), se rencontrent lors de l'infection à VIH, ainsi que des complexes immuns circulants, le facteur rhumatoïde, et des cryoglobulines. Malgré la présence de ces anticorps chez certains patients, les mécanismes précis par lesquels les anomalies rhumatologiques se développent n'ont pas été élucidés, probablement différents d'un trouble à l'autre. Les maladies rhumatologiques lors de l'infection à VIH peuvent être résumées comme suit : les phénomènes auto-immuns, les pathologies dermatologiques, les maladies articulaires, les myopathies, le syndrome de Sjögren et les vascularites [178].

IV.6. Neuropathies périphériques

Elles relèvent de deux grands cadres étiologiques :

- **La neuropathie liée au VIH**, dépendant plutôt du degré de réplication virale et survenant la plupart du temps chez des patients sans traitement antirétroviral efficace. Cependant, elle peut persister encore chez des patients autrefois en échec thérapeutique et maintenant contrôlés ;
- **La neuropathie toxique liée aux antirétroviraux**, principalement D4T et ddI, mais aussi parfois à la toxicité cumulée de ces antirétroviraux, en particulier de la classe des analogues nucléosidiques, avec d'autres médicaments neurotoxiques comme certains antituberculeux (isoniazide). Elle serait liée à l'atteinte mitochondriale engendrée par les analogues nucléosidiques qui inhibent certes la transcriptase inverse du VIH, mais aussi la polymérase gamma de la mitochondrie conduisant

progressivement à une altération de la chaîne respiratoire cellulaire. L'utilisation plus large du ténofovir (Viréad) ou de l'abacavir(Ziagen) a contribué à diminuer l'incidence de ces neuropathies toxiques.

Le tableau clinique est symétrique, touchant surtout les extrémités des membres inférieurs, avec des troubles sensitifs au premier plan tels que des dysesthésies et des paresthésies parfois insomniantes. Une sensation quasi continue d'engourdissement, une abolition des réflexes achilléens, alors que les réflexes rotuliens restent conservés, et beaucoup plus rarement, une diminution de la force musculaire lui sont associées. L'électromyogramme montre une dégénérescence axonale.

En cas de neuropathie liée au VIH chez un patient ne recevant pas d'antirétroviraux, c'est principalement l'instauration d'un traitement antirétroviral qui permet une amélioration clinique parfois lente.

S'il s'agit d'une neuropathie toxique, il est nécessaire de modifier la combinaison antirétrovirale en supprimant les traitements les plus neurotoxiques. Là aussi, la résolution des symptômes peut être lente, d'autant plus que le patient est plus âgé. La prise en charge de la douleur par une équipe

Chapitre V: SYNDROME DE RECONSTITUTION IMMUNE

V.1. Définition

Au cours de l'infection par le VIH, le traitement antirétroviral permet une reconstitution au moins partielle des réponses immunes, qui se traduit au plan épidémiologique par une diminution de la fréquence des infections opportunistes et de la mortalité. Cette reconstitution immunitaire peut cependant être aussi à l'origine de manifestations pathologiques qui sont rassemblées sous l'appellation de syndrome de reconstitution immunitaire (SRI ou IRIS en anglais). Le SRI regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques qui sont attribuées à la reconstitution d'une réponse immunitaire excessive vis-à-vis d'agents infectieux ou non infectieux après introduction d'un traitement antirétroviral. Ce syndrome peut être observé au cours de nombreuses pathologies infectieuses ou inflammatoires. De façon schématique, on peut distinguer trois présentations différentes du 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, mais le traitement antirétroviral introduit secondairement peut être à l'origine de manifestations liées à la réponse immunitaire vis-à-vis de fragments antigéniques de l'agent pathogène devenu inactif microbiologiquement. Deuxièmement, après l'initiation d'un traitement antirétroviral chez un patient asymptomatique, la restauration d'une réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection latente jusqu'alors. Le diagnostic de l'infection opportuniste est alors porté, alors que le nombre de CD4 est élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée. Troisièmement, des pathologies inflammatoires ou auto-immunes sont décrites après le début du traitement antirétroviral. Les manifestations du SRI sont diverses et dépendent du pathogène impliqué, mais elles sont toutes marquées par leur caractère inflammatoire.

Ce diagnostic doit être évoqué devant l'association des critères suivants :

- Apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace défini par une baisse charge virale VIH > 1 log.
- L'augmentation des CD4 est habituelle mais non constante.
- Manifestations inflammatoires et atypiques.
- Manifestations non expliquées par un effet indésirable des traitements, par une infection nouvellement acquise, par un échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, inobservance...) ou par une autre cause.

Actuellement, ce diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes reste difficile [51].

V.2. La physiopathologie

La physiopathologie du SRI paraît donc complexe avec des interactions entre les agents infectieux, la réponse immunitaire cellulaire spécifique et non spécifique sous le

contrôle du polymorphisme génétique de l'hôte (fig. 4.2). Le principal élément commun de l'immunopathologie des SRI est la reconstitution d'une immunité cellulaire spécifique dépendant des CD4 Th1 après l'initiation des traitements antirétroviraux. Par ailleurs, on observe une production très importante de cytokines pro-inflammatoires responsable des signes cliniques, avec des fièvres élevées, et du syndrome inflammatoire biologique.

Les SRI associés aux infections mycobactériennes et fongiques sont liés à la réapparition d'une hypersensibilité retardée comme en témoigne la repositivation de l'intradermoréaction à la tuberculine dans les SRI impliquant la tuberculose et par la mise en évidence, lors de SRI, de granulomes épithélioïdes et géants cellulaires.

Dans le cas des SRI liés aux infections virales, en particulier avec les herpès virus et JC virus, le mécanisme semble plutôt associé à une réponse CD8 cytotoxique, mais la physiopathologie reste incertaine. Même si des controverses persistent, des études rétrospectives concernant le plus souvent le SRI au cours de la tuberculose ont permis d'identifier certains facteurs de risque de survenue d'un SRI :

- l'immunodépression initiale ($CD4 < 100/mm^3$) ;
- la dissémination initiale de l'infection opportuniste ;
- le début précoce des antirétroviraux après le début du traitement d'une infection opportuniste.

D'autres paramètres sont plus controversés, comme par exemple une charge virale VIH élevée, le traitement antirétroviral contenant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, la baisse rapide de la charge virale VIH.

V.3. Traitement

La principale difficulté de la prise en charge du SRI est d'établir un diagnostic de certitude sans investigations excessives. Une fois le diagnostic confirmé, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'études cliniques rendent difficile l'établissement de recommandations thérapeutiques. Cependant, la reconstitution immunitaire étant l'objectif du traitement antirétroviral, celui-ci doit dans la mesure du possible être maintenu tant que la réaction inflammatoire ne met pas en jeu le pronostic vital. La poursuite ou l'introduction 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 du SRI. La corticothérapie est le traitement le plus utilisé. Les indications, posologies et durée de traitement sont à discuter en fonction de chaque situation clinique. Une posologie de 1 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines, puis diminuée progressivement, est recommandée sur la base d'avis d'experts par les SRI associés aux mycobactérioses et aux agents fongiques, mais n'a pas été évaluée par des études cliniques. On pèse le risque d'infections opportunistes surajoutées, en particulier à cytomégalovirus, lors d'une corticothérapie chez les patients les plus immunodéprimés. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie est d'autant plus important à étudier que

l'évolution des SRI est favorable dans un tiers des cas sans aucune modification thérapeutique.

Chapitre VI: PRISE EN CHARGE
THÉRAPEUTIQUE DE L'INFECTION
À VIH/SIDA

Les progrès réalisés en matière de traitements anti-VIH ont constitué une révolution thérapeutique majeure et, plus largement, ouvert une voie considérable dans la recherche antivirale.

Les traitements antirétroviraux combinés (cART) actuels permettent d'obtenir une puissance antirétrovirale importante et durable. L'objectif « indétectabilité de la charge virale » est devenu un impératif à tous les stades de la thérapeutique.

Le traitement antirétroviral doit être administré à vie. En raison de la persistance de virus intégrés dans le génome des cellules sur lesquelles les traitements ARV n'agissent pas, il n'est actuellement pas possible d'envisager l'éradication du VIH.

VI.1. Médicaments antirétroviraux

Le traitement ARV relève actuellement de 6 classes médicamenteuses (tableau III.1) qui agissent toutes en bloquant certaines étapes de la réplication virale.

Tableau VI.1. Classes d'ARV retenus.

INTI	INNTI	IP	Inhibiteurs d'intégrase (INI)
Zidovudine (AZT) 1987	Nevirapine * (NVP) 1996	Ritonavir(RTV) 1996	Raltégravir (RAL) 2007
Lamivudine (3TC) 1995	Efavirenz (EFV) 1998	Lopinavir /Ritonavir (LPV/r) 2000	Dolutégravir (DTG) 2013
Abcavir (ABC) 1998	Rilipivirine** (RPV) 2011	Atazanavir (ATV) 2003	
Tenofovir (TDF) 2001		Darunavir (DRV) 2003	
Emtricitabine (FTC) 2003			

Il existe plusieurs associations fixes : formes combinées (tableau III.2).

Tableau VI.2.Associations fixes d'ARV.

Abacavir / Lamivudine	2 INTI	600 mg + 300 mg
Emtricitabine / Tenofovir	2 INTI	200 mg + 300 mg
Tenofovir / Emtricitabine / Efavirenz	2 INTI + 1 INNTI	200 mg + 200 mg + 600 mg
Tenofovir / Emtricitabine / Rilpivirine	2 INTI + 1 INNTI	200 mg + 200 mg + 600 mg

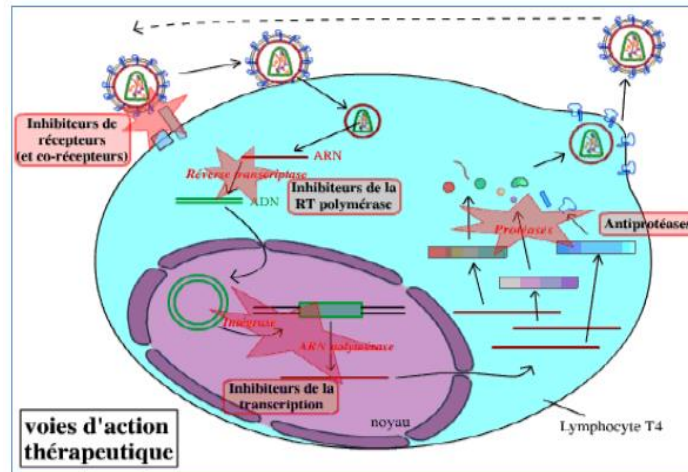


Figure VI-1 Les voies d'action thérapeutiques des ARV

VI.1.1. Mode d'action des ARV

5 classes agissant directement en interaction avec les protéines virales :

- Inhibiteur de fusion (gp120)
- Inhibiteur nucléos(t)idiques de la TI
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la TI
- Inhibiteur d'intégrase
- Inhibiteur de protéase

Les classes d'ARV agissent au niveau de 5 sites (**Figure III.2**) :

- Les Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse représentés par les inhibiteurs nucléosidiques (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) et les inhibiteurs nucléotidiques inhibent l'action de la transcriptase inverse chargée de transcrire l'ARN viral en ADN proviral contribuant à freiner la réplication virale ; ils restent les constituants de base des trithérapies ;
- Les Inhibiteurs d'Intégrase (INI) empêchent l'ADN viral d'intégrer l'ADN cellulaire.
- Les Inhibiteurs de Protéase (IP) empêchent la production de virus matures.
- Les inhibiteurs de fusion avec un seul représentant l'Enfuvirtide (T20), inhibiteur du gp 41 qui s'administre par voie parentérale. Il empêche la fusion de l'enveloppe du virus avec celle de la cellule. Il ne fait pas partie du panier d'ARV retenus (indication très limitée).
- Les inhibiteurs antagonistes du corécepteur CCR5 inhibent la liaison du gp 41 avec le corécepteur CCR5 et empêchent l'entrée du virus dans la cellule

cible ; une molécule, le Maraviroc, est approuvée. Elle ne fait pas partie du panier d'ARV retenus car son administration nécessite, au préalable, la détermination du tropisme du VIH, un examen non encore disponible.

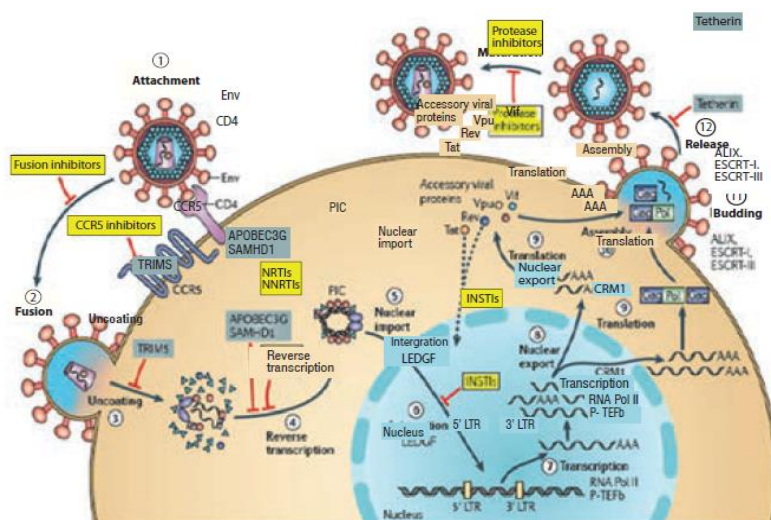


Figure VI-2. Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV.

VI.1.2. Objectifs du traitement par les ARV

L'objectif principal du traitement ARV est d'empêcher la progression de la maladie vers le stade SIDA et le décès, en maintenant, ou en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ et en rendant la charge virale (CV) plasmatique indétectable c'est-à-dire inférieur à 50 copies/mL.

À cette efficacité immunologique, s'ajoutent d'autres objectifs tels que :

- Empêcher le développement des maladies opportunistes ;
- Limiter la toxicité des traitements à court, moyen et longs termes ;
- Préserver la qualité de vie des patients ;
- Prévenir les phénomènes de résistances du VIH aux ARV.
- Diminuer la transmission du VIH ;

Le traitement antirétroviral repose sur l'association de trois (03) ARV ou trithérapie antirétrovirale indispensable pour assurer l'efficacité du traitement qui se mesure par une indétectabilité de la charge virale permanente.

Les schémas thérapeutiques recommandés sont l'association soit de :

02 INTI + 01 INNTI

OU

02 INTI + 01IP

OU

02 INTI + 01 INI

VI.1.3. Stratégies du traitement par ARV

Le suivi de la thérapeutique ARV est un impératif de la PEC et repose essentiellement sur :

- L'examen clinique régulier pour évaluer l'observance et la tolérance des ARV et rechercher l'apparition de signes d'immunodéficience ;
- La mesure de la charge virale (nombre de copies d'ARN du virus circulant dans le sang par millilitre) évaluant l'efficacité des ARV ;
- La numération des lymphocytes CD4 par mm³ pour quantifier la restauration immunitaire : elle permet de décider, le cas échéant, la mise en route ou l'arrêt d'une prophylaxie primaire ou secondaire contre les IO.
- La surveillance biologique des effets indésirables des ARV.

VI.1.4. Limites du traitement par ARV

Le traitement antirétroviral actuel, même prescrit précocement, ne permet pas d'obtenir l'éradication du virus en raison de la persistance d'une charge virale résiduelle au niveau de certains réservoirs. Dans ces sanctuaires (cerveau, organes lymphoïdes...), le virus est, en effet, à l'abri des ARV.

VI.1.5. Indications du traitement ARV

Dans le cadre de la stratégie universelle « Test & Treat », tout patient (adulte et enfant) dépisté est éligible au traitement ARV. Ce traitement doit être mis en place après une préparation.

Le succès thérapeutique est en grande partie conditionné par l'intégration de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge globale du patient qui permettra de faciliter l'observance et l'adaptation des prises d'ARV au rythme de vie du patient.

Chez les patients dépistés à l'occasion d'une IO ou d'une façon générale lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 350/mm³, il faut débiter le traitement ARV rapidement en tenant compte des spécificités propres à chaque IO (cf. chapitre Traitement des IO 2.5).

La trithérapie est la règle

Pour une gestion optimale des régimes thérapeutiques et afin de ne pas hypothéquer l'avenir du patient, le choix des associations d'ARV devrait se faire dans un contexte de pluridisciplinarité, tout particulièrement lors des changements de ligne thérapeutique.

VI.1.6. Critères pour le choix des ARV

- La puissance antirétrovirale ;
- La barrière génétique à la résistance des ARV ;
- Le profil de tolérance à court et long terme ;
- Le risque d'interactions ;
- La simplicité de prise ;
- Le " terrain " : nourrisson, enfant, femme enceinte, comorbidités ;

L'éventualité d'options thérapeutiques futures justifiant la définition des trois lignes thérapeutiques.

VI.1.7. Conduite du traitement ARV

A. En première ligne

La trithérapie repose sur l'association de : **02 INTI +01 INNTI OU 02 INTI + 01 IP**

Selon les combinaisons suivantes (**Tableau III.3**).

Tableau VI.3.Associations recommandées en 1ère ligne.

2 INTI	1 INNTI	Remarques
TDF + 3TC/FTC*	EFV EFV	Choix préférentiel*
ABC + 3TC**		Insuffisance rénale** Anémie
AZT 3TC**		Choix alternatif ***
01 IP		
TDF + 3TC/FTC*	ATV/r	Choix recommandé si : - CV >100000 cop/ml - Et/ou risque d'inobservance - Grossesse ou désir de grossesse
AZT + 3TC**	LPV/r	
ABC + 3TC***		

NB : si insuffisance rénale, le TDF non recommandée.

Dans les situations où une association comprenant EFV ou ATV/r ou LPV/r n'est pas envisageable, une alternative est possible avec une association avec la Rilpivirine (RPV) en tenant compte de ses restrictions et de son coût élevé.

TDF + FTC	RPV	Choix alternatif CV<100000 cop/ml
------------------	------------	---

Dans certains cas évoqués ci-dessous, le 3ème ARV peut être un INI Raltégravir.

Le changement du traitement ARV de 1ère ligne peut être nécessaire, indépendamment de tout échec virologique ; en cas de toxicité du traitement ARV, il y a lieu de remplacer la molécule incriminée par une autre molécule de la même famille comme suit :

- Si toxicité hématologique : AZT par TDF ou ABC
- Si toxicité neurologique : EFV par ATV/r ou LPV/r
- Si toxicité hépatique : NVP par EFV
- Si pancréatite : ABC par TDF

B. En deuxième ligne

Le traitement de 2ème ligne est indiqué en cas d'échec virologique qui se définit par le constat d'une charge virale > 1 000 copies/ml après au moins 6 mois d'un traitement bien suivi sur deux prélèvements à 15 jours d'intervalle.

La confirmation de la détectabilité sur le deuxième prélèvement se justifie par la possibilité d'une élévation transitoire et modérée (< 1000copies/ml) de la charge virale à l'occasion d'un événement intercurrent, indépendamment de tout relâchement de l'observance.

Conduite à tenir :

- D'abord évaluer l'observance,
- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses et la conformité de la posologie.
- Si l'une de ces situations est en défaut, il convient d'apporter les corrections puis de reconstruire la charge virale un mois après.
- Réaliser un test de résistance pour adapter de façon optimale la deuxième ligne thérapeutique.

Dans le cas où le résultat du test de résistance est différé, il convient de procéder au changement de la combinaison thérapeutique initiale. La règle de base est de changer au moins 02 molécules de classes différentes en tenant compte des résistances croisées selon les combinaisons suivantes (**Tableaux VI.4**) :

Tableau VI.4. Changement de 1ère ligne vers la 2ème ligne chez l'adulte.

Association de 1 ^{ère} ligne		Association de 2 ^{ème} ligne
2 INTI	1 NNTI	
TDF + 3TC / FTC	EFV	ABC ou AZT + 3TC / FTC + ATV / r ou LPV / r
ABC + 3TC		ABC ou AZT + 3TC / FTC + ATV / r ou LPV / r
AZC + 3TC		TDF ou ABC + 3TC / FTC + ATV / r ou LPV / r
TDF + 3TC / FTC	ATV / r* LPV / r*	ABC ou AZT + 3TC / FTC + EFV
ABC + 3TC		TDF ou AZT + 3TC / FTC + EFV
AZT + 3TC		TDF ou ABC + 3TC / FTC + EFV
*Si le choix pour ATV / r ou LPV / r a été fait pour non indication à EFV La molécule de remplacement sera soit DRV / r soit RAL		

C. En troisième ligne

Le traitement de 3ème ligne est indiqué en cas d'échec virologique du traitement de 2ème ligne. La conduite à tenir est la même que lors de l'échec de 1ère ligne.

La disponibilité d'un test de résistance est encore plus essentielle pour adapter d'une façon optimale le traitement ARV. Il faut introduire au moins 02 molécules parmi les ARV suivants :

DRV/r, DLG, RAL et RLP s'ils n'ont pas été utilisés chez le patient.

Pour les changements thérapeutiques, il faut tenir compte de la résistance et de la barrière génétique des ARV (voir tableau ci-dessous).

1. Résistance Croisées

Résistance croisée obligatoire entre	NVP et EFV
	3TC et FTC
Résistance croisée possible entre	AZT, ABC, DDI, plus rarement TDF
	LPV/r et ATV/r

2. Barrière génétique des ARV

Faible	Intermédiaire	Forte
Une seule mutation	Plusieurs mutations	Nombreuses mutations
NVP, AFV, 3TC, FTC, RAL	AZT, ABC, TDF, DDI, ETR, DTG	LPV/r, ATV/r, DRV/r

Conduite à tenir devant des situations particulières

A. Primo infection

Toute primo-infection symptomatique ou non doit être traitée rapidement, idéalement dans les 48 heures suivant le diagnostic pour limiter la constitution du réservoir viral. L'association

TDF +FTC/3TC + ATV/r ou LPV/r doit être privilégiée. Le remplacement d'ATV/r ou LPV/r par RAL est une alternative.

B. Femme enceinte

Pour la prise en charge de la femme enceinte séropositive, il faut se référer à l'instruction n°17 du 29 novembre 2015 relative à la généralisation de la mise en œuvre de la stratégie nationale d'élimination de la transmission mère-enfant du VIH.

Première éventualité : Femme enceinte sous traitement ARV

- Si traitement ARV efficace [charge virale indétectable] :
 - Conserver le traitement ARV en évitant EFV le 1er trimestre
 - Accouchement par voie basse
 - Chez le Nouveau-né :
 - AZT seul pendant 04 semaines en choix préférentiel ou NVP seule en choix alternatif pendant 02 semaines
 - Contre-indication de l'allaitement maternel
 - CV à M0, M1 et M3
 - Contre-indication des vaccins BCG et VPO.

- Si traitement ARV inefficace [charge virale détectable]
 - Faire un test génotypique de résistance
 - Modifier le traitement initial selon les règles évoquées au en évitant EFV au 1er trimestre

- Programmer une césarienne à la 38^{ème} SA, si la CV est supérieure à 400 copies/ml, programmer une césarienne à la 36^{ème} SA
- Chez le nouveau-né :
 - Débuter le traitement dans les heures qui suivent la naissance : AZT seul pendant 04 semaines en choix préférentiel ou NVP seule en choix alternatif, pendant 02 semaines
 - Contre-indication de l'allaitement maternel
 - CV à M0, M1 et M3
 - Contre-indication des vaccins BCG et VPO.

Deuxième éventualité : découverte de la séropositivité en cours de grossesse

- Débuter le traitement ARV dès que possible même lors du premier trimestre de la grossesse en évitant EFV.
- Modalités d'accouchement
 - Si charge virale détectable [> 400 copies/ml] :
 - Césarienne programmée à la 38^{ème} semaine d'aménorrhée.
 - Traitement renforcé pour le nouveau-né par AZT et 3TC pendant 4 semaines et NVP pendant 2 semaines
 - Si charge virale indétectable [< 50 copies/ml]
 - Accouchement par voie basse
- Pour le nouveau-né :
 - AZT seul pendant 04 semaines en choix préférentiel ou NVP seule en choix alternatif pendant 02 semaines
 - Allaitement maternel contre-indiqué
 - Faire chez nouveau-né une CV à M0, M1 et M3
 - Vaccins BCG et VPO contre indiqués

Troisième éventualité : découverte séropositivité à la fin de du troisième trimestre ou au moment du travail :

- À adapter éventuellement selon le traitement du partenaire si sa charge virale n'est pas indétectable ou selon son test de résistance.
 - Choix préférentiel TDF+3TC/FTC+RAL ou TDF+3TC/FTC+DRV 600/r x 2/j
 - Choix alternatif si situation à très haut risque de transmission (partenaire traité non contrôlé, primo-infection, ...) : TDF+3TC/FTC+DRV DRV 600/r x 2/j+RAL

Dans cette hypothèse, un retour à une trithérapie plus classique en faisant un choix entre DRV/r et RAL est souhaitable à distance de l'accouchement sous réserve de la vérification à 2 reprises de l'indéfectabilité de la charge virale.

- Pour le nouveau-né
 - AZT+3TC+LPV/r pendant 4 semaines ou AZT+3TC (4 semaines) + NVP pendant 2 semaines
 - Allaitement maternel contre-indiqué
 - CV à M0, M1 et M3.
 - Vaccins BCG et VPO contre indiqués

C. Accident d'exposition a un liquide biologique (AELB)

➤ En cas d'accident d'exposition au sang (AES)

- **Premières mesures :**
 - Lavage local immédiat de la plaie avec de l'eau courante et du savon ;
 - Rinçage
 - Application d'un antiseptique : alcool à 70° pendant 03 mn, ou polyvidone iodée solution dermique pure pendant 05 mn ou eau de javel à 12° diluée au 1/10 pendant au moins 10 minutes.
 - Prélèvement immédiat du sujet source pour sérologies VIH, VHB et VHC
 - Prélèvement de la victime pour sérologies VIH, VHB et VHC dans la semaine suivant l'exposition

- **Évaluer le risque :**

Le plus précocement possible et dans une consultation formalisée pour mieux apprécier la sévérité du risque (tableau 5) :

Tableau VI.5. Indications à la Prophylaxie Post Exposition.

Risque et nature de l'exposition	Patient source	
	Connu positif VIH ou test rapide positif	Sérologie inconnue
Risque important : Piqûre profonde Piqûre avec aiguille creuse, Dispositif intra vasculaire (artériel ou venimeux)	Prophylaxie Recommandée	Recommandée uniquement si Patient source ou situation à risque*
Risque intermédiaire : Coupure au bistouri Piqûre aiguille IM ou sous cutanée Piqûre aiguille pleine Exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact supérieur à 15mn	Prophylaxie Recommandée	Non recommandée
Risque minime : Autre cas Piqûre avec seringues abandonnées Griffures ou morsures	Non Recommandée	Non recommandée
Patients à risque : Statut sérologique inconnu, patient ayant une infection opportuniste, patients ayant des symptômes évoquant le VIH (diarrhée chronique, amaigrissement important ...). Polytransfusés et toxicomanes IV, patient refusant la sérologie VIH, sujet homo ou hétérosexuel avec partenaires multiples, enfants nés de mère séropositive au VIH.		

- **Décision thérapeutique :**

Idéalement avant la 4^{ème} heure, au plus tard avant la 72^{ème} heure.

- AZT+3TC+LPV/r ou ATV/r (à adapter éventuellement selon les traitements reçus du patient source si sa charge virale n'est pas détectable ou selon son test de résistance).
- Choix préférentiel TDF+3TC/FTC+RAL
- Choix alternatif TDF+3TC/FTC+DRV 800/r
- Assurer une surveillance sérologique (sérologies VIH, VHB et VHC) pendant 03 mois (4 mois)

Si le patient reçoit un TRT préventif [traitement Post-Exposition], le décompte débutant à la fin du traitement) soit à M1 et M3 (ou M4).

- Informer la victime de déclarer l'accident du travail dans les 48 heures.
- Dans l'attente des résultats sérologiques, préconiser des relations sexuelles protégées

A. En cas d'accident d'exposition sexuelle

La démarche est la même que lors d'un AES, elle consiste à :

- Évaluer le risque qui est essentiellement lié au statut sérologique du sujet source
- Décider, le cas échéant, de la mise en route du traitement ARV (idem AES)
- Assurer la même surveillance sérologique que dans l'AES

D. Traitement de l'infection VIH- 2

Le principe du traitement de l'infection à VIH-2 est le même que pour le VIH-1. Par contre, du fait d'une résistance naturelle aux INNTI, le 3ème ARV de la trithérapie sera soit ATV/r ou LPV/r soit RAL. Le suivi virologique n'est pas disponible en routine.

VI.2. Prise en charge thérapeutique des infections opportunistes

La prise en charge thérapeutique des infections opportunistes comprend :

- Un traitement préventif ou prophylaxie primaire qui correspond à la prévention d'une infection que le patient n'a encore jamais présenté
- Un traitement curatif lorsque la maladie est déclarée
- Un traitement prophylactique secondaire après la survenue d'une infection afin d'éviter sa récurrence

VI.2.1. Les infections pulmonaires

A. Pneumocystose

➤ Traitement curatif

1. **Le Cotrimoxazole** (triméthoprim TMP - sulfaméthoxazole SMX) est le traitement de première intention de référence : chez l'adulte : TMP 20 mg/kg/j + SMX : 100 mg/kg/j.

- Par voie IV de préférence : soit 10-12 ampoule de Cotrimoxazole / 24 heures en 4 perfusions d'une heure dans 250 cc de sérum physiologique toutes les 6 heures (1 ampoule = 400 mg SMZ + 80 mg TMP)
- La voie orale est possible :
 - Soit 6-8 cp de Cotrimoxazole fort en 4 prises (01 cp de Cotrimoxazole fort = 800 mg SMZ+ 160 mg TMP)
 - Soit Cotrimoxazole faible 12 cp en 4 prises (1 cp de Cotrimoxazole faible=400 mg SMZ+ 80 mg TMP)

- Durée de traitement : 21 jours.
- Si hypoxémie (< 70 mm Hg) ou polypnée supérieure à 30 /mn) administration de Corticoïdes IV + transfert en milieu de réanimation

2. **Corticothérapie** : Prédnisone 40 mg × 2/j de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10, et 20 mg/j de J11 à J14.

➤ **Surveillance du traitement**

- Surveillance clinique : allergie (fièvre, rash, syndrome de Stevens Johnson...)
- Surveillance biologique au moins une fois par semaine : NFS + plaquettes (leucopénie, thrombocytopénie), créatininémie ; SGOT/SGPT, phosphatases alcalines
- Les ARV sont introduits habituellement après 15 jours de traitement

➤ **Traitement prophylactique**

- **Traitement prophylactique primaire** à administrer si taux de CD4 < 200 /mm³ : Cotrimoxazole faible 1 cp /j.
- **Traitement prophylactique secondaire** à entreprendre immédiatement après le traitement d'attaque :
- Cotrimoxazole faible 1 cp/j tant que le taux de CD4 reste égal ou inférieur à 200/mm³.
- Arrêt de la prophylaxie secondaire si CD4 > 200 / mm³ (et > 15%) vérifié sur deux examens à six mois d'intervalle [179].

B. Cryptococcose

En cas d'atteinte pulmonaire, le bilan d'extension doit être effectué à la recherche d'une dissémination. En l'absence d'autre atteinte signant une dissémination le traitement recommandé est le Fluconazole (400 mg/j). Une association de Fluconazole (400 mg/j) et de 5-fluorocytosine a été proposée pour une durée de dix semaines mais elle peut être mal tolérée au plan digestif.

C. Histoplasmosse

Dans les rares cas de formes non disséminées ($\leq 5\%$) et en l'absence de signe de gravité, un traitement ambulatoire par Itraconazole peut être prescrit en prenant en compte les interactions médicamenteuses. Dans les formes sévères et/ou disséminées, le traitement comporte initialement de l'Amphotéricine B liposomale à 3 mg/kg par jour pendant une à deux semaines puis de l'Itraconazole 200 mg deux fois par jour (après une dose de charge à 200 mg × 3/j pendant trois jours) pendant au moins un an [53].

D. Coccidiomycose

C'est la mycose systémique la plus difficile à contrôler. Dans les formes pulmonaires non compliquées ou les formes disséminées non méningées, le traitement repose sur un azolé (Fluconazole ou itraconazole à 400 mg/j, plus récemment posaconazole 800 mg/j) puis un traitement d'entretien. Dans les atteintes pulmonaires diffuses, l'amphotéricine B à 0,5 à 0,7 mg/kg est utilisé jusqu'à amélioration suivi d'un azolé [53].

E. Paracoccidioïdomycose

Le traitement n'est pas consensuel. Il est proposé de traiter les formes sévères par amphotéricine B et de prendre le relais par l'itraconazole supérieur ou égal à 200 mg/j. La prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole ou un traitement par fluconazole prévient l'apparition de la paracoccidioïdomycose [53].

F. Blastomycose

Chez le patient infecté par le VIH, l'amphotéricine B 0,7 à 1 mg/kg par jour est instituée pendant deux à quatre semaines. Un relais est ensuite pris par itraconazole jusqu'à restauration immunitaire. Dans les formes non sévères, l'itraconazole est utilisé en première intention [53].

G. Pénicilliose

Le traitement recommandé chez le patient infecté par le VIH est l'amphotéricine B 0,6 mg/kg par jour pendant 15 jours, puis itraconazole 200 mg deux fois par jour pendant dix semaines. Un traitement d'entretien par itraconazole 200 mg/j est ensuite institué [53].

H. Les Mycobactérioses

1. La tuberculose

➤ Traitement curatif

Le traitement recommandé est celui du schéma national : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) et Ethambutol (E) avec la même durée de 6 mois que chez l'immunocompétent.

Ce traitement de première ligne comporte une phase initiale de 2 mois de R, H, Z et E suivie d'une phase de d'entretien de RH.

Les ARV peuvent être introduits après 2 à 4 semaines de traitement antituberculeux (un taux de CD4 < 50/mm³ poussera à débiter les ARV à 2 semaines de traitement), compte tenu des réactions d'intolérance et des réactions paradoxales en rapport avec la restauration immunitaire (exacerbation des signes cliniques et radiologiques) et ce afin de les minimiser. Il y a lieu de tenir compte des interactions

médicamenteuses entre la rifampicine et les ARV en particulier les anti-protéases et la NVP. Les 2 ARV recommandés comme 3ème agent sont EFV (à la dose habituelle) en 1ère intention ou RAL en 2ème intention.

➤ **Surveillance du traitement**

- Surveillance clinique : allergie, troubles digestifs, troubles visuels
- Surveillance biologique : bilans hépatiques et rénal

➤ **Traitement prophylactique**

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations [179].

2. Les Mycobactérioses atypiques

➤ **Traitement curatif**

Le traitement curatif fait appel à l'association :

- Clarythromycine 1 à 1,5g en 2 prises par jour
- Ethambutol : 15 à 20mg/kg/j per os en une seule prise le matin à jeun
- Rifabutine : 300mg/j soit 2gélules per os en une seule prise le matin à jeun

La durée du traitement est mal codifiée : elle est au moins de 6 mois.

➤ **Surveillance du traitement**

- Surveillance clinique : allergie, troubles digestifs, troubles visuels
- Surveillance biologique : bilans hépatique et rénal [179].

I. Pneumonies bactériennes

Le traitement initial des pneumonies bactériennes doit cibler impérativement *S. pneumoniae* et *H. influenzae*. Ainsi, conformément aux recommandations actualisées de 2010 sur le traitement des infections respiratoires basses, également applicables aux patients infectés par le VIH, l'antibiothérapie de première intention repose sur ceftriaxone (1 à 2 g/j) ou l'association amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j). Dans les formes sévères, l'association à une antibiothérapie active sur la légionellose, telle que les macrolides, doit être discutée. En effet, l'utilisation des fluoroquinolones doit toujours être pondérée par le risque de retarder le diagnostic d'une infection à mycobactérie et de sélectionner un mutant résistant. La durée moyenne de traitement est de sept jours avec des différences de durée selon les agents infectieux et la sévérité de l'atteinte. Après deux à trois jours, l'antibiothérapie doit être évidemment adaptée à l'évolution clinique et/ou aux résultats microbiologiques [105].

VI.2.2. Les infections neurologiques

A. Toxoplasmose cérébrale

➤ **Traitement curatif**

- Le traitement d'attaque de première intention de référence fait appel : Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprimine) à raison de 10-12 ampoules /24 heures selon le poids en 4 perfusions d'une heure dans 250 cc de sérum physiologique toutes les 6 heures (1 ampoule = 400 mg SMZ + 80 mg TMP).
- Un relais par voie orale à la dose de 2 cp 2 à 3 fois (selon le poids) par jour de cotrimoxazole fort (960 mg) est souhaitable dès que l'état clinique le permet.
- Dans les toxoplasmoses sévères avec œdème cérébral important, une corticothérapie à la dose de 1mg/kg peut se discuter ; la durée sera fonction de l'évolution.
- Durée du traitement : 6 semaines
- L'efficacité du traitement après confirmation du diagnostic se juge après 15 jours de traitement par l'amélioration clinique et radiologique (TDM ou IRM).

➤ **Surveillance du traitement**

- **Surveillance clinique** : allergie, troubles digestifs
- **Surveillance biologique au moins une fois par semaine** : NFS, plaquettes ; bilan hépatique et rénal Les ARV seront débutés habituellement après 4 semaines de traitement.

➤ **Traitement prophylactique**

- **Le traitement prophylactique primaire** fait appel au Cotrimoxazole avec moins de 200 CD4/mm³ : Cotrimoxazole faible à raison d'un cp/jour.
- **Le traitement prophylactique secondaire** est prescrit dans tous les cas après le traitement d'attaque : il fait appel à la même posologie : Cotrimoxazole faible à raison d'un cp/jour.
- **Arrêt de la prophylaxie primaire et secondaire** si CD4 > 200 / mm³ (> 15%) vérifiés sur deux examens à O3 mois d'intervalle.

B. Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)

➤ **Traitements curatifs**

Il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique spécifique du JC virus ayant fait la preuve de son efficacité. Seule la mise en route précoce d'un traitement antirétroviral a montré son efficacité dans cette indication. L'objectif de cette stratégie est

de restaurer dans les meilleurs délais une réponse immunitaire capable de contrôler la réplication intracérébrale du virus JC mais ses modalités restent débattues.

Les associations recommandées actuellement en première ligne incluant des molécules récentes doivent être utilisées de préférence à celles basées sur des antirétroviraux à score élevé de pénétration intracérébrale qui ne sont aucunement justifiées sur le plan théorique dans cette indication. Ainsi que l'a suggéré une étude non comparative de pentathérapie incluant de l'enfuvirtide montrant une survie à un an de 75 % significativement supérieure à ce qui était habituellement observé antérieurement avec une trithérapie classique, les stratégies d'intensification du traitement antirétroviral peuvent être envisagées mais exposeront pour certains à un risque accru d'IRIS. De telles formes inflammatoires surviennent dans environ 15 % des cas, inaugurant parfois la LEMP dans les semaines suivant l'introduction ou la reprise d'un traitement antirétroviral. Elles sont rarement fatales et l'utilisation des corticoïdes est donc à réserver aux formes à risque d'engagement cérébral (CIII). D'autres stratégies d'immuno-intervention comme l'utilisation de l'IL-7 (ATU nominative) sont en cours d'évaluation.

Le traitement de la LEMP repose donc sur la mise en route le plus rapidement possible d'un traitement antirétroviral efficace (BII), renforcé par un inhibiteur de l'intégrase ou l'enfuvirtide [111].

➤ Traitements préventifs

Le seul traitement préventif, que ce soit en prévention primaire ou en prophylaxie secondaire, est le traitement antirétroviral efficace.

C. Lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC)

Sur le plan thérapeutique la corticothérapie peut faire disparaître transitoirement la tumeur à l'imagerie, voire même négativer la biopsie (tumeur fantôme). Elle doit être évitée autant que faire se peut avant que le diagnostic de certitude soit posé. En cas de besoin un antiœdémateux osmotique doit être préféré. Le traitement antitumoral doit être confié à une équipe spécialisée d'onconeurologie ou d'immunohématologie. Il repose sur une polychimiothérapie lourde à base de méthotrexate à fortes doses. Une radiothérapie complémentaire peut être discutée [196]. Le traitement cytotoxique doit être accompagné d'un traitement antirétroviral indispensable à la restauration immunitaire, seule à même de contrôler la dérégulation de l'infection EBV à l'origine de la transformation lymphomateuse. Le pronostic vital apparaît plus sombre encore que celui des LPSNC des sujets non infectés par le VIH. Il est pour partie conditionné par un index de Karnofsky supérieur à 70 et par la mise en place d'un traitement antirétroviral combiné [184].

D. Encéphalites virales

• Encéphalite à VIH

Le traitement repose sur l'instauration rapide d'une multithérapie antirétrovirale ou la modification d'un traitement existant en choisissant des molécules ayant une bonne diffusion dans le système nerveux central (névirapine, indinavir, lopinavir, AZT, lamivudine, abacavir). Un génotype de résistance du virus isolé à partir du LCR permet de vérifier l'absence de résistance virale ou d'adapter le traitement antirétroviral.

• Encéphalite à cytomégalovirus (CMV)

Un traitement anti-CMV, par foscarnet IV ou ganciclovir IV en monothérapie ou le plus souvent en association, est à débiter en urgence et pour une durée de 21 jours aux mêmes doses que pour la rétinite à CMV. Le pronostic de cette atteinte est grave. De ce fait :

- **Le traitement d'attaque** se compose alors de l'association ganciclovir et foscarnet.
- **Une prophylaxie secondaire** s'impose en cas d'atteinte neurologique, avec une association de ganciclovir et de foscarnet par voie intraveineuse à raison de, respectivement, 5 mg/kg/j et 90 mg/kg/j en une perfusion intraveineuse. Cette prophylaxie peut être interrompue sous cART lorsque la charge virale est contrôlée lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 est supérieur à 100/mm³.

E. Cryptococcose neuroméningée (CNM)

➤ Traitement curatif

Le traitement d'attaque fait appel en première intention :

- Dans les formes les plus sévères :

Amphotéricine B : 1mg/kg/jour (adulte et enfant) à diluer dans 250 ccs de sérum physiologique à faire passer en 3-4 heures, précédée d'une injection de corticoïdes et de la prise d'un antihistaminique 30 mn auparavant (pour diminuer les effets secondaires) pendant 2 semaines. " à ne donner que si risque connu "

Puis, relais par Fluconazole par voie orale 400 mg/jour chez l'adulte et 6 à 8 mg/kg/j hyperhydratation (d'au moins 2 litres chez l'adulte) associée à l'Amphotéricine B est nécessaire pour prévenir la toxicité rénale.

Amphotéricine B liposomale 3 à 5 mg/kg/j sera préconisée en choix préférentiel

- Dans les formes peu sévères

Fluconazole : 1200 mg/jour chez l'adulte par voie IV ou par voie orale si l'état du patient le permet pendant 15 jours (phase d'attaque) puis 400 mg /j pendant 8 à 10 semaines (phase d'entretien).

Associées au traitement antimycosique, des PL déplétives répétées guidées par la mesure de la pression du LCR sont indispensables et jouent un rôle déterminant dans le pronostic.

➤ **Surveillance du traitement**

- **Surveillance clinique** : anorexie, céphalées, nausées, anémie, phlébite, hypotension orthostatique si Amphotéricine B
- **Surveillance biologique** :
 - PL de contrôle après 2 semaines de traitement,
 - Si Amphotéricine B : ionogramme sanguin et bilan rénal rapprochés (risque d'hypokaliémie sévère et d'insuffisance rénale)
 - Si Fluconazole : bilan hépatique
 - L'antigène du cryptocoque peut persister des mois après le traitement et c'est la culture du LCR qui prouve la rechute ou l'échec.
 - Les ARV ne doivent pas être débutés très précocement (risque de syndrome de restauration immunitaire sévère) : en règle, pas avant la 4ème semaine.

➤ **Traitement prophylactique**

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire : Fluconazole : 200 mg/jour, cette prophylaxie secondaire peut être arrêtée si le taux de lymphocytes CD4 est $> 100 /\text{mm}^3$ pendant plus de 6 mois.

F. Tuberculose neuroméningée

Le traitement repose sur une quadrithérapie anti-BK. Les corticoïdes en début de traitement amélioreraient les méningites tuberculeuses de moyenne gravité chez les sujets non VIH et par extension peut-être aussi celles des patients VIH.

VI.2.3. Les infections digestives

En plus du traitement symptomatique, le traitement curatif fait appel :

- En cas de diarrhée bactérienne : antibiothérapie adaptée.
- En cas de microsporidie (*Septata intestinalis*) : Albendazole ou Métronidazole.
- En cas de cryptosporidie : ARV.
- En cas d'isosporidie : Cotrimoxazole.
- En cas de CMV : Ganciclovir.
- En cas d'atteinte herpétique : l'aciclovir

- En cas de candidose : L'amphotéricine B
- Traitement prophylactique
 - Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
 - Traitement prophylactique secondaire : Cotrimoxazole en cas d'isosporidiose ; et Ganciclovir en cas de CMV [179].

VI.2.4. Les infections cutanéomuqueuses

A. Éruption de la primo- infection

- Un traitement antirétroviral précoce est indiqué, indépendamment, des symptômes, du taux de CD4 et de la charge virale, lors d'une primo-infection.
- Le malade doit être clairement informé des risques de transmission du VIH à son entourage et des mesures de prévention indispensables.
- Le traitement doit s'associer à la demande d'un test de résistance des virus transmis, à tous les patients positifs avec adaptation du traitement antirétroviral aux résultats si besoin.

B. Dermite séborrhéique

- **Traitement local** : Kétoconazole en alternance avec dermocorticoïdes [135].

C. Dermatophytie

- **Traitement local** : Imidazolés (kétoconazole, itraconazole) : une application x2/j pendant 2 à 4 semaines, voire plus si nécessaire
- **Traitement général** :
 - Griséofulvine : 500mg à 1g en 3 prises/j pendant plusieurs semaines (fonction du déficit immunitaire et de l'évolution).
 - Kétoconazole : 200mg/j pendant plusieurs semaines selon le déficit immunitaire et l'évolution).

NB : Toxicité hépatique à prendre en compte dans l'association avec les ARV et certains antituberculeux [135].

D. VZV

- **Traitement curatif**
 - Si zona étendu et/ou sévère ou varicelle : Acyclovir IV 10 mg/kg/8 h en 1 perfusion par heure dans du sérum physiologique pendant 14-21 jours ;
 - Si zona limité : Acyclovir par voie orale 800mg x 4/ j pendant 10 jours
 - Si zona ophtalmique : Acyclovir IV 10 mg/kg/8 heures pendant 10 jours + suivi ophtalmologique.

➤ **Surveillance du traitement**

- Surveillance clinique : troubles digestifs.
- Surveillance biologique hebdomadaire : NFS + plaquettes ; urée sanguine, créatinémie

➤ **Traitement prophylactique**

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire : pas de recommandations [179].

E. Candidoses cutanéomuqueuses

Candidose buccale

➤ **Traitement curatif**

Soit traitement local pendant 2 semaines : Bains de bouche 2 à 3 fois/jour avec une solution orale d'Amphotéricine B (1 ml 4 fois /jour), ou de Nystatine ou Gel buccal de Fluconazole. Soit Fluconazole :100 mg/ jour pendant 07 jours,

➤ **Surveillance du traitement**

- Surveillance clinique
- Surveillance biologique : bilan hépatique

➤ **Traitement prophylactique**

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire : pas de recommandations

Candidose vaginale

➤ **Traitement curatif**

Le traitement fait appel à : Miconazole ou Econazole ovules gynécologiques : 2/jour et /ou Fluconazole per os : 50 à 100 mg/jour pendant 3 à 7 jours (candidose prolongée et/ou réfractaire).

➤ **Surveillance du traitement**

- Surveillance clinique
- Surveillance biologique : bilan hépatique

➤ **Traitement prophylactique**

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire : pas de recommandations]

F. La maladie de KAPOSI

Traitement antirétroviral, chimiothérapie par voie systémique ou locale, interféron alpha, thérapies ciblées, radiothérapie, cryothérapie/cryochirurgie constituent à ce jour l'arsenal thérapeutique dont nous disposons. Ces méthodes ont été pour la plupart évaluées à l'ère des pré-cART mais certaines sont encore en cours d'évaluation. Si le ganciclovir et /ou sa prodrogue, le valganciclovir, évalués dans le cadre d'essais randomisés, ont permis de réduire le portage oral et la réplication de HHV8 ainsi que la baisse de l'incidence de MK de 75 % en per os [185] et de 93 % par voie veineuse [186], aucun agent anti-herpétique n'a démontré une quelconque efficacité dans le traitement d'une MK avérée.

G. Herpes cutanéomuqueuses

➤ Traitement curatif

- **Valaciclovir** : 500mg x2/j per os pendant 10 jours.
- **Acyclovir** :
 - Formes bénignes : 1000 mg répartis en 5 prises /jour pendant 5 jours.
 - Formes graves : 5 à 10 mg/kg/8 heures en 1 perfusion par heure dans du sérum physiologique pendant 14 à 21 jours.
- En cas de résistance à l'Acyclovir : Ganciclovir 10 mg/kg/jour en 2 perfusions d'une heure dans du sérum salé isotonique ou glucosé à 5% pendant 3 à 4 semaines.

➤ Surveillance du traitement

- Surveillance clinique : troubles digestifs.
- Surveillance biologique hebdomadaire : NFS + plaquettes, urée sanguine, créatinémie.

➤ Traitement prophylactique

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire : indiqué en cas de lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient ayant des CD4 < à 100/mm³), Herpes chronique ou fréquentes récurrences (> 6/an) : **Valaciclovir** : per os (1 g/j en une ou deux prises) pendant au moins 12 mois ou **Acyclovir** : 400mgx2/jour pendant 6 à 12 mois [179].

H. Psoriasis

Dermocorticoïdes et préparations salicylées. Amélioré par le traitement ARV [149]. Molluscum contagiosum. Ablation à la curette [51].

VI.2.5. Les infections oculaires

A. Rétinites à CMV

➤ Traitement d'attaque

- Le traitement de référence pour la rétinite à CMV est le ganciclovir (Cymevan) ou le foscarnet (Foscavir) intraveineux. Un contrôle régulier du fond d'œil est nécessaire pour s'assurer de la cicatrisation des lésions.
- Le ganciclovir (*Cymevan*) est prescrit en IV à la dose de 10 mg/kg/j en deux perfusions pour une durée de 21 jours. La principale toxicité du ganciclovir est hématologique, avec une neutropénie fréquente ainsi qu'une anémie.
- Le foscarnet (*Foscavir*) est prescrit à la dose de 180 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses lentes de 2 heures chacune, pour une durée de 21 jours ; ce traitement est associé à une hyperhydratation par voie intraveineuse avec un soluté salé isotonique.

Des alternatives sont possibles :

- Le cidofovir (Vistide), en cas d'intolérance aux deux traitements précités.
- Le valganciclovir (Rovalcyte), prodrogue du ganciclovir, s'utilise en traitement d'attaque à la dose de 900 mg, 2 fois/j pendant 21 jours.

➤ Prophylaxie secondaire

Une prophylaxie secondaire s'impose après tout épisode de rétinite à CMV du fait de la survenue quasi systématique de rechute dans un délai de 2 à 3 semaines et ce, tant que persiste une immunodépression avec un nombre de lymphocytes CD4 < 100/mm³. Lorsque la restauration immunitaire sous cART permet d'atteindre un taux de CD4 > 100/mm³, on peut envisager un arrêt de la prophylaxie secondaire en poursuivant la surveillance mensuelle du fond d'œil tant que le taux de CD4 reste inférieur à 200/mm³.

➤ Traitement local et chirurgical

Le traitement local est une alternative et peut se présenter sous forme d'injections intravitréennes ou d'un dispositif intravitréen : ganciclovir à raison d'une injection intravitréenne/semaine (400 µg à 2 000 µg/semaine). Le dispositif intravitréen contient 4,5 mg de ganciclovir relargué en continu pendant 8 mois. Le délai moyen de progression de la rétinite passe à 226 jours ce qui correspond à la durée de vie du dispositif. Ce dispositif permet d'obtenir de hautes concentrations intravitréennes de ganciclovir et semble être le traitement d'entretien le plus efficace.

Le traitement local bien sûr n'a pas d'effet préventif sur l'œil controlatéral et ne prévient pas non plus d'une atteinte viscérale. Il est proposé en association au dispositif

intravitréen un traitement par ganciclovir *per os*. Ce dispositif a montré une efficacité en cas de résistance clinique au ganciclovir ou au foscarnet en IV [154].

Le traitement chirurgical du décollement sur rétinite virale cicatricielle ou active inclut vitrectomie souvent associée à une indentation au moins de l'hémirétine inférieure, drainage du liquide sous-rétinien, injection d'huile de silicone en fin d'intervention. Malgré de bons résultats anatomiques, le pronostic visuel reste compromis en raison de la survenue d'atrophie optique quelques semaines ou mois après l'intervention.

B. Rétinites à virus varicelle zona

Dans le cas de rétinite à VZV, il faut traiter ces patients par foscarnet et ganciclovir pour préserver leur vision, y compris lorsque le deuxième œil n'est pas touché d'emblée. Contrairement au sujet compétent l'aciclovir « Zovirax » n'est pas très efficace sur la rétinite à VZV au cours du sida.

C. Chori-rétinite toxoplasmique

Sous pyriméthamine (Malocide) –Sulfadiazine (Adiazine) ou Clindamycine (Dalacine) à doses d'attaque, la cicatrisation est obtenue en 06 semaines.

Le traitement d'entretien repose ensuite sur l'administration de Bactrim fort jusqu'à ce que le patient récupère sous traitement antirétroviral des fonctions immunitaires correctes.

Le pronostic à long terme est plus favorable que celui de la rétinite à CMV : sous traitement d'entretien, le taux cumulé de rechutes à 02 ans est de 20 %.

VI.3. Suivi thérapeutique

VI.3.1. Bilan initial

La mise en route du traitement antirétroviral doit nécessairement et impérativement faire l'objet d'un suivi qui repose essentiellement sur un bilan initial qui comprend les examens suivants :

- Bilan biologique :
 - Numération Formule Sanguine – plaquettes
 - Bilan hépatique : ASAT- ALAT
 - Glycémie et hémoglobine glycosylée
 - Bilan rénal : urée sanguine, créatinémie, chimie des urines (protéinurie)
 - Bilan lipidique : CT, HDL/LDL, TG
 - Bilan phosphocalcique

- Sérologies :
 - VHB (si positive marqueurs et PCR) - VHC
 - Syphilis
 - Toxoplasmose
 - Leishmaniose viscérale

- Quantification et pourcentage des lymphocytes CD4.
- Charge virale plasmatique.
- Radiographie du thorax.
- Échographie abdomino-pelvienne.
- Bilan cardiovasculaire (ECG).
- Fond d'œil si CD4<50/mm³.
- Examen gynécologique avec frottis.

VI.3.2. Bilan de suivi

Le bilan de suivi repose sur :

- L'examen clinique au 15^{ème} jour, au 30^{ème} jour puis tous les trois mois afin d'apprécier l'observance et la tolérance des antirétroviraux.
- La mesure de la charge virale tous les trois mois afin d'évaluer l'efficacité des ARV
- La quantification et le pourcentage des lymphocytes CD4 tous les six mois afin d'évaluer la restauration immunitaire et de décider, le cas échéant, la mise en route ou l'arrêt d'une prophylaxie primaire contre les infections opportunistes
- Le bilan biologique tous les trois mois à la recherche de signes de toxicité ; ce bilan tiendra compte des ARV utilisés.

Tableau VI.6. Bilan initial et de suivi d'un traitement antirétroviral.

	Bilan initial	Bilan de suivi						Échec virologique
		J15	M1	M3	M6	M9	M12	
Examen clinique		+	+	+	+	+	+	+
Observance		+	+	+	+	+	+	+
Tolérance		+	+	+	+	+	+	+
NFS plaquettes	+	+	+	+	+	+	+	
ASAT+ALAT	+		+		+	+	+	
HB glycosylée	+						+	
Créatinémie								
Protéinurie								
CT, HDL, LDL, TG	+			+			+	
Sérologie VHB, VHC	+						+*	
Sérologie syphilis	+						+*	
Sérologie toxoplasmose	+						+*	
Numération des CD4	+				+		+	
Charge virale	+			+	+	+	+	
Test de résistance (si échec virologique)								+
RX de thorax	+						+**	
Échographie abdomino-pelvienne	+							
ECG	+							
Fond d'œil (CD4<50)	+							
FCU	+							
HLA B5701								

*En ca de sérologie négative lors du bilan initial ; ** à répéter tous les ans ou les 2 ans selon contexte ; *** systématiquement tous les ans.

VI.4. Nouvelles stratégies thérapeutiques

La chronicisation de l'infection VIH et l'utilisation des antirétroviraux chez l'ensemble des personnes vivant avec le VIH rendent nécessaires de nouvelles stratégies de traitement médicamenteux. Des alternatives au traitement à vie par une trithérapie sont étudiées pour améliorer la qualité de vie des patients. De nouveaux médicaments, avec des demi-vies prolongées, ou des traitements dit « biologiques » sont également en phase d'étude clinique afin d'élaborer des stratégies de maintenance. L'avenir proche de la prise en charge du VIH s'inscrit dans ces allègements thérapeutiques. Nous aborderons les

différentes stratégies qui pourront changer l'usage des antirétroviraux dans le traitement, mais aussi dans la prévention du VIH.

VI.4.1. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral

La simplification du traitement antirétroviral doit être discutée avec le patient. En fonction de son histoire thérapeutique, de son mode de vie et de la façon dont il conçoit la simplification, plusieurs stratégies peuvent être proposées, certaines étant encore en cours d'évaluation.

A- Diminution du nombre de prises

- **IP/r en 2 prises vers IP/r 1 prise** : le darunavir/r et l'atazanavir/r ont par rapport aux IP/r plus anciens une plus grande simplicité de prise (une par jour, moindre dose de ritonavir) et une meilleure tolérance digestive. Il est donc facile de substituer un IP/r en bi-prise par darunavir/r ou atazanavir/r. Néanmoins, en cas de virus avec mutations de résistance dans la protéase, le darunavir associé au ritonavir doit être prescrit à la dose de 600/100mg deux fois par jour.

B- Diminution du nombre de prises et du nombre de comprimés

Le développement des formes combinées associant plusieurs antirétroviraux administrés en une prise par jour permet de simplifier le traitement qui peut être pris en un seul comprimé par jour. À ce jour sont disponibles les associations fixes EFV/TDF/FTC, RPV/TDF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, et DTG/ABC/3TC qui est la seule forme combinée sans ténofovir. Le switch vers une forme combinée avec abacavir nécessite d'avoir vérifié l'absence de l'allèle HLA-B*5701.

C- Diminution du nombre de comprimés

- **Remplacement de IP/r + TDF/FTC par EVG /c / TDF/FTC ou EVG /c /TAF /FTC** : l'essai randomisé ouvert STRATEGY-PI a comparé le remplacement de l'IP/r par EVG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec IP/r. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'IP/r sur le plan virologique.
- **Remplacement de INNTI + 2 INTI par EVG/c/TDF/FTC** : l'essai randomisé ouvert STRATEGY-NNRTI a comparé le remplacement de l'INNTI par EFG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec INNTI. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'INNTI sur le plan virologique.
- **Remplacement d'une trithérapie efficace par ABC/3TC/DTG** : un essai randomisé compare la poursuite d'une trithérapie [2 INTI + un 3ème agent qui peut être INNTI (31%), IP/r (42%) ou INI (26%)] au remplacement de ce traitement par ABC/3TC/DTG en un comprimé quotidien. Les résultats à S24 ont montré la non-infériorité du switch, l'absence d'échec virologique

dans les 2 bras, mais plus d'effets indésirables dans le bras ABC/3TC/DTG, avec 10 arrêts de traitement pour effets indésirables dans ce bras.

- **Remplacement de IP/r+TDF/FTC par RPV/TDF/FTC** : la simplification vers l'association RPV/TDF/FTC a l'avantage d'être mieux tolérée, d'avoir un prix proche de celui de l'association à dose fixe EFV/TDF/FTC et un coût moindre que celles à base d'inhibiteur de l'intégrase [180].

VI.4.2. Allègement thérapeutique

Plusieurs axes ont été explorés pour alléger les traitements antirétroviraux. La réduction des dosages, testée pour la zidovudine, l'éfavirenz, l'atazanavir, ou encore le darunavir, semble efficace tout en diminuant les effets secondaires. Les traitements peuvent aussi être allégés en utilisant un seul (*monothérapie*) ou deux médicaments (*bithérapie*) au lieu de trois (*trithérapie*) [181].

A- Diminution de dose

- **Trithérapie INNTI/INTI** : l'essai ENCORE1, réalisé chez des patients naïfs de traitement, a montré que l'efficacité d'une dose d'efavirenz de 400 mg associé à ténofovir/emtricitabine était non inférieure à celle d'une dose de 600 mg, avec une diminution des effets indésirables.
- **Trithérapie de type IP/r+INTI** : la réduction de dose de darunavir/r de la dose standard de 800/100 mg/j à 600/100 mg/j chez des patients en succès virologique a été évaluée dans un essai randomisé de maintien vs réduction de dose. Cinq échecs (dont 3 virologiques) vs 3 (dont 2 virologiques) ont été observés dans les bras 600 mg et 800 mg respectivement. L'essai en cours ANRS Darulight, ouvert non comparatif, a pour objectif d'évaluer chez des personnes sous darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg) + 2 INTI, la possibilité de réduire la dose de darunavir à 400 mg/j en maintenant la charge virale < 50 copies/ml.

À ce jour, aucune stratégie de diminution de dose d'IP/r ne peut être recommandée [180].

B- Diminution du nombre d'antirétroviraux

- **Passage à une bithérapie**
 - **Avec 1 IP/r et 1 INTI** : ce type d'association a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques (l'essai randomisé ouvert **OLE**, l'essai pilote **AtLaS**, l'essai randomisé ouvert **SALT**, l'essai **DUAL**) qui ont démontré qu'un switch par IP/r + 3TC permet de maintenir le succès virologique chez la plupart des patients. Cette stratégie peut donc être proposée, en particulier lorsque l'IP est le darunavir.

- **Association Dolutégravir/lamivudine** : les résultats préliminaires (à S40) de l'essai ouvert non comparatif ANRS Lamidol ayant pour objectif d'étudier le maintien de l'efficacité et la tolérance de la bithérapie dolutégravir/lamivudine montrent qu'il n'y a eu que trois échecs de la stratégie.
- **Associations INI + INNTI** : l'association dolutégravir + rilpivirine a été évaluée dans deux essais randomisés ouverts identiques (SWORD 1 et SWORD 2) chez 1024 patients. La poursuite de la trithérapie en cours a été comparée au switch par dolutégravir + rilpivirine. Au vu des résultats de ces essais SWORD, le remplacement d'une trithérapie par l'association dolutégravir + rilpivirine peut être envisagé chez des patients n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur et à qui on souhaite proposer un traitement sans INTI ni IP/r.

- **Passage à une monothérapie**

- **Monothérapies d'IP/r** : les stratégies de maintenance par monothérapie d'IP/r ont fait l'objet de nombreuses études randomisées ou de cohorte, objectivant que si le recours à une stratégie de simplification par une monothérapie d'IP/r est envisagé chez un patient (en tenant compte des considérations générales), le switch doit reposer sur l'utilisation de darunavir/r. La monothérapie d'IP/r permet de plus de réduire le coût de traitement de moitié.
- **Monothérapie par dolutégravir** : le switch par monothérapie de dolutégravir n'est pas recommandé [180].

C- Diminution du nombre de jours de traitement

Prises discontinues : au cas par cas, dans des conditions similaires à celles des études réalisées : L'essai randomisé BREATHHER (traitement continu vs discontinu 5 jours/7) et l'essai ouvert ANRS162-4D (4j/7), une stratégie de prise discontinue, 4 ou 5 jours sur 7 peut être envisagée [180].

D- Antirétroviraux à longue durée d'action

Des formes galéniques permettant une injection IM par mois sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I/II avec l'association du cabotégravir, un analogue du dolutégravir et la rilpivirine. Ces formes pourraient être intéressantes pour les patients qui ont du mal à prendre un traitement quotidien ou pour la PrEP. Cependant la persistance de l'exposition pendant plusieurs semaines pourrait être problématique en cas de survenue d'effets indésirables.

Le cabotégravir suscite beaucoup d'espoir, car ce nouvel inhibiteur de l'intégrase a une longue demi-vie (40 jours) et sa formulation est constituée de nanoparticules permettant une administration à des intervalles prolongés en injections.

La rilpivirine, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), est déjà utilisée per os dans le traitement du VIH depuis des années. Une présentation

sous forme de nano-suspension, injectable en IM, a été développée ; son pic plasmatique est atteint après 6-8 jours et la demi-vie est alors de 44 à 61 jours [181].

VI.5. Prévention et vaccination

VI.5.1. Prévention de la transmission

A. Prévention de la transmission sexuelle

De grandes avancées en matière de prévention de la transmission sexuelle ont été observées ces dernières années. Le préservatif masculin reste le socle de cette prévention, mais autour de cet outil viennent s'articuler le préservatif féminin, les microbicides, ou des stratégies de réduction des risques dans le domaine comportemental et dans le domaine médical et/ou thérapeutique (circoncision, traitement des IST, PEP ou traitement antirétroviral) [182].

B. Prévention de la transmission sanguine

Il s'agit essentiellement des mesures de sécurité transfusionnelle et de la prophylaxie post-exposition par l'AZT après un AES, qui réduit le risque de transmission de 80% [182].

C. Prévention de la transmission mère-enfant

L'OMS recommande une approche en quatre points :

- Une prévention primaire de l'infection à VIH chez les femmes en âge de procréer
- Une contraception efficace chez les femmes vivant avec le VIH
- La prévention de la transmission du virus des femmes séropositives à leurs enfants
- Un traitement approprié, des soins et un support aux mères vivant avec le VIH, leurs enfants et leurs familles.

Selon les dernières recommandations, toutes les femmes enceintes et allaitantes vivant avec le VIH devraient initier une trithérapie antirétrovirale [182].

VI.5.2. Prophylaxie pré-exposition

La prophylaxie pré-exposition (PrEP) n'a été évaluée que dans des contextes très particuliers chez des personnes à haut risque d'exposition à l'infection à VIH et en l'absence de possibilité de prévention. Un taux de succès (environ 80%) a été observé chez les HSH ; à l'inverse, de la population des femmes hétérosexuelles, les résultats ont été plus mitigés [182].

VI.5.3. Vaccination

Il n'y a toujours pas de vaccin contre le sida à l'horizon 2017 et aucun délai raisonnable ne peut aujourd'hui être avancé en la matière. Cependant, de nombreux projets de vaccins thérapeutiques et préventifs sont à l'étude.

La mise au point d'un vaccin notamment préventif est toujours attendue, mais a régulièrement fait l'objet de désillusions. L'espoir renaît avec un nouveau vaccin expérimental présenté comme « à double détente » éveillant d'abord le système immunitaire avec pour vecteur un virus responsable de rhinite, avant de le doper par une protéine se trouvant sur l'enveloppe du VIH. Un test réalisé dans cinq pays (Etats-Unis, Rwanda, Ouganda, Afrique du Sud, Thaïlande) sur des volontaires a permis d'obtenir la production d'anticorps chez 100 % des participants.

En 2018, un vaccin basé sur la mosaïque Ad26/Ad26 plus gp140 HIV-1 a induit une réponse immune robuste et comparable chez l'Homme et le singe Rhésus avec une protection contre les challenges répétés au SHIV chez le singe Rhésus. Ce concept vaccinal est actuellement évalué en essai de phase 2b en Afrique sub-saharienne, chez 2 600 femmes. Les résultats du test en grandeur nature, appelé Imbokodo (rocher, en zoulou), sont attendus en 2021 ou 2022. Il s'agit du 5^{ème} concept de vaccin contre le HIV au cours des 35 ans de l'épidémie.

LES PVVIH ont une sensibilité accrue à certaines infections pour lesquelles existe une protection vaccinale telles que les pneumocoques sont à risque plus élevé d'exposition à d'autres virus, telles les hépatites virales B et C. ont, comme les autres situations d'immunodéficience, une diminution de l'immunogénicité aux vaccins surtout si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³.

La restauration immunitaire induite par les traitements ARV est associée à une meilleure réponse vaccinale. Cependant, il est recommandé de vacciner lorsque les CD4 sont supérieurs à 200/mm³ et la charge virale est contrôlée et indétectable [179].

A. Les vaccins obligatoires

Les vaccins obligatoires sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur.

Les contre-indications sont

- Les vaccins vivants atténués en cas de déficit immunitaire sévère
- Le BCG, quel que soit le statut immunitaire du sujet

B. Les vaccins recommandés

- Le vaccin contre la grippe saisonnière est recommandé annuellement chez l'adulte et l'enfant

Cas particulier : Chez l'enfant et en cas de primo vaccination

- Âgés entre 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle
 - Âgés de 9 à 17 ans et en cas de rappels : une dose
 - Le vaccin contre le pneumocoque chez l'adulte : il doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué suivi du vaccin conjugué 13-valent suivi d'une dose de vaccin non conjugué 23 valent au moins deux mois après la 1ère injection.
-
- Le vaccin contre l'hépatite virale B chez l'adulte : s'il y a une mauvaise réponse avec le schéma classique y compris en absence de déficit immunitaire, le schéma recommandé est le suivant : Huit (08) doses réparties en 4 temps (2 doses à M0, M1, M6, M12). Vaccin efficace et bien toléré utilisable à grande échelle [179].

PARTIE PRATIQUE

Les infections opportunistes au cours d'une infection virale à VIH ont une fréquence non négligeable dans la pratique courante, on a pu dénombrer **41** patients présentant au moins une infection opportuniste sur **68** malades atteints de VIH hospitalisés au service d'infectiologie de CHU de janvier 2016 à décembre 2019 : **soit 60%**. Et ceci témoigne de la consultation tardive au stade SIDA de nos malades.

I.1. Objectifs de l'étude

I.1.1. Objectif principal

- Savoir diagnostiquer une infection à VIH devant une infection opportuniste.

I.1.2. Objectifs secondaires

- Savoir explorer une infection virale à VIH.
- Diagnostiquer une infection opportuniste.
- Connaitre les principes du traitement des infections opportunistes les plus fréquentes et leurs suivis au cours de l'infection à VIH.
- Évaluer la qualité de la prise en charge ainsi que les différentes difficultés rencontrées au niveau du service d'infectiologie.

I.2. Méthodologie

I.2.1. Présentation de la région d'étude

La wilaya de Béjaïa est située au nord de l'Algérie, dans la région de la Kabylie, à environ 181 km à l'est de la capitale Alger. La population résidente est de 915 835 habitants. Elle occupe une superficie de 3268 km², elle comprend actuellement 52 communes, regroupées en 19 daïras. La ville de Béjaïa est le chef-lieu de la wilaya.

I.2.2. Cadre de l'étude

Afin d'illustrer les infections opportunistes les plus fréquentes au cours d'une infection à VIH, nous avons décidé de vous rapporter 03 cas cliniques hospitalisés au sein du Service d'infectiologie de CHU de Béjaïa unité Frantz Fanon.

Le CHU de Bejaia est créé par le décret exécutif N 09-319 DU 06.10.2009, il est composé de :

- Unité Khalil Amrane
- Unité l Ait Mokhtar (mère –enfant)
- Unité Frantz Fanon

- Le centre de wilaya de transfusion sanguine (CWTS).
- SAMU (06).

A. Les locaux

Le Service de Maladies Infectieuses, est composé de deux ailes :

- 1- Une aile de consultation qui contient ; Un bureau de consultation, bureau de chef de service, une pharmacie et une salle de colloque.
- 2- Une aile d'hospitalisation contenant un bureau des infirmiers, un bureau des médecins, bureau de la secrétaire, 04 chambres de malades : 02 pour femmes et 02 pour hommes faisant au total 14 lits d'hospitalisation.

B. Le personnel du Service de Maladies Infectieuses

- Le personnel médical est composé de :

- **01** professeur
- **03** maîtres assistants
- **06** assistants
- **01** résident

- Le personnel paramédical est composé de :

- 09 infirmiers
- 02 agent de service.

- Le service reçoit et encadre également : des internes en médecine et des étudiants externes (en médecine, soins infirmiers et en psychologie)

C. Activité

- Colloque quotidien de garde 08h 30.
- La visite se fait quotidiennement le matin au chevet du malade en présence de tous les médecins, les étudiants, le chef de service et le personnel infirmier accompagnés d'un psychologue.
- Les hospitalisations se font à partir de PU et de la consultation de service.
- Consultation d'infectiologie de 08h à 16h.
- Hospital de jour (02 lits).

I.2.3. Matériels utilisés

Pour mener à bien ce travail, nous avons utilisé les supports suivants :

- Les dossiers des maladies sous forme papier.
- Les fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.

I.2.4. Type d'étude

C'est une étude rétrospective a visée descriptive, portant sur 03 malades qui ont été hospitalisés et pris en charge pour infections opportunistes sur infection à VIH au niveau du Service d'infectiologie du CHU de Bejaia.

I.2.5. Considérations éthiques

L'anonymat de nos malades est strictement respecté et les résultats serviront à l'amélioration de la prise en charge de ce problème majeur de santé publique.



Figure I-1: CHU Frantz Fanon

I.3. Cas cliniques

I.3.1. Cas clinique N°01

Données civiles

Il s'agit du Patient K.B du sexe masculin, âgé de 28 ans, originaire et demeurant à Bejaia, célibataire, sans profession, admis pour prise en charge de céphalées fébriles subaigües.

Antécédents

- Antécédents pathologiques personnels

Médicaux : RAS.

Chirurgicaux : Abscess de la marge anale drainé en 2014.

- Antécédents pathologiques familiaux : RAS
- Habitudes toxiques : RAS.

Enquête épidémiologique

- L'Algérie est une zone d'endémie tuberculeuse, mais pas d'antécédent personnel ou familial de tuberculose
- Notion de comportement sexuel a risque

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie semble remonter à un mois avant son admission marquée par l'apparition d'une fistule anale, opéré le 13/07/2017 sous rachianesthésie.

Secondairement, apparition de céphalées et d'un syndrome infectieux fait d'une fièvre intermittente qui ne cède pas sous antipyrétiques. L'aggravation des céphalées et l'apparition de rachialgies a motivé le patient à consulter au PU ou un avis spécialisé d'infectiologie a été demandé. Ce malade est transféré au service après un bilan biologique, une TDM cérébrale et **une sérologie VIH positive.**

L'examen clinique : à l'admission retrouve :

➤ **Examen général**

- Patient conscient coopératif, état général moyen, asthénique, avec pâleur cutanéomuqueuse : T= 39°C TA=100/60 mmhg FC=120 bpm
FR=22 c/min
- Amaigrissement : de plus de 20 Kg.

➤ **L'examen neurologique**

- Présence de céphalées et de rachialgies.
- Pas de signes de localisation.
- Pas de syndrome méningé.
- Pas d'atteintes des nerfs crâniens.

➤ **L'examen de l'appareil digestif**

- Abdomen souple sans défense ni contracture.
- Présence d'une splénomégalie stade 2 ; et absence d'hépatomégalie.
- Examen de la marge anale : présence d'une cicatrice rougeâtre de fistule sur le bord anal gauche.

➤ **L'examen de l'appareil cardio-vasculaire**

- Pas de signes fonctionnels.
- Pas de bruits surajoutés.
- Tachycardie à 120 bpm

➤ **L'examen de l'appareil ORL**

- Gorge propre. - Langue dépapillée.
- Pas de dysphagies ; ni de candidose buccale.
- Pas de leucoplasie chevelue de la langue.

➤ **L'examen des aires ganglionnaires**

- Aires ganglionnaires libres, pas d'adénopathie palpable.

➤ **L'examen cutanéomuqueux**

- Pâleur cutané intense.
- Pas de syndrome hémorragique.
- Absence de tout type d'éruption cutanée : zona, dermite séborrhéique, etc.

Le reste de l'examen était sans anomalies

L'examen paraclinique

➤ **Le bilan biologique**

Tableau I-1:Le bilan biologique du patient n° 01 à l'admission

Hémogramme	Bilan hépatique
Hb: 8,2g/dl VGM: 72.5fl CCMH: 31.9% GB: $3.65 \times 10^3 / \text{mm}^3$ Lymphocyte: $580 / \text{mm}^3$ PLT : $167 \times 10^3 / \text{mm}^3$	ASAT: 21 UI /l ALAT: 17 UI /l PAL : 52 UI /l GGT : 151 UI/l Bilirubine total: 06 mg/l
Bilan inflammatoire	Bilan d'hémostase
CRP : 51.32 mg/l VS : 1 ^{ère} heure : 80 mm 2 ^{ème} heure : 133 mm	TP : 84% Groupage: A positif
Bilan rénal	Ionogramme sanguin
Urée : 0.28 g/l Créatinine : 6.28 mg/l	Natrémie : 139Meq/l Kaliémie : 3,31 Meq/l

• **La sérologie :**

- Ag HBS : négatif
- AC anti HCV : négatif
- AC anti HIV (1+2) : positif

- **Examen morphologique**
- **TDM cérébrale** (faite le 08/08/2017) : sans anomalies
- **Radiographie du thorax de face**

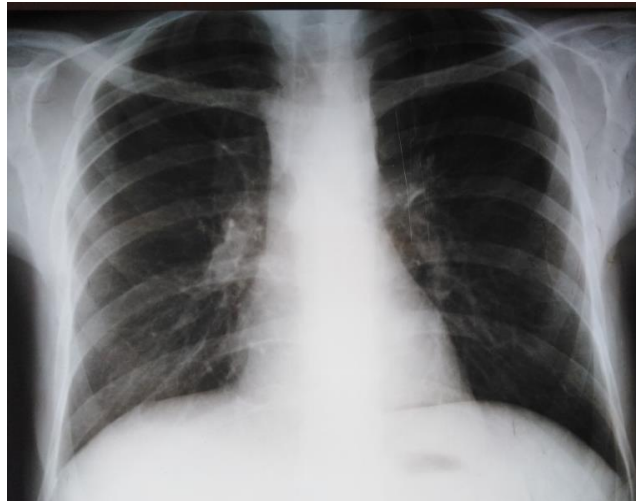


Figure I-2: Radiographie thoracique du patient 01 de face .

Interprétation : radiographie du thorax de face de mauvaise qualité (trop pénétré).

Analyse du contenant : pas de lyse costal, cadre osseux intact.

Analyse du contenu : pas d'images parenchymateuses.

- **ECG**

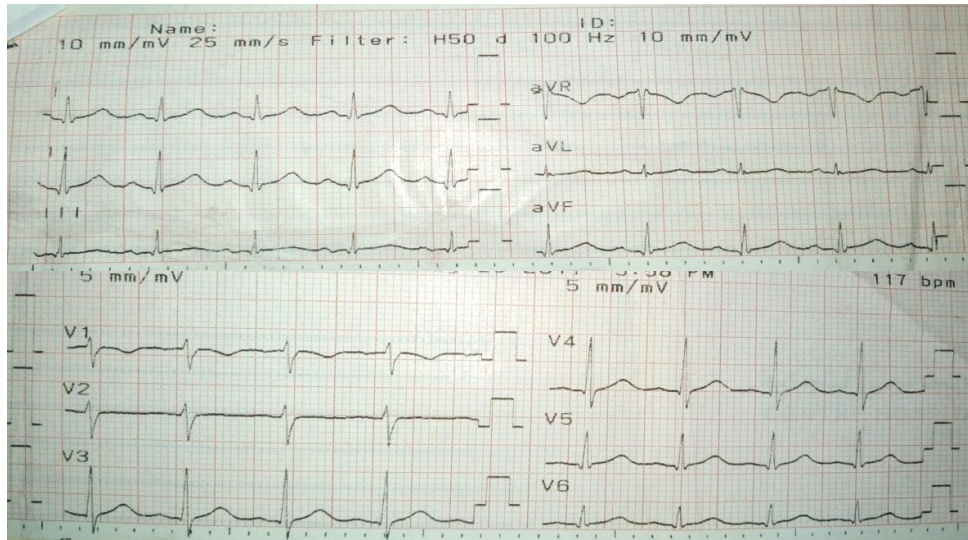


Figure I-3: L'électrocardiographie du patient n° 01.

Interprétation : Rythme sinusal régulier, tachycardie à 117 bpm, l'axe du cœur est normal. Pas de sous ou sus décalage de segment ST.

- **L'échographie abdominopelvienne**

Foie : de taille augmentée mesurant 165 mm de flèche hépatique à contours réguliers et d'échostructure homogène.

Rate : de taille augmenté mesurant 174 × 73 mm et d'échostructure habituelle.

Conclusion : hépato-splénomégalie

Conduite initiale tenue

- Réhydratation.
- Traitement ATB probabiliste comprenant (Céfotaxime 8g/j IVD + Gentamicine 240 mg/j IVL à prise unique).

Bilan demandé :

- Recherche des BK crashât et urines.
- Sérologie : TPHA, VDRL, CMV, Toxoplasme.
- Bilan sanguin complet, bilan rénal et hépatique.
- Hémocultures au moment des pics fébriles ou en hypothermie.
- ECBU.
- Medullogramme.
- Ponction lombaire.

Résultats des examens demandés

- **Le bilan biologique**

Evolution au cours de l'hospitalisation

- **A j 9 d'hospitalisation**, et devant la persistance de la fièvre chez notre patient, le diagnostic de sepsis à staphylocoque a été évoqué, motivant l'administration du Ciprofloxacine 400mg 2×/j IV et la Gentamicine 240 mg/j en plus de la Ceftriaxone.
- **A j 15 d'hospitalisation :**
 - Une hémoculture faite le 15/08/2017 isole à j5 une levure : *Candida albicans*.
 - Au plan thérapeutique : Arrêt de Gentamicine + Ceftriaxone et poursuite de traitement Ciprofloxacine. Une nouvelle série d'hémocultures est effectuée.
- **A j 16 d'hospitalisation**, une **TDM thoraco-abdomino-pelvienne** met en évidence :
 - Plusieurs adénopathies médiastinales et abdominales.
 - Splénomégalie avec 02 kystes spléniques.
 - Nodules pulmonaire excavé.

Une réévaluation thérapeutique est décidée avec:

- Arrêt de Ciprofloxacine.
- Instauration d'une chimiothérapie anti-tuberculeuse : RHZE 3cp/j compte tenu des résultats de la TDM.
- **A j 19 d'hospitalisation**, le patient a présenté des troubles cognitifs sévères nécessitant une consultation de psychologie.
- **A j 20 d'hospitalisation**, patient pâle avec Hb à 6,1 g/dl, nécessitant une transfusion de 02 culots globulaires.
- **A j 22 d'hospitalisation**, et j 6 de traitement antituberculeux :
 - La 2^{ème} hémoculture faite le 23 / 08/2017 isole à j 5 à *Candida sp*, un traitement par Fluconazole (DIFLUCAN) 400 mg /j en perfusion le soir a été instauré.
- **A j 23 d'hospitalisation** et à j 7 de traitement anti-tuberculeux, le bilan hépatique de patient révèle une cytolysé hépatique sévère, avec les ASAT : 417 UI/l (10 fois la normale) et les ALAT : 166 UI/l (4 fois la normale) nous obligeant à l'arrêt immédiat de traitement anti-tuberculeux et de fluconazole.
- **A j 26 d'hospitalisation**, et 03 jours après l'arrêt du traitement, les transaminases ont diminué considérablement : ASAT à 2,5 fois la normale et les ALAT à 3 fois la normale avec une hyperbilirubinémie et une insuffisance rénale fonctionnelle

associé, par ailleurs l'état général du patient était s'est altéré avec : asthénie, tachycardie, febricule, céphalées et vomissements et diarrhées faites de selles pateuses.

Conduite tenue :

- Administration de Caspofongine (CANCIDAS) 70 mg en PIV à j 1 puis 50 mg /j.
- Rehydratation + Electrolytes (2 g de NaCl et 01 g de KCl).
- Quantification de la diuresis.
- Un bilan en urgence est demandé : bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme et hémogramme.
 - **A j 28 d'hospitalisation**, et à 48h de traitement antifongique

Et devant l'aggravation des céphalées, une **TDM cérébrale** a été faite revenant en faveur d'hypodensité en plage non expansive pariétale bilatérale (s'agit-il d'une LEMP vu le contexte ?)

– une IRM cérébrale est prévue

Une **PL** a été faite :

- Aspect trouble.
- Cytologie : GB < 2/mm³ ; GR (-).
- Biochimie : glycorachie : 0.30g/l ; protéinorachie : 0.63 g/l, glycémie : 1.02 g/l (**Hypoglycorachie + hyperprotéinorachie**).
- Parasitologie : **Présence de levures bourgeonnantes.**
- Culture et culture de BK négative.

Une **cryptococcose neuroméningée** a été évoquée d'où mise sous **Amphotéricine B** : 45 mg/j en perfusion.

- **A j 32 d'hospitalisation**, et à j 4 de l'amphotéricine
- Une deuxième PL a été faite : revenue positive à cryptocoque néoformans à l'examen direct après coloration à l'encre de chine et après culture.

L'IRM cérébrale :



Figure I-4:IRM cérébrale du patient n° 01.

Interprétation : IRM cérébrale en faveur de lésions non spécifiques au niveau des noyaux gris et corticale pariétale droite évoquant une encéphalite à cryptocoques.

Au total : C'est le patient B.K âgé de 28 ans, célibataire, au antécédent d'un abcès de la marge anal drainé en 2014, admis pour exploration et prise en charge d'une infection à VIH compliquée de multiples infections opportunistes (cryptococcose, salmonellose mineure et Candidémie).

À l'examen clinique, on a trouvé :

- Un état général moyen, qui s'est altérée au cours de l'hospitalisation, avec asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, et amaigrissement de 20 kg.
- Un syndrome infectieux fait d'une fièvre intermittente et d'une tachycardie.
- Des céphalées et rachialgies persistantes.
- Des diarrhées intermittentes.
- Des troubles psychiques, troubles de la mémoire et de la conscience.
- Examen pulmonaire sans particularités.

Sur le plan biologique, le patient a présenté :

- Une anémie microcytaire normochrome.
- Une lymphopénie.
- Une thrombopénie.
- Un syndrome inflammatoire fait d'une CRP positive et une VS élevée.
- Une sérologie VIH positive.
- Une sérologie toxoplasmique et CMV (IgG) : positives.

Sur le plan microbiologique,

- Deux hémocultures positives à Salmonella Enteritidis.
- Une hémoculture positive à Candida Albicans.
- Ponctions lombaires : 03 ponctions lombaires ont été faites dont :
 - La première (09/08/2017) était négative
 - La deuxième (07/09/2017) positive à levures bourgeonnantes
 - La troisième (10/09/2017) positive après examen à l'encre de chine a cryptococoques neoformans

Sur le plan radiologique

- **La TDM cérébrale à l'admission** : était sans anomalies.
- **L'échographie abdomino-pelvienne** a objectivé une hépato-splénomégalie.
- **La TDM thoraco-abdominale** : était en faveur de :
 - Plusieurs adenopathies mediastinales et abdominales
 - Splénomégalie avec 02 kystes spléniques
 - Nodules pulmonaire excavé
- **Une deuxième TDM cérébrale** : en faveur d'hypodensité en plage non expansive pariétale bilatérale (s'agit-il d'une LEMP vu le contexte ?)
- **L'IRM cérébrale** : en faveur de lésions non spécifiques au niveau des noyaux gris et corticale pariétale droite évoquant une encéphalite à cryptococoques.

Discussion

Le patient K.B âgé de 28 au antécédent d'abcès de la marge anale drainé en 2014, admis pour prise en charge d'une infection à VIH compliquée d'infections opportunistes.

Devant le tableau clinicobiologique qu'il a présenté, les diagnostics évoqués au cours de son hospitalisation par ordre chronologique sont :

➤ **Sepsis à point de départ anal** : devant

- La symptomatologie faite d'une fistule anale.
- Le syndrome infectieux.

➤ **Une bactériémie à salmonella enteritidis évoquée devant** :

- Contexte clinique : syndrome infectieux accompagné de diarrhées intermittentes.
- La bactériologie : 02 hémocultures positives à salmonella enteritidis

➤ **La Leishmaniose viscérale est suspectée devant :**

- La survenue d'une pancytopenie fébrile + une splénomégalie.
- Mais le frottis sanguin + le medullogramme n'ont pas objectivé des corps de leishman.

➤ **Sepsis a staphylocoque suspecté devant :**

- La fistule anale.
- Aggravation des céphalées.
- Persistance de la fièvre.
- Non réponse au traitement anti-BGN.

➤ **Candidémie évoquée devant :**

- Le terrain d'immunodépression.
- 02 Hémocultures positives à Candida Albicans.

➤ **Tuberculose multi-viscérale évoqué devant :**

- L'endémicité de la maladie en Algérie.
- Terrain d'immunodépression.
- Les signes d'imprégnation tuberculeuse.
- La TDM thoracique : nodule pulmonaire excavé.

➤ **Diagnostic retenu : Cryptococcose disséminée à localisation neuroméningée et pulmonaire devant :**

- Le syndrome infectieux
- Céphalées, bradypsychie, troubles psychiques
- Nodule pulmonaire excavé sur la TDM thoracique évoquant la localisation pulmonaire de cryptococoques.
- Présence de cryptococoques neofomans à l'examen direct du LCS.
- IRM cérébrale : en faveur de lésions non spécifiques au niveau des noyaux gris et corticale pariétale droite évoquant une encéphalite à cryptococoques.

Prise en charge

- Mise du patient sous antibiothérapie : Céfotaxime + Gentamicine après avoir suspecté un sepsis à point de départ anal.
- **La salmonellose mineure** a été traité par la Ceftriaxone 02g/l.

- Mise du patient sous Ciprofloxacine 400mg + Gentamicine après avoir suspecté un sepsis à staphylocoques avec localisation cérébrale.
- **La Candidémie** a été traité par le Fluconazole 400mg/j.
- Suspicion de tuberculose multi-viscérale : mise sous antituberculeux selon le schéma RHZE :03 cp/j, mais devant la cytolyse sévère, le traitement a été arrêté et il n'a pas été réintroduit devant l'apparition de nouveaux éléments clinicobiologiques qui ont orienté le diagnostic.
- **Pour le cryptococcose neuroméningée et pulmonaire :**
 - Administration d'**Amphotéricine B** 45mg /j (traitement d'attaque) et le relais par le Fluconazole.
 - Rehydratation.
- **Mise sous prophylaxie :** Cotrimoxazole (BACTRIM) 960 mg 01 cp/j.

Évolution

- Bonne évolution clinique : régression des céphalées et des troubles mnésiques.
- Apyrexie obtenue au bout de 48h.
- Reprise de poids (+ 07 kg) : 47 Kg
- Ponction lombaire de contrôle à j 21 de traitement stérile.

Prise en charge secondaire

- Après 04 semaines de traitement d'attaque et après stérilisation de LCS : Arrêt d'amphotéricine B.
- Début de traitement d'entretien à base de Fluconazole 400 mg /j.
- Début du traitement antirétroviral :
 - Ténofovir 1cp/j
 - Lamivudine 1 cp 2×/j
 - Efavirenz 1cp/j
- Sortie décidée le 09/10/2017 après deux mois d'hospitalisation.
- Continuer le Cotrimoxazole : 960 mg 1cp/j + traitement prophylactique (Fluconazole) jusqu'à reconstitution immunitaire.
- Nous n'avons pas observé d'IRIS chez ce malade (Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immune).

Évolution après la sortie

À j 22 de sa sortie, le patient a été vu en consultation, en bon état général (T= 37°C, TA=100/60 mmhg, poids =43 kg), il n'a pas de céphalées.

L'examen de l'abdomen : pas de troubles de transit, pas de défense ni contracture, persistance d'une pointe de rate, l'auscultation pulmonaire et cardio-vasculaire : sans anomalies. Le reste de l'examen était sans particularités.

Bilan biologique

Tableau I-3: Bilan biologique du patient n° 01 après sortie

Hémogramme	Bilan hépatique
GB: 6300 /mm ³	ASAT: 11 UI/l
Lym: 800 /mm ³	ALAT: 12 UI/l
PLT: 65000 /mm ³	PAL : 107 UI/l
Hb: 9 g/dl	GGT : 82 UI/l
	BT : 06 mg/l

Conduite à tenir :

- Adjuvants nutritionnels.
- Renouvellement de l'ordonnance de traitement antirétroviral.
- Bilan de contrôle.

Suivi

Du fait de la chronicité de la maladie, le patient est actuellement suivi en consultation une fois tous les 03 mois, pour évaluer la réponse clinicobiologique au traitement, son statut immunologique et virologique (CV + taux de CD4), la tolérance et l'observance de traitement ARV.

L'évolution clinicobiologique du patient après introduction du traitement ARV est résumée dans le tableau suivant :

Tableau I-4: Suivi de patient n° 01 sous traitement ARV.

	Bilan initial	Bilan de suivi						M24
		J15	M1	M3	M6	M9	M12	
Examen clinique	Bon	Bon	Bon	Bon				Bon
Observance	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne				Bonne
Tolérance	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne				Bonne
NFS plaquettes	HG 10 ;3 GB 4,8 PLQ 71	HG 9 GB 6,3 PLQ 65	HG 7,2 GB 4,4 PLQ89	/	/	/	/	HG 12,5 GB 5,1 PLQ138
ASAT+	24	11	13	/	/	/	/	21
ALAT	16	12	08	/	/	/	/	18
Urée	0,52	/	0,51	0,27	/	/	/	0,34
Créatinémie	15	/	28	13	/	/	/	11
Bilan lipidique	CT0,62 TG1,36	/	/	/	/	/	/	/
Sérologie VHB, VHC	- -	/	/	/	/	/	/	/
Sérologie syphilis	-	/	-	/	/	/	/	/
Sérologie toxoplasmose	IgG + IgM-	/	IgG+ IgM-	/	/	/	/	/
Numération des CD4	25	/	/	/	/	/	176	/
Charge virale	/	/	/	/	/	/	/	/
RX de thorax	Nle	/	/	/	/	/	/	Nle
Échographie abdomino-pelvienne	HPSM	/	/	/	/	/	/	/
ECG	Nle	/	/	/	/	/	/	Nle
Fond d'œil (CD4<50)	/	/	/	/	/	/	/	:

Conclusion

Le patient K.B âgé de 28 ans a présenté une infection à VIH au stade SIDA, compliquée d'une bactériémie à salmonelle mineure, d'une Candidémie et de cryptococcose neuro-méningée et pulmonaire.

Cryptococcose neuro-méningée est une infection fongique grave et fréquente au cours de l'une infection à VIH. Il faut l'évoquer devant des céphalées même en absence de signes neurologiques d'autant plus que le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³.

L'errance diagnostique chez notre malade est souvent en rapport avec le polymorphisme clinique et l'absence de syndrome méningée. Ce malade a présenté des signes d'HTIC surtout : céphalées intenses, troubles sensoriels, troubles de la conscience. De plus, le LCS était normal à l'admission.

Le bilan d'extension à la recherche d'autres localisations de la cryptococcose notamment pulmonaire ou cutanée : est indispensable en présence d'une localisation neuro-méningée.

Le diagnostic a été confirmé par l'examen de LCS à l'encre de chine et la culture mais la recherche de l'antigène soluble cryptococcique dans le LCS et le sang, qui a une bonne valeur diagnostique et pronostique n'a pas été effectué pour des raisons techniques. Par ailleurs. L'examen du LCS doit inclure la mesure de sa pression, qui est un élément pronostique précoce majeur, chez notre patient elle n'a pas été effectué vu la non disponibilité du manomètre.

Le traitement de référence repose sur l'association de l'amphotéricine B et la 5 fluorocytosine en phase d'induction suivi d'un traitement de consolidation par fluconazole orale. Notre patient a bénéficié d'un traitement d'induction à base d'amphotéricine B uniquement à cause de l'indisponibilité de la 5 fluorocytosine.

Une bonne collaboration médecin-malade, la bonne observance de traitement ARV d'un côté et un suivi immunologique et virologique régulier (CV + taux de CD4) sont les piliers fondamentaux du maintien de statut immunitaire et du coup une survie à long terme.

La cryptococcose est une infection fongique grave. Elle survient chez les patients immunodéprimés, en particulier ceux atteints du SIDA. La forme clinique la plus fréquente de cette infection est une méningo-encéphalite, fatale en l'absence de traitement.

Malgré la généralisation de l'accès aux antirétroviraux, la cryptococcose 2^{ème} infection opportuniste neurologique reste grevée d'une lourde mortalité. D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce, une prise en charge adaptée et un suivi rigoureux afin d'améliorer le pronostic.

I.3.2. Cas clinique N°02

Données civiles

Il s'agit du Patient O.M du sexe masculin, âgé de 39 ans, originaire et demeurant à Sedouk, célibataire, sans profession, admis pour prise en charge d'une hémiplégie gauche sur infection à VIH découverte en 2014.

Antécédents

➤ **Antécédents pathologiques personnels :**

Médicaux :

- Schizophrénie depuis l'enfance.
- Tuberculose pulmonaire.
- Cryptococcose cérébro-méningée.

Chirurgicaux : RAS.

➤ **Antécédents pathologiques familiaux :** RAS.

➤ **Habitudes toxiques :** tabac à fumer, tabac à chiquer, alcool, cannabis, psychotropes.

Enquête épidémiologique

- Patient suivi pour infection à VIH sous traitement depuis 2014.
- Arrêt du traitement il y a une année.
- Dernier traitement antirétroviral : - Abacavir – Lamuvidine - Lopinavir IP - Darinavir IP.
- Le patient a arrêté son traitement ARV à 04 reprise.

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie semble remonter à une semaine avant son admission à l'EPH d'Akbou marqué par l'apparition d'une hémiplégie gauche, compliquée de convulsions tonico-cloniques généralisées dans un contexte fébrile.

Après un séjour de 09 jours à Akbou, il est transféré au service de Médecine interne de CHU Bejaia ou il a été mis sous Céfotaxime (03g/jr) et secondairement au service d'infectiologie compte tenu de sa séropositivité le 19/03/2017.

L'examen clinique : à l'admission a retrouvé :

➤ **Examen général :**

- Patient conscient coopératif, état général altéré avec un faciès terreux.

T= 36,7°C TA= 100/60 mmhg FC= 87 bpm

- Amaigrissement avec amyotrophie.

➤ **L'examen de l'appareil cardio-vasculaire :**

- B1, B2 bien perçus.
- Pas de bruits surajoutés.

➤ **L'examen de l'appareil pleuropulmonaire :** sans anomalies

➤ **L'examen neurologique :**

- Hémiplégie à gauche : reflexes ostéo-tendineux abolis à gauche
- Paralyse faciale.
- Hoquet

➤ **L'examen de l'appareil ORL :**

- Hygiènes dentaires précaires.
- Enduit blanchâtre revêtant toute la langue et la face interne des joues et le palais.
- Dysphagies ; dysphonie.

➤ **L'examen cutanéomuqueux :** Dermite séborrhéique avec squames au niveau de visage.

➤ **L'examen des aires ganglionnaires :** aires ganglionnaires libres.

L'examen paraclinique

➤ Le bilan biologique

Tableau I-5: Le bilan biologique à l'admission du patient n° 02.

Hémogramme :	Ionogramme sanguin :
Hb :13,6g/dl VGM :91,6 fl CCMH :33.6% GR :4,03 10 ³ /mm ³ GB :9,6 10 ³ / mm ³ Lymphocyte: 1800el/ mm ³ PLT : 81 10 ³ el/ mm ³	Natrémie : 129,7Meq/l Kaliémie : 3,92Meq/l Chlorémie : 109,9Meq/l
Bilan rénal :	Bilan d'hémostase :
Urée : 0.44 g/l Créatinine : 10mg/l	TP : 59% Groupage :A positif

- **La sérologie :** Ag HBS : négatif.

AC anti HCV : négatif.

AC anti Toxoplasmose : IgG positif, IgM négatif.

AC CMV : IgG positif, IgM négatif.

➤ Examen morphologique :

- **ECG**

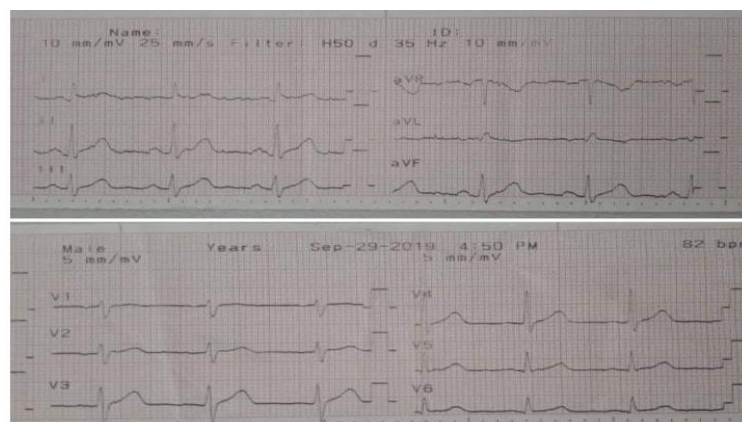


Figure I-5:Électrocardiographie du patient n° 02.

Interprétation : Rythme sinusale régulier, l'axe du cœur est normal. Pas de sous ou sus décalage de segment ST. Fréquence cardiaque à 87/min.

- **Radiographie du thorax de face**



Figure I-6:Radiographie thoracique de face du patient 02.

Interprétation : radiographie du thorax de face de mauvaise qualité.

Analyse du contenant : pas de lyse costal, cadre osseux intact.

Analyse du contenu : pas d'image parenchymateuse.

- **TDM Cérébrale (faite le 12/03/2017)**

Au niveau de la fosse postérieure :

- Il n'existe pas de lésions focales individualisables.

À l'étage sus-tentorial :

- Multiples hypodensités occupant la substance blanche péri-ventriculaire et sous corticale + majoré au niveau de la région temporo-pariétale droite associé à une atrophie cortico-sous-corticale.
- Au total : aspect de leuco-encéphalopathie progressive multiple d'origine virale.

Conduite initiale tenue

- Hospitalisation.
- Réhydratation 03L (SSI /SGI) + électrolytes.
- Traitement à base de Fluconazole (Diflucan) 200 mg 02 ×/j.
- Nutrition : 500 cc le 1 jour puis 01L /J.
- SSI + bleu de méthylène pour bain de bouche.
- Phénobarbital (Gardéнал) 100 mg 01 cp/J.
- Bilan sanguin complet, bilan rénal et hépatique.
- Échographie abdomino-pelvienne.
- IRM cérébrale est prévue.

Résultats des examens demandés :

- **Le bilan biologique**

Tableau I-6: Bilan biologique du patient 02 demandé.

Hémogramme :	Bilan hépatique :
Hb: 11,1g/dl VGM: 88fl CCMH: 31.6% GR: 3,07 10 ³ /mm ³ GB: 6,7 10 ³ / mm ³ Lymphocyte: 1000 / mm ³ PLT : 81 10 ³ / mm ³	ASAT: 49 UI/l ALAT: 33UI/l
Bilan inflammatoire :	Bilan d'hémostase :
CRP : 06 mg/l VS : 1 ^{ère} heure : 59 mm 2 ^{ème} heure : 102 mm	TP : 91 ,2 % Fibrinogène :2,89 g/l
Bilan rénal :	Ionogramme sanguin :
Urée : 0.38 g/l Créatinine : 08mg/l	Natrémie : 128,7Meq/l Kaliémie : 4,01 Meq/l Chlorémie : 94,3Meq/l

- **IRM cérébrale (faite le 20/03/2017)**

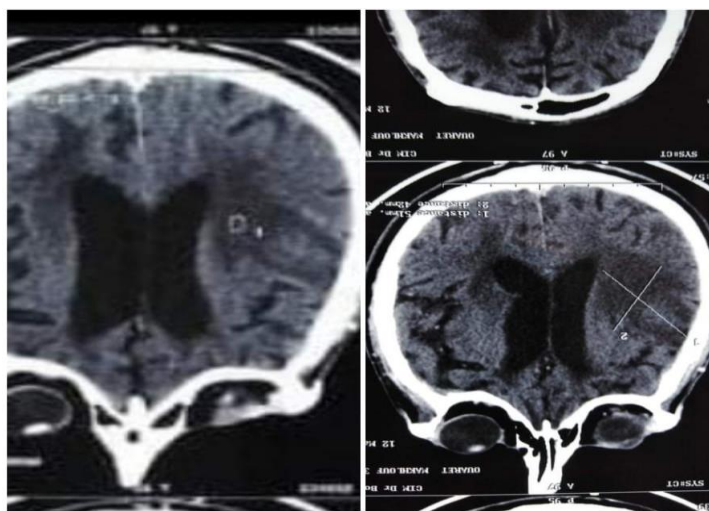


Figure I-7:IRM cérébrale du patient n° 02.

Interprétation : Multiples formations intra parenchymateuses disséminées de siège sus-tentorial et cérébelleux droit, prédominant en sous cortical, les plus volumineuses sont pariétales droites (17× 15 mm) , occipitales droites (22×18 mm) et thalamiques gauches (17 × 10 mm) ,se présentant en hyposignal T1 , hypo/hypersignal T2 , flaire, sans restriction de la diffusion , se rehaussant de façon annulaire , et au dépens d'un nodule excentrique pour les plus volumineuses ; elles sont expansives , entourées d'un important œdème péri-lésionnel effaçant les sillons corticaux .

Conclusion

Examen IRM en faveur de multiples abcès encéphaliques de siège sus et sous tentorial, oedématogènes, mesurant 22 mm pour le plus volumineux, une toxoplasmose est à évoquer en premier lieu, à contrôler après traitement.

- **Échographie abdomino-pelvienne (faite le 03/04/2017)**
 - Rein droit ectopique ilio-pelvienne non compliqué, rein gauche situation normal de contour régulier, la différenciation cortico-médullaire est normal, les cavités excrétrices ne sont pas dilatées.
 - Examen normal par ailleurs.

Conduite tenue

- Arrêt de la réhydratation.
- Administration de **Cotrimoxazole** (triméthoprime - sulfaméthoxazole) : Bactrim 480 mg : 04 ampoules dans 250 cc de SSI en perfusion 03× /J
- Continuer le Fluconazole 200 mg 02 ×/j
- Nutrition : 01L /j à boire.

- Mannitol : 100 cc en 15 min puis 400 cc en 04 H.

Au total : C'est le patient O.M âgé de 39 ans, célibataire, au antécédents de schizophrénie, de tuberculose pulmonaire et de cryptococcose cérébro-méningée, admis pour prise en charge d'une hémiplégie gauche sur infection à VIH.

À l'examen clinique, on a retrouvé :

- Un patient conscient coopératif, avec un état général altéré et une amyotrophie.
- Un déficit neurologique focal type hémiplégie à gauche avec reflexes ostéo-tendineux abolis.
- Une paralysie faciale gauche.
- Une candidose buccale avec dysphonie et dysphagie.
- Une dermite séborrhéique desquamative au niveau du visage.

Sur le plan biologique, le patient a présenté :

- Une anémie normocytaire normochrome.
- Une légère lymphopénie.
- Une thrombopénie.
- Un syndrome inflammatoire fait d'une CRP positive et VS élevée.
- Une hyponatrémie.
- Une sérologie toxoplasmique et de CMV (IgG) étaient positives.

Sur le plan radiologique

- **La TDM cérébrale :** en faveur d'une Leuco-encéphalopathie multiple progressive (LEMP)
- **L'échographie abdomino-pelvienne** objective une ectopie rénale.
- **L'IRM cérébrale** en faveur de multiples abcès encéphaliques évoquant une toxoplasmose cérébrale.

Discussion

Le patient O.M âgé de 39 ans aux antécédents pathologiques de tuberculose pulmonaire et cryptococcose cérébro-méningée sur infection à VIH depuis 2014, admis pour prise en charge d'une hémiplégie gauche associé à des crises convulsives.

Devant son tableau clinicobiologique, avec un déficit neurologique focal, les diagnostics les plus probables sont :

➤ **Leuco-encéphalopathie multiple progressive (LEMP) :** devant

- Le terrain d'immunodépression.
- Le trouble neurologique focal avec déficit moteur.
- L'aspect à la TDM cérébrale évocateur : multiples hypodensités occupant la substance blanche péri-ventriculaire et sous corticale associé à une atrophie cortico-sous-corticale.

Éliminée devant :

- L'apparition aigue des troubles neurologiques.
- Présence d'une fièvre.
- L'amélioration de l'hémiplégie (les lésions au cours de LEMP prennent un caractère définitif). L'IRM +++ a permis de redresser le diagnostic.

➤ **Lymphome primitif de système nerveux central :**

- Principal diagnostic différentiel de la toxoplasmose
- Déficit neurologique focal et crises convulsives dans un contexte d'immunodépression
- Altération de l'état général, amaigrissement et fièvre.

Éliminé devant : l'aspect radiologique qui n'est pas en faveur et la bonne réponse au traitement anti-toxoplasmique.

➤ **Tuberculose neuroméningée :**

- Algérie pays d'endémicité tuberculeuse.
- Le terrain d'immunodépression.
- Les signes d'imprégnation tuberculeuse : amaigrissement et fièvre.
- L'antécédent personnel de tuberculose pulmonaire.

Éliminée devant : l'absence d'autres localisations de tuberculose et l'évolution favorable sous Cotrimoxazole.

Le diagnostic retenu est celui :

- **La toxoplasmose cérébrale :** c'est le diagnostic le plus probable à évoquer
- C'est la complication cérébrale du syndrome d'immunodéficience acquise la plus fréquente.
 - Le déficit neurologique focal fébrile chez un patient immunodéprimé qui a arrêté son traitement (diminution de taux de CD4).
 - La comitialité.
 - Sérologie toxoplasmique positive.

- Aspect radiologique évocateur à l'IRM cérébrale : multiples abcès encéphaliques évoquant une toxoplasmose cérébrale.
- Traitement thérapeutique d'épreuve par Cotrimoxazole 12 ampoules / j en cours : amélioration clinique.

Évolution au cours de l'hospitalisation

➤ **À j 05 d'hospitalisation** : patient en bon état général.

- Amélioration de la candidose buccale avec apparition d'une éruption maculo-papuleuse (probablement une allergie au Cotrimoxazole),
- Persistance de l'hémiplégie gauche.

Conduite tenue : corticothérapie 80 mg ce jour puis 60 mg /j pendant 05j, puis 40mg /j (j06- j10), puis 20mg/j (j11-J21).

➤ **À j 08 d'hospitalisation** : patient en bon état généra, extension de l'éruption maculo-papuleuse avec desquamation au niveau du visage et des membres supérieurs.

Conduite tenue :

- Arrêt de Gardéнал et remplacer par Lévétiracétam (Keppra) 500mg 02/jr
- Enoxaparine (Lovenox) HBPM 0,4 ml /j.
- Deuxième séance de tubage gastrique à la recherche de BK.

➤ **À j 11 d'hospitalisation** : le patient en bon état général, régression de l'éruption sous corticothérapie avec récupération de la force de son hémiplégie.

Conduite tenue :

- Supplémentation du traitement corticoïde par Calcium – Vit D, Potassium, oméprazole 20 mg 01×/j et Kétoconazole (Kétoderm crème) 01 app/j

➤ **À j 15 d'hospitalisation** : le patient s'améliore, il est en bon état général, et a récupéré partialement son déficit moteur (testing musculaire 02 /05), hémiparésie gauche.

Conduite tenue :

- Arrêt du Diflucan et solumédrol 40mg.
- Débuter le traitement Antirétroviral :

Lamividin cp 150mg 01cp 02×/j.

Dorenavir cp 600 mg.

Ritनाविर cp 100 mg 01cp02×/j.

Raltégravir cp 400mg 01 02×/j.

- **À j 18 d'hospitalisation** : patient en bon état général, récupération partielle du déficit moteur avec disparition de la dermite séborrhéique.
- **À j27 d'hospitalisation**, patient en bon état général, conscient et coopératif ; apparition d'une escarre au niveau de talon gauche.

Conduite tenue :

- Soins locaux.
- Vit B1 B6 01cp 02×/j.
- FO.
- IRM de contrôle.
- **À j 33 d'hospitalisation**, le patient en état stationnaire, bonne évolution clinique.
- **Résultat d'IRM cérébrale de contrôle : (faite le 13/04/2017)**
 - Évolution favorable des lésions cérébrales (régression des nodules toxoplasmiques : 11mm /16mm à l'examen initial).
 - Signe d'encéphalite à VIH.
- **FO : sans particularité**

Prise en charge secondaire

- Relais Per Os par du Cotrimoxazole 960 mg 02 cp 03× /j.
- Dégression de la dose de Keppra 500 mg/jr.
- Azithromycine 01g/jr.
- Rééducation.
- Sortie et rendez-vous pour le 02/05/2017 pour prise en charge (CV + taux de CD4+Bilan de contrôle).

Évolution après sortie

Deux semaines après sa sortie, le patient est vu en consultation, il était en en bon état général, avec de bonnes constantes hémodynamiques et une nette amélioration sur le plan clinique après la rééducation fonctionnelle.

CV : 329 copies par mm.

Conduite tenue : - Continuer le traitement ARV.

- Continuer la rééducation.
- Continuer la Vit B1 B6 et l'Azithromycine.
- Rendez-vous de contrôle pour le 28/06/2017.

De la période qui s'étend de décembre 2017 jusqu'à septembre 2019, le patient était mal suivi ; il ratait souvent ses rendez-vous. Il n'était pas observant au plan thérapeutique et prenait anarchiquement son traitement ARV.

Durant cette période le patient a consulté à l'EHS d'infectiologie d'El Kettar (Alger) pour altération de son état général. Après son rétablissement, le patient reprend contact avec le service et consulte de nouveau.

Ce patient au passé psychiatrique et difficile à gérer est reperdu de vue jusqu'au 12 septembre 2019 ou il est réadmis à notre niveau pour altération de l'état général avec escarre sacrée suite à son hospitalisation au service de psychiatrie le 02/09/2019 pour agressivité verbale et physique, coprolalie et refus thérapeutique.

A l'admission le patient était conscient, amaigri et faible. Son état général était altéré, et présentait plusieurs escarres sacrées, sur la face externe de la crête iliaque droite et gauche et au niveau des deux pieds.

Devant la bonne évolution de l'état général et de l'état de ses escarres après sa prise en charge, le patient est ressorti le 29/09/2019.

Deux mois après, ce patient est revu en consultation : alité, cachectique, présentant deux escarres profondes des deux fesses dont l'une est surinfectée d'où sa mise sous antibiothérapie (Amoxicilline/acide clavulanique) soins locaux et renouvellement de son traitement ARV.

Ce patient décède 15 jours après à son domicile.

L'évolution clinico-biologique du patient après introduction du traitement ARV est résumé dans le tableau suivant :

Tableau I-7: Bilan initial et suivi du patient n° 02 sous ARV.

	Bilan initial	Bilan de suivi						M24
		J15	M1	M3	M6	M9	M12	
Examen clinique Observance tolérance	Mauvais Mauvaise mauvaise	Bon Bonne Bonne	Bon Bonne Bonne		/	/	/	Mauvais Mauvaise Mauvaise
NFS plaquettes	HG GB 4,8 PLQ	HG 11,5 GB 7,2 PLQ -	HG 13 GB 9,9 PLQ 207		/	/	HG 12,3 GB 6,2 PLQ 118	/
ASAT +ALAT	37 31	/	27 29		/	/	18 12	/
Urée Créatinémie	0,38 08	/	0,33 09		/	/	0,45 11	/
Bilan lipidique	CT 1,41 TG 1,05	/	CT1, 88 TG 2,5		/	/	CT1, 69 TG1 ,6	/
Sérologie VHB, VHC	- -	/			/	/	-	/
Sérologie syphilis	/	/	/		/	/		/
Sérologie toxoplasmose	IGG +	/	/		/	/	IgG+ IgM +	/
Numération des CD4	/	/	/	19	206	401	349	/
Charge virale	632189	/	329	97	/	1094	104	126
RX de thorax	Nle							/
Échographie abdomino- pelvienne	Ectopie rénale							/
ECG	Nle							/
Fond d'œil (CD4<50)	Nle							/

Conclusion

C'est le patient O.M âgé de 39 ans, originaire et demeurant à Sedouk, sans profession, aux antécédents : schizophrénie, tuberculose pulmonaire, cryptococcose cérébro-méningée et habitudes toxiques sur une infection à VIH connue depuis 2014.

Ce jeune patient est réadmis en infectiologie pour une toxoplasmose cérébrale liée principalement à la non observance thérapeutique.

La toxoplasmose cérébrale est un évènement fréquent chez les patients infectés par le VIH dont l'immunodéficience est avancée ($CD4 < 200/mm^3$). Il s'agit essentiellement d'une réactivation d'une infection latente à *Toxoplasma gondii*.

La symptomatologie clinique est variable ; chez notre patient, elle s'est traduite par des convulsions tonico-cloniques généralisées dans un contexte fébrile aigu avec installation d'une hémiplégie gauche avec paralysie faciale gauche.

Le diagnostic a été confirmé par une IRM cérébrale qui a mis en évidence de multiples abcès cérébraux encéphaliques de siège sus et sous tentoriel, oedématogènes, et le traitement spécifique d'épreuve (cotrimoxazole).

Par ailleurs, la sérologie toxoplasmique IgG était positive.

Habituellement, la toxoplasmose cérébrale se présente à la TDM sous forme d'images en cocarde avec œdème perilésionnel mais ce type d'images même s'il est caractéristique n'est pas spécifique. Chez notre malade la TDM était plutôt en faveur d'une LEMP.

L'examen de certitude demeure la biopsie stéréotaxique irréalisable actuellement.

La prophylaxie primaire par Cotrimoxazole doit être débutée dès que le taux de $CD4$ est $\leq 200/mm^3$.

Malgré l'évolution favorable de la toxoplasmose cérébrale sous traitement d'épreuve et la prise en charge de son infection à VIH durant la première hospitalisation, le patient n'a pas pu bénéficier d'un soutien socio-économique et psychologique.

Toutefois, il faut souligner que ce malade ne pouvait être observant sans soutien compte tenu de ses antécédents psychiatriques à l'origine de cette évolution fatale.

I.3.3. Cas clinique N° 03

Données civiles

Il s'agit de la patiente O.N du sexe féminin, âgée de 51 ans, demeurant à Bejaia, veuve, sans profession, admise pour exploration et prise en charge d'une fièvre prolongée sur infection à VIH.

Antécédents

➤ **Antécédents pathologiques personnels**

Médicaux :

- HTA sous Valsartan (ARA2).
- Hypothyroïdie sous Lévothyrox 25 mg/j (Lévothyroxine).
- Antrite érythémateuse.

Chirurgicaux : RAS.

➤ **Antécédents pathologiques familiaux :** RAS.

Enquête épidémiologique

- Habitat rurale.
- Cicatrice de BCG présente.
- Pas de notion de contagé tuberculeux ni de cas similaires dans l'entourage.
- Pas d'animaux dans l'entourage.
- Pas de notion de consommation de produits laitiers non pasteurisés.
- Eau : potable, minérale.
- Pas de notion de voyage en zone d'endémie palustre.
- Pas de conduite sexuelle à risque ni habitudes toxiques.

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie semble remonter à environ une année, marqué par l'apparition d'une asthénie, d'un amaigrissement progressif (chiffré à 35 kg en un an), et anorexie, motivant plusieurs consultations à titre externe avec traitements symptomatiques sans résultat.

Il y a 08 mois, coïncidant avec le retour d'un voyage de la Tunisie, la patiente a présenté un syndrome pseudogrippal trainant avec fièvre, frissons, sueurs, associé à des céphalées, une hypoacousie avec bourdonnement de l'oreille droite.

Elle a consulté à plusieurs reprises en ORL et a reçu différents traitements symptomatiques mais sans amélioration. Au contraire, l'hypoacousie s'est aggravée.

Une consultation de neurologie avec EEG et IRM cérébrale est sans particularités

Dans le cadre de son bilan, une FNS retrouvant une lymphopénie et une anémie, motive son admission en hématologie. Dans ce service les sérologies virales mettent en évidence une infection à VIH, et son transfert en infectiologie.

La patiente est prise en charge à notre niveau en ambulatoire, sa charge virale était à 4 100 299 copies/ml (faite le 25/06/2018).

Le 22/07/2018 Elle est mise sous traitement ARV (AZT/EFV/TNF).

15 jours après, la patiente a arrêté son traitement de son propre chef.

Le 27/08/2018 La patiente est réadmise pour fièvre au long court, altération de l'état général, toux et dyspnée.

Examen clinique : à l'admission a retrouvé :

➤ **L'examen général :**

- Patiente consciente coopérative, en état général moyen et fébrile :

T= 38,4 C° TA= 110/70mmhg FC= 95bpm FR= 26c/min

- Légère pâleur cutanéomuqueuse, sans signes de déshydratation.
- Amaigrissement.

➤ **L'examen neurologique :**

- Patiente consciente scoré à 15/15.
- Trémulation de l'hémiface droit sans signes de paralysie faciale périphérique droite.

- Diminution importante de l'acuité visuelle de l'œil droit.
- Pas d'atteinte des fonctions supérieures.
- Pas d'atteinte des nerfs crâniens.
- Pas de signes neurologiques en foyer.
- Pas de syndrome méningé physique.
- Pas de troubles de sensibilité ni de motricité.
- ROT normaux.
- **L'examen de l'appareil cardio-vasculaire :**
 - B1, B2 bien perçus.
 - Rythme cardiaque régulier, fréquence cardiaque à 95 battements par minute.
 - Pas de souffles ni de bruits surajoutés. Pas de signes extracardiaques de l'endocardite infectieuse.
- **L'examen de l'appareil pleuropulmonaire :**
 - Toux et crachats.
 - Patiente polypneïque, fréquence respiratoire à 26 cycles par minute
 - Présence de râles crépitants à la base droite.
 - Pas de tirage ni de cyanose.
 - Pas de signes d'insuffisance respiratoire aigue
- **L'examen de l'appareil ORL :**
 - Pas de rhinorrhée ni d'otorrhée.
 - Hypoacousie à droite.
 - Pas de foyer infectieux ORL.
- **L'examen digestif**
 - **Cavité buccale**
 - Porteuse de dentier.
 - Rougeur pharyngé sans foyer d'angine.
 - La patiente signale une odynophagie.
 - Pas de candidose, ni leucoplasie chevelue de la langue.
 - **Abdomen**
 - Diarrhée liquidienne chronique évoluant par poussée.
 - Vergetures abdominales, pas de cicatrices.

- Abdomen souple, pas d'hépto-splénomégalie.
- **Marge anale**
 - Pas de condylomes, ni verrues.
 - TR sans anomalies.
- **Examen uro-génitale**
 - Brulures mictionnelles.
 - Pas de leucorrhée.
 - Pas de lésions vaginales.
 - TV : propre.
 - Bandelette urinaire négative.
- **L'examen cutanéomuqueux** : pas d'exanthème ni d'érythème.
- **L'examen des aires ganglionnaires** : aires ganglionnaires libres.

L'examen paraclinique

- **Le bilan biologique :**

Tableau I-8:Le bilan biologique à l'admission du patient n° 03.

Hémogramme :	Bilan hépatique :
Hb: 8,7 g/dl VGM: 79 fl CCMH: 33,9% GR: $3,15 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ GB: $3,8 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ Lymphocyte: $1,4 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ PLT : $301 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$	ASAT: 25 UI /L ALAT : 05 UI /L
	Ionogramme sanguin :
	Natrémie : 137,2 mEq /l Potassium : 4,9 mEq/l Chlorémie : 102,7mEq/l
Bilan rénal :	Bilan d'hémostase :
Urée : 0,30 g/l Créatinine : 09mg/l	Groupage :A positif
Bilan inflammatoire	Bilan lipidique :
CRP: 12 g/l VS: H1 139 mm H2 142 mm	CT : 2,05 g/l TG : 1 ,34g/L

La sérologie

- Ag HBS : négatif
- AC anti HCV : négatif
- AC anti Toxoplasmose : IgG positif, IgM négatif
- AC CMV : IgG positif, IgM positif
- Syphilis : TPHA négative.

➤ Examen morphologique

- **Radiographie pulmonaire de face et de profil :**

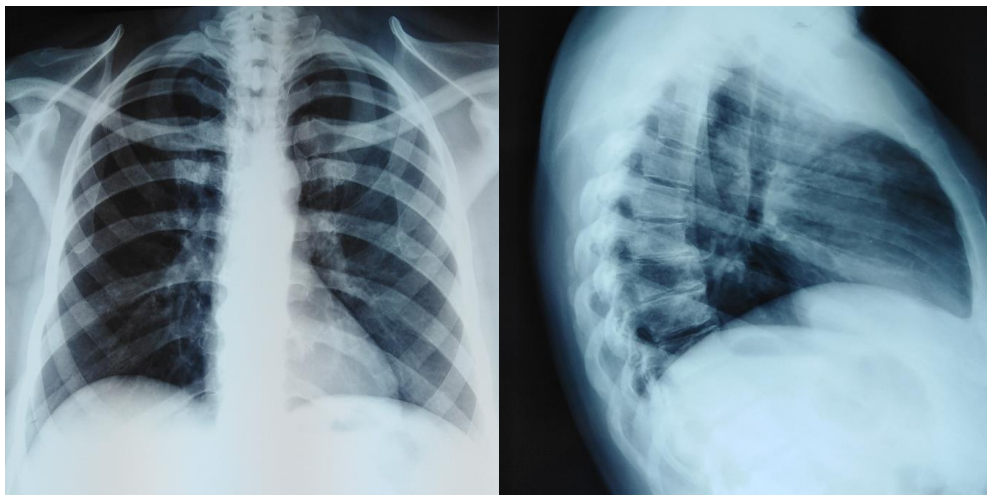


Figure I-8: radiographie pulmonaire de face et de profil du patient n°03

Interprétation : radiographie du thorax de face et de profil de mauvaise qualité (trop pénétré, prise en expiration).

Analyse du contenant : pas de lyse costal, cadre osseux intact.

Analyse du contenu : pas d'image parenchymateuse.

Conduite tenue

- Hospitalisation.
- Bilan biologique complet.
- TDM thoracique.
Recherche de BK dans les crachats et les urines.
- IDR à la tuberculine.
- ECBU.
- Hémodultures aux pics fébriles et aux frissons.
- Charge virale et taux de LCD4.
- Surveillance : T°, TA, FC, Fr, SpO2.
- Avis d'ophtalmologie et d'ORL.
- Coproparasitologie si persistance de la diarrhée.

Résultats des examens demandés➤ **Bilan biologique***Tableau I-9: Bilan biologique du patient n°03 demandé.*

Hémogramme :	Bilan hépatique :
Hb :7,7g/dl	ASAT: 23UI/l
VGM: 78fl	ALAT :11UI/l
CCMH: 34%	
GR: $2,9 \cdot 10^3/\text{mm}^3$	Bilan rénal :
GB: $2,3 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$	
Lymphocyte: $1,1 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$	Urée : 0,20 g/l
PLQ : $195 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$	Créatinine : 08mg/l

- **Charge virale : 1 571487 copies/ml (6,20 log)**
- **Taux de CD4 : 96 /mm³.**
- **Recherche de BK Dans les crachats et les urines : négatif.**
- **Avis d'ophtalmologie :** en faveur d'une rétinite à CMV d'où mise sous traitement anti CMV en urgence (**Ganciclovir** : 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl) guanine ou DHPG)
- **Avis d'ORL :** l'examen ORL a retrouvé : des lésions de grattage au niveau de conduit auditif externe nécessitant un traitement local.

- Un audiogramme à la sortie est prévu.
- **TDM thoraco-abdomino-pelvienne**

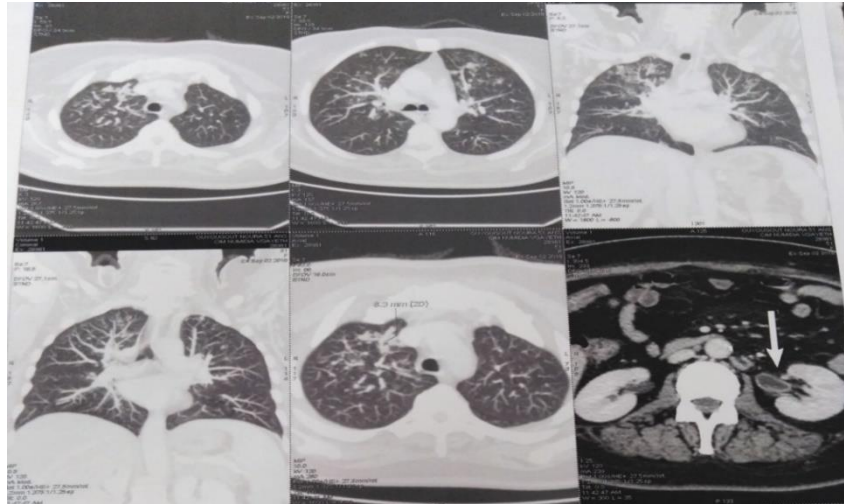


Figure I-11: la TDM thoraco-abdomino-pelvienne du patient n°03.

Interprétation :

Nodules et micronodules pulmonaires bilatéraux prédominants aux lobes supérieurs, de répartition ubiquitaire non spécifiques, le plus volumineux apical droit mesurant 08 mm.

Les coupes passant par l'abdomen objectivent une pyélonéphrite non compliquée

Une tuberculose pulmonaire est alors fortement suspectée.

Conduite tenue

- **Ganciclovir 05mg/kg 02×/j (traitement d'attaque).**
- **Traitement antituberculeux (RHZE 04cp/j) débuté le 03/09/2018.**

Évolution

- **À j15 d'hospitalisation**, j13 de Ganciclovir, j08 de traitement anti-TB :
 - Bonne tolérance et bonne observance de traitement.
 - Mise sous Cotrimoxazole (Bactrim) 960mg 01 cp/j pour prophylaxie primaire de la toxoplasmose et la pneumocystose pulmonaire.
- **À j18 d'hospitalisation**, j16 de Ganciclovir, j11 de traitement anti-TB :
 - Un contrôle ophtalmologique révèle une nécrose rétinienne de l'œil droit.

Compte rendu de l'angiographie rétinienne :

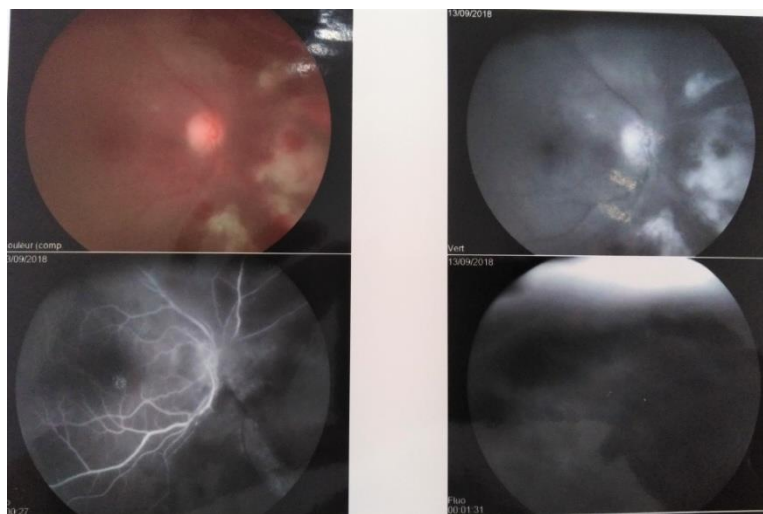


Figure I-12:angiographie rétinienne du patient n°03.

- À la lumière anerythre :
 - Œil droit : hyalite +nécrose rétinienne en rosace de la papille.
 - Œil gauche : RAS.
- Après injection de fluorescence à 10 % en IVD
 - Œil droit : hypofluorescence
 - Œil gauche : RAS.

⇒ **Relais oral par le Valganciclovir 02 cp 02×/j.**

- **À j21 d'hospitalisation, j14 de traitement anti-TB :**
 - Le **16/09/2018** : Début de traitement ARV (03TC/EFV/TNF)
 - Sortie et rendez-vous de consultation après un mois.

Au total : Il s'agit la patiente O.N âgée de 51ans, veuve, aux antécédents d'HTA et d'hypothyroïdie, admise pour exploration et prise en charge d'une fièvre prolongée sur infection à VIH.

À l'examen clinique, on a retrouvé :

- Une patiente consciente coopérative, en état général moyen, asthénique avec légère pâleur cutanéomuqueuse.
- Signes d'imprégnation tuberculeuse : amaigrissement, asthénie, anorexie.
- Syndrome infectieux fait d'une fièvre et d'une tachycardie.

- Sur le plan pleuropulmonaire : toux, crachats, polypnée et râles crépitants à la base droite.
- Sur le plan digestif, odynophagie et diarrhées chroniques liquidiennes.
- Sur le plan neurologique : trémulations de l'hémiface droite avec diminution importante de l'acuité visuelle.
- Sur le plan ORL : hypoacousie avec surdité à droite.

Sur le plan biologique, la patiente a présenté :

- Une anémie microcytaire normochrome.
- Une leucopénie.
- Un syndrome inflammatoire (CRP positive et une VS   lev  e).
- Hypercholestérolémie.
- Une sérologie VIH positive.
- Une sérologie toxoplasmique(IgG) positive et CMV (IgM + IgG) positive.

Sur le plan radiologique.

- **T  l  thorax de face et de profil** sans anomalies.
- **TDM thoraco-abdominale en faveur d'une tuberculose pulmonaire**

Discussion

Devant ce tableau clinicobiologique, nous avons évoqué les diagnostics suivants :

- **Pour l'atteinte respiratoire :**

- **Une Pneumocystose pulmonaire** devant :

- Terrain d'immunodépression.
- Taux de CD4 à 96/mm³.
- La deuxième cause des pneumopathies chez un immunodéprimé.
- Installation progressive.
- La symptomatologie respiratoire faite d'une toux, fièvre et anomalies à l'auscultation.

  limin  e devant les images scannographiques qui n'étaient pas en faveur (absence des images en verre dépoli).

- **Infection pulmonaire à pyogène**

- Terrain d'immunodépression.

- Symptomatologie respiratoire faite d'une toux, fièvre et anomalies à l'auscultation.
- Sur le plan biologique : syndrome inflammatoire
- Éliminée devant les images scannographiques qui n'étaient pas en faveur.

Le diagnostic retenu est celui de

➤ **Tuberculose pulmonaire** devant :

- L'endémicité tuberculeuse en Algérie.
- L'infection opportuniste pulmonaire la plus fréquente chez les immunodéprimés.
- Les signes d'imprégnation tuberculeuse.
- La symptomatologie respiratoire.
- Les images radiologiques évocatrices sur la TDM thoracique et la localisation apicale des lésions.

▪ **Pour l'atteinte oculaire**

➤ **Toxoplasmose oculaire** devant :

- Habitat rural.
- Terrain d'immunodépression.
- Sérologie toxoplasmique positive : IgG +.
- Baisse de l'acuité visuelle.

Éliminée devant : l'absence de foyers de rétinocoroïdite toxoplasmique typique jaunâtre à bord flous au FO.

Le diagnostic retenu est celui :

➤ **De Rétinite à CMV** devant :

- Terrain d'immunodépression.
- Sérologie positive à CMV : IgM + avec IgG +.
- Baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit.
- L'avis d'ophtalmologie après examen au FO qui était en faveur (des plages blanches duveteuses de nécrose rétinienne).
- Bonne réponse au traitement anti-CMV.

Au total : cette malade au stade SIDA présent une Tuberculose pulmonaire très probable et une rétinite à CMV

Évolution après la sortie

- **A un mois de traitement ARV et de traitement anti-TB et anti CMV**
 - Patiente en bon état général, apyrétique, pas de signes respiratoires, bonne tolérance aux traitements : Cotrimoxazole, ARV, RHZE et valganciclovir.
 - Pas de réaction allergique.
 - Reprise de poids (73kg)

- **A 04 mois de traitement ARV et de traitement anti-TB**
 - La patiente a séjourné aux UMC du CHU pour cholécystite alithiasique.
 - L'Examen clinique a retrouvé une patiente en bon état général se plaignant de diarrhée intermittente et de coliques hépatiques

- **A 06 mois de traitement ARV et de traitement anti-TB**
 - Diarrhée profuse à 10 selles par jour, perte de poids (deux kg).

Conduite tenue

- Continuer le même traitement (ARV et anti-CMV).
- Traitement symptomatique de la diarrhée.
- Contrôle virologique et immunologique (charge virale et taux CD4).
- Arrêt de traitement antituberculeux.

Devant l'altération répétée de l'état général de la patiente et la mauvaise observance et tolérance de son traitement, la patiente a été ré-hospitalisé à notre niveau a plusieurs reprises dont :

- **La deuxième hospitalisation : du 21/05/2019 au 23/06/2019**

A 08 mois de traitement ARV et de traitement anti-CMV, la patiente a présenté :

Sur le plan clinique :

- Une altération de l'état général et une asthénie profonde.
- Des Diarrhées liquides (pas de sang) sans épreintes ni ténésme, et vomissements.

- Un tableau de cholécystite fait d'une fièvre à 39 ° C + douleurs à la palpation de l'hypochondre droit irradiant vers l'épaule droite et signe de Murphy positif.

Sur le plan biologique

- Une leucopénie à 1500 /mm³ avec lymphopénie à 600/mm³, neutropénie à 800 /mm³.
- Une anémie normocytaire normochrome à 8,1 mg/dl d'Hb, mégalo-blastique et inflammatoire (Vitamine B12 : 147 pg/l, Folate sérique : 1,31 ng/l, Fer sérique : 46 µg/dl, Ferritinémie : 699 ng/ml).
- Un syndrome inflammatoire avec une VS élevée (130/134).

Sur le plan microbiologique

- Une coproparasitologie a retrouvé à l'examen direct des kystes de Giardia intestinalis d'où mise sous Métronidazole 500 mg/08h.
- Des hémocultures faites le 02/06/2019 isolent un BGN non identifié.

Sur le plan thérapeutique

- Réhydratation 03 l/j.
- Mise sous bithérapie (traitée comme cholécystite : Augmentin 02 g/08h + Gentamicine 320 mg/j).
- Transfusion d'un culot globulaire, facteurs de croissance à J1, J2, J3, et contrôle de la formule à J6.
- Test à la vitamine B12 : Vitamine B12 ampoule de 100µg, une ampoule un jour sur deux pendant 20 jours, Vitamine B9 (Zanitra) cp de 05mg 01 cp 03×/J et Contrôle de FNS à j 12.
- Continuer le traitement anti-CMV.
- **Changement de traitement ARV : mise sous Truvada + Raltégravir.**
- Sortie décidée le 23/06/2019.

➤ **La 3^{ème} hospitalisation : du 11/09/2019 au 03/10/2019.**

Deux mois après sa sortie, la patiente a été réadmise, elle présentait :

Sur le plan clinique

- Altération de l'état général
- Vomissements et diarrhées.

Sur le plan biologique

- Une insuffisance rénale fonctionnelle (urée = 0,92 g/l, créatinémie = 29 mg/l, clearance de la créatinine = 18)
- Une hypokaliémie à 2,61 mEq/l)

Sur le plan morphologique : Une fibroscopie œsogastroduodénale a été faite revenant en faveur de :

- Œsophagite ulcérée peptique.
- Pangastrite antrofundique congestive vallonée.

Sur le plan thérapeutique

- Réadaptation de la posologie du Valganciclovir par la diminution de la prise à un ¼ de comprimé /j, puis augmentation des doses selon les valeurs de la clearance de la créatinine.
- Métronidazole 500 mg 03 ×/ j.
- Cotrimoxazole fort 960 mg 02 ×/ j.
- Réhydratation 03 L/j avec une supplémentation potassique.
- Traitement antiviral : Valganciclovir 450 mg 02 cp /j après amélioration du bilan rénal.
- Traitement ARV : Truvada + Raltégravir.
- Surveillance de bilan rénal et de l'ionogramme.

La patiente a séjourné 22 jours et sortie après amélioration de son état clinique et biologique.

➤ **La 4^{ème} hospitalisation du 14/10/2019 au 11/11/2019**

Dix jours après, la patiente est revenue dans un état général altéré avec nausées et vomissements incoercibles lui interdisant toute alimentation, nécessitant sa réadmission.

Notre conduite était de réhydrater la malade et la mettre sous :

- Amoxicilline + Métronidazole + Mopral pour traiter son œsophagite et Pangastrite, qu'elle a poursuivi pendant 14 jours.

- Cotrimoxazole prophylactique en IV.
- Traitement antiémétique (Zophren).

Malgré le traitement antiémétique, la patiente avait toujours des vomissements, elle ne prenait plus son traitement ARV et le Valganciclovir,

De plus, un syndrome dépressif avec un sentiment de désespoir profond aggrave sa situation clinique malgré plusieurs séances de psychothérapie et l'acharnement thérapeutique de l'équipe médicale durant cette dernière hospitalisation.

Devant l'absence d'amélioration de l'état général de la patiente, l'immunodépression profonde, les troubles métaboliques et la détérioration sévère de son état psychologique interdisant la prise convenable du traitement, la malade décède le 19/11/2019.

L'évolution clinicobiologique de la patiente après introduction du traitement ARV est résumée dans le tableau suivant :

Tableau I-10: Bilan initial et suivi du patient n° 03 sous ARV.

	Bilan initial	Bilan de suivi					
		J15	M1	M3	M 6	M9	M12
Examen clinique Observance Tolérance	Nle	Nle Bonne Bonne	Nle Bonne Bonne	BEG Mauvaise Diarrhée	BEG Mauvaise Diarrhée	AEG Mauvaise Diarrhée	AEG Mauvaise Diarrhée
NFS plaquettes	HG 7,9 GB 2 PLQ 183	HG 9,1 GB 2,8 PLQ 259	HG GB PLQ		HG 9,7 GB 1,5 PLQ 188	HG 7,1 GB 1,26 PLQ 104	HG 7,3 GB 1,2 PLQ 214
ASAT+	23	48				55	25
ALAT	11	25				07	10
Urée Créatinémie	0,25 09	0,16 07			0,24	0,25 11	0,15 11
Bilan lipidique		CT1,79 TG1,54	CT TG			CT0,87	CT TG
Sérologie VHB, VHC	-						
Sérologie syphilis	-						
Sérologie toxoplasmose	IGG + IGM -						IgG IgM
Numération des CD4	96 cell/ μ l				19cell / μ l		
Charge virale	157148 7				24826 05		
RX de thorax							
Échographie abdomino- pelvienne	Normale						
ECG	Normal						
Fond d'œil (CD4<50)	Nécrose rétinienne						

Conclusion :

C'est la patiente O.N âgée de 51 ans qui a présenté une infection à VIH au stade SIDA, compliquée d'une tuberculose pulmonaire et d'une infection à CMV.

En étant la plus fréquente des infections opportunistes majeures chez les personnes vivant avec le VIH, la tuberculose pulmonaire doit être recherchée devant toute symptomatologie respiratoire chez un immunodéprimé. Chez notre patiente la fièvre au long cours, la toux, et les signes d'imprégnation tuberculeuse étaient les principaux motifs de consultation.

Chez les PVVIH, la rentabilité de la recherche de BAAR dans les prélèvements respiratoires diminue en cas de déficit immunitaire majeur ($CD4 < 200/mm^3$). C'est le cas de notre patiente dont le taux de LCD4 était à $96/mm^3$.

Les recherches de BK étaient négatives. En l'absence de preuves (BK+), le diagnostic de la tuberculose a été retenu devant les arguments épidémiologiques, cliniques et radiologiques, et confirmé par la suite par la bonne réponse au traitement antituberculeux.

Afin d'éviter le syndrome de restauration immunitaire, le traitement anti-TB a été administré deux semaines avant l'initiation de traitement ARV.

La tuberculose représente la principale cause de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH. L'avènement de la trithérapie antirétrovirale a permis de diminuer l'incidence et la mortalité de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH. La prévention demeure capitale dans la lutte contre ces deux infections.

En ce qui concerne l'atteinte ophtalmique, il faut savoir penser à une rétinite à CMV devant toute diminution de l'acuité visuelle chez un immunodéprimé, vu qu'elle représente la complication oculaire opportuniste la plus fréquente chez les patients VIH.

Il faut la dépister systématiquement (FO) chez les malades dont le taux de LCD4 est inférieur à $50/mm^3$. Il s'agit d'une urgence thérapeutique de pronostic sombre du fait de l'extension rapide des lésions pouvant conduire à la cécité, d'autant que ces lésions sont proches de la macula.

La rétinite à CMV est donc une entité bien réelle chez les malades atteints de SIDA, sa prise en charge dans l'urgence nécessite un diagnostic ophtalmologique précoce, une surveillance oculaire plus rigoureuse, une meilleure observance thérapeutique.

L'infection à CMV peut toucher tous les segments du tube digestif. Il peut s'agir d'une oesophagite, gastroduodénite, colite, cholangite. La symptomatologie associe diarrhée, douleurs abdominales, et fièvre. C'était le cas chez notre patiente qui a présenté des atteintes digestives diverses à savoir une œsophagite, une gastrite et une cholangite.

Le diagnostic ne peut être porté que par l'examen histologique des biopsies digestives qui met en évidence des inclusions intranucléaires ou cytoplasmiques.

Les effets indésirables classiques des antiviraux à CMV sont fréquents (anémie, neutropénie, thrombopénie, néphrotoxicité, troubles digestifs), notre patiente a présenté tous ces effets indésirables.

La mauvaise observance du traitement ARV due à l'intolérance digestive de ce dernier (vomissements + diarrhées), la repture intermittente de valganciclovir, et le syndrome dépressif ont par ailleurs compliqué la situation et altérant encore plus son état général ayant nécessité plusieurs hospitalisations .

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

Le VIH reste un problème majeur de santé publique de portée mondiale, qui a entraîné jusqu'ici près de 33 millions de décès. Cependant grâce à un diagnostic précoce et un meilleur accès aux soins. L'infection au VIH est devenue une pathologie chronique. La qualité et l'espérance de vie des PVVIH ont été, considérablement améliorées grâce à la mise à disposition de traitements ARV de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérés.

Il n'existe pas de moyen de guérir l'infection par le VIH. En revanche, des médicaments ARV peuvent permettre de maîtriser le virus, mais la chronicisation de cette infection rend nécessaires de nouvelles stratégies de traitement. Des alternatives à la trithérapie sont étudiées pour améliorer la qualité de vie des patients, de nouveaux médicaments, avec des demi-vies prolongées, ou des traitements dit « biologiques » sont également en phase d'étude clinique. L'avenir proche de la prise en charge du VIH s'inscrit dans ces allègements thérapeutiques.

En 2014, l'ONUSIDA a fixé des objectifs à atteindre d'ici 2020, afin d'aider à mettre fin à l'épidémie de sida, à savoir la cible 90-90-90 : 90 % des PVVIH doivent connaître leur statut sérologique, 90 % de toutes les personnes diagnostiquées avec le VIH doivent recevoir un traitement ARV durable et 90 % des personnes recevant un traitement ARV doivent avoir une charge virale durablement indétectable. Ces objectifs sont devenus un pilier central de la politique mondiale contre le sida. Cependant, en 2018 la communauté internationale a reconnu qu'il était peu probable qu'ils soient atteints à l'horizon 2020, ou même 2030.

Nous avons rapporté dans ce travail trois observations de malades tous atteints du syndrome d'immunodéficience acquise et présentant des infections opportunistes révélatrices de leur séropositivité, dont deux malades sont décédés. Les malades se sont présentés au service à un stade avancé après avoir développé des infections opportunistes et une altération de l'état général. Ils avaient tous un taux de CD4 bas. La tuberculose, la pneumocystose, la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose neuroméningée et les effets secondaires du traitement antirétroviral et du traitement des infections opportunistes sont des causes potentielles de morbi-mortalité.

Jusqu'au jour d'aujourd'hui, il n'y a toujours pas de vaccin contre le VIH et aucun délai raisonnable ne peut aujourd'hui être avancé en la matière. Du coup la prévention et le dépistage précoce constituent les éléments clés de la réduction de la morbi-mortalité liée au VIH. Ceci doit s'associer à un ensemble défini d'intervention comportant le traitement et la prophylaxie des principales infections opportunistes, l'initiation rapide du traitement antirétroviral et un soutien intensifié à l'observance de traitement.

Recommandations

Au terme de notre étude, et en vue d'une meilleure organisation du diagnostic et de prise en charge des infections opportunistes au cours d'une infection à VIH au niveau de CHU de Bejaia, il nous a paru nécessaire d'établir quelques recommandations :

➤ Aux autorités sanitaires

- Informer, éduquer, et sensibiliser la population à travers les médias (radio, télévision, affichage, brochures...ets) sur l'infection à VIH/SIDA qui reste un sujet tabou dans notre société.
- Élargir l'action de dépistage qui constitue le meilleur moyen de lutte contre la morbi-mortalité de la maladie.
- Créer un véritable centre anti-VIH dédié à la recherche scientifique, à l'exploration, et la prise en charge globale de la maladie.
- Assurer les moyens financiers et matériels nécessaire à la bonne prise en charge au niveau des CHU.
- Célébrer annuellement comme plusieurs pays du monde le 01 décembre, dédié à la lutte contre le SIDA, afin de sensibiliser la société et les intervenant, de rappeler la réalité de ce problème de santé publique, de casser les tabous, de soutenir les patients atteints de cette maladie, de dénoncer les différentes problématiques et soutenir la recherche scientifique.
- Lutter contre la discrimination et la stigmatisation de personnes vivantes avec le VIH/SIDA qui constitue un obstacle majeur à la prévention.

➤ Au secteur d'éducation

- Le développement d'une éducation scolaire et extrascolaire de qualité pour permettre aux enfants et adolescents de développer des connaissances, comportements, compétences et pratiques en matières de santé qui les motivent à préserver leur santé et prévenir les maladies notamment IST/VIH/SIDA.
- Intégrer l'éducation sur le SIDA dans les curricula officiels.
- Organiser des continus éducatifs et des conférences régulièrement dans les établissements scolaires, encadrer par des médecins pour décrire aux jeunes la nature de cette maladie et ses complications.

➤ A la population

- **A la population générale** : respect des droits de malades atteints de VIH pour éviter tout type de stigmatisation, cette dernière constitue un obstacle majeur à la prise en charge.
- **Aux groupes à risque (consommateurs de drogues injectables, professionnels de sexes et homosexuels...)** : se soumettre régulièrement au dépistage.

➤ **Aux praticiens**

- Informer et sensibiliser la population.
- Demander des sérologies lors des consultations devant le moindre risque ou signes d'appel découvert à l'interrogatoire ou à l'examen.
- Ne pas négliger le volet psychologique et soins de support qui jouent un rôle primordial dans la prise en charge.
- Insister sur l'importance du suivi médical au long court, et la bonne observance thérapeutique dans l'amélioration de l'état clinique et immunologique, et de coup dans la survie des patients.

➤ **Aux personnes vivantes avec le VIH**

- Être courageux et patients devant leur maladie elle-même d'une part et devant la discrimination de la société de l'autre part.
- S'organiser en associations.
- Accepter leur maladie et surtout les traitements proposés par les médecins qui sont les seuls garants d'une longue survie.
- Adhérer au suivi médical régulier, respecter leurs rendez-vous de contrôle.
- Faire confiance aux personnels soignants.
- Respecter les règles hygiéniques prescrites par les médecins.

Au terme de cette thèse, nous pouvons estimer que nos objectifs ont été cernés. Cependant il subsiste encore quelques limites dont la correction pourrait améliorer la qualité de ce travail et par ce biais parfaire la prise en charge thérapeutique des infections opportunistes les plus fréquentes et prévenir les complications et les échecs thérapeutiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

- [1] Organisation mondiale de la santé. Le sida : images de l'épidémie. Genève : OMS, 1995. [En ligne]. (Consulté le 21 janvier 2020). Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/hiv-aids> .
- [2] Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MI, Chamaret S, Gruest J Et al. Isolation of a T-lymphotrophic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983; 220: 868-871.
- [3] Popovich M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo R. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984 ; 224 : 497-500.
- [4] ONU sida [en ligne]. (Consulté le 25/01/2020) Disponible sur : https://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/071120_epiupdate_fr
- [5] Charpentier C., Damond F., Brun-Vézinet F., Descamps D. Virus de l'immunodéficience humaine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses 2011 [Article 8-05O-B-15].
- [6] ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH. Fiche d'information juillet 2017.
- [7] ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH. Fiche d'information juillet 2019
- [8] Rapport Narratif de la Riposte au VIH/sida. Algérie.
- [09] Plan national stratégique de lutte contre les IST/VIH/SIDA 2016-2020. Caractéristique virologique.
- [10] Coffin JM. Structure and classification of retroviruses. In: Levy JA, editor. *The retroviridae*. New York: Plenum Press; 1992. p. 19-50.
- [11] Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 1996;348:31-5.
- [12] Rothe M, Israel N, Barré-Sinoussi F. Mécanismes de la réplication virale des VIH. *Méd Thér* 1996; 2:12-8.
- [13] Berger EA, Doms RW, Fenyö EM, Korber BT, Littman DR, Moore JP, et al. A new classification for HIV-1. *Nature* 1998; 391:240.
- [14] Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein- coupled receptor. *Science* 1996;272:872-7.
- [15] Derneville E., Arnould L. Traitement et prévention des infections opportunistes. IM T 2004. Lut Lynen ; [124] :12-15.
- [16] Beytout J., Delmont J., Marchou B., Pichard E. Infection par le VIH et SIDA. *Malin Trop* : 2002 ; p 455
- [17] Saragosti S. Épidémiologie moléculaire du VIH-1. *Virologie* 1997; 1:313-20.
- [18] Charneau P, Borman AW, Quillent C, Guetard D, Chamaret S, Cohen J, et al. Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate. Definition of a new HIV-1 group. *Virology* 1994;205: 247-53.

- [19] Simon F, Maucière P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Muller-Trutwin MC, Saragosti S, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 1998; 4:1032-7.
- [20] Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009; 15:871-2.
- [21] Kaleebu P, French N, Mahe C, Yirell D, Watera C, Lyagoba F, et al. The effect of human deficiency virus type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1 positive persons in Uganda. *J Infect Dis* 2002;185:1244-50.
- [22] Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986;233:343-6.
- [23] De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, Kouadio J, Maran M, et al. Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA* 1993;270:2083-6.
- [24] Ntemgwa ML, d'Aquin Toni T, Brenner BG, Camacho RJ, Wainberg MA. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus type 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53: 3611-9.
- [25] Grulich AE, Zablotska I. Commentary: probability of HIV transmission through anal intercourse. *Int J Epidemiol* 2010; **39**:1064–5.
- [26] Baggaley RF, White RG, Boily M-C. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010; **39**:1048–63.
- [27] Chakraborty H, Sen PK, Helms RW, Vernazza PL, Fiscus SA, Eron JJ, et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. *AIDS* 2001;15:621-7.
- [28] Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis* 2004; 189:1785-92.
- [29] Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191: 1403-9.
- [30] Cohen MS. Thomas Parran Award Lecture: transmission and prevention of transmission of HIV-1. *Sex Transm Dis* 2006;33:338-41.
- [31] Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas J-P, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008;**22**: 289–99.
- [32] Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1447-53.
- [33] Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into Rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183:2152-5.
- [34] Rouzioux C, Hubert JB, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis* 2005;192:465-5.

- [35] Anton PA, Elliott J, Poles MA, McGowan IM, Matud J, Hultin LE, et al. Enhanced levels of functional HIV-1 co-receptors on human mucosal T cells demonstrated using intestinal biopsy tissue. *AIDS* 2000; 14:17615.
- [36] Veazey RS, Tham IC, Mansfield KG, DeMaria M, Forand AE, Shvetz DE, et al. Identifying the target cell in primary simian immunodeficiency virus (SIV) infection: highly activated memory CD4(+) T cells are rapidly eliminated in early SIV infection in vivo. *J Virol* 2000; 74:5764.
- [37] Vajdy M, Veazey R, Tham I, deBakker C, Westmoreland S, Neutra M, et al. Early immunologic events in mucosal and systemic lymphoid tissues after intrarectal inoculation with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001; 184:100714.
- [38] Veazey RS, Marx PA, Lackner AA. Vaginal CD4+ T cells express high levels of CCR5 and are rapidly depleted in simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2003;187:76976.
- [39] J. Ghosn. C. Katlama . EMC- Maladies infectieuses Physiopathologie de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.
- [40] HAL Id: hal-01456818. Manifestations cliniques et biologiques de l'infection àVIH/sida chez la femme. [En ligne]. Consulté le (22/01/2020). Disponible sur : <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01456818> .
- [41] ALBRECHTJ. Mise en place des autotests de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine : de la formation aux premières dispensations. Thèse de médecine. Université de LORRAINE. 2016 ; p 165.
- [42] Yeni P. Primo-infection par le VIH : Prise en charge médicale des personnes infectées par le V I H. [en ligne] (2010). Consulté sur https://solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr-Patrick_Yeni.pdf
- [43] Palich R, Katlama C, Ghosn J. Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Maladies infectieuses* 2018;15(3):1-14 [Article 8-050-B-12].
- [44] Guide national de diagnostic biologique de l'infection à VIH/SIDA. Edition 2015. Algérie.
- [45] Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: introduction. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *Clin Infect Dis*. Aug 1995;21 Suppl 1: S1-11. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547495>.
- [46] Kaplan JE, Masur H, Jaffe HW, Holmes KK. Reducing the impact of opportunistic infections in patients with HIV infection. New guidelines. *JAMA*. Jul 26 1995;274(4):347-348. [En ligne]. Consulté le (16/06/2020). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609267> .
- [47] Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendation from CDC, April-2016. 411p.
- [48] Lawn SD, Butera ST, Folks TM. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev*. Oct 2001;14(4):753-777, table of contents. [En ligne]. Consulté le (16/06/2020). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585784>.

- [49] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. Mar 30 2000;342(13):921-929. [En ligne]. Consulté le (16/06/2020). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738050> .
- [50] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations groupe d'experts. Infection à VIH. ECN PILLY 2018, UE6. N165 . [En ligne]. Consulté le (16/06/2020). Disponible sur : <https://vihclic.fr/aides-consultation/infections-opportunistes/>
- [51] KATLAMA C, GHOSN J. « VIH et sida : Prise en charge et suivi du patient ». 2^eédition. Paris. Edition ELSEVIER/MASSON, 2008. pages 48-49 ; 68
- [52] C Mayaud, JM Naccache, J Cadranel. Manifestations respiratoires au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC – Pneumologie [Article 6-004-A-40].
- [53] B. Denisa, O. Lortholarya. Infections fongiques pulmonaires chez les patients séropositifs pour le VIH. *Revue des Maladies Respiratoires* (2013) 30, 682—695. Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF. [en ligne]. Consulté le (25/06/2020). Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.02.005> .
- [54] N. De Castro, A. Scemla, S. Gallien, J.-M. Molina. Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez les patients infectés par le VIH. *Revue des Maladies Respiratoires* (2012) 29, 793—802. Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF. [en ligne]. Consulté le (25/06/2020). Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2011.10.975> .
- [55] Cazein F, Lot F, Pillonel J, et al. Surveillance de l'infection VIH/SIDA en France, 2009. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 30 novembre 2010;45—46:467—72.
- [56] Stringer JR, Cushion MT, Wakefield AE. New nomenclature for the genus *Pneumocystis*. *J Eukaryot Microbiol* 2001;184S—9S.
- [57] Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988; 334:519—22.
- [58] Peterson JC, Cushion MT. *Pneumocystis*: not just pneumonia. *Curr Opin Microbiol* 2005; 8:393—8.
- [59] Beard CB, Carter JL, Keely SP, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. *Emerging Infect Dis* 2000; 6:265—72.
- [60] Wakefield AE, Stewart TJ, Moxon ER, et al. Infection with *Pneumocystis carinii* is prevalent in healthy Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84:800—2.
- [61] Peglow SL, Smulian AG, Linke MJ, et al. Serologic responses to *Pneumocystis carinii* antigens in health and disease. *J Infect Dis* 1990; 161:296—306.
- [62] Beck JM, Cushion MT. *Pneumocystis* workshop: 10th anniversary summary. *Eukaryotic Cell* 2009; 8:446—60.
- [63] Gigliotti F, Harmsen AG, Haidaris CG, et al. *Pneumocystis carinii* is not universally transmissible between mammalian species. *Infect Immun* 1993; 61:2886—90.
- [64] Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5:41—59.
- [65] Thomas Jr CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004; 350:2487—8.

- [66] Malin AS, Gwanzura LK, Klein S, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in Zimbabwe. *Lancet* 1995; 346:1258—61.
- [67] Sher R. HIV infection in South Africa, 1982—1988 —a review. *S Afr Med J* 1989; 76:314—8.
- [68] Vray M, Germani Y, Chan S, et al. Clinical features and etiology of pneumonia in acid-fast bacillus sputum smear-negative HIV-infected patients hospitalized in Asia and Africa. *AIDS* 2008; 22:1323—32.
- [69] Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003 ;36 :70—8.
- [70] Rivero A, Perez-Camacho I, Lozano F, et al. Etiology of spontaneous pneumothorax in 105 HIV-infected patients without highly active antiretroviral therapy. *Eur J Radiol* 2009;71:264—8.
- [71] Hardak E, Brook O, Yigla M. Radiological features of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in immunocompromised patients with and without AIDS. *Lung* 2010; 188:159—63.
- [72] Pitchenik AE, Ganjei P, Torres A, et al. Sputum examination for the diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:226—9.
- [73] Finkelman MA. Pneumocystis jirovecii infection: cell wall (1- >3)-{beta}-D-glucan biology and diagnostic utility. *Crit Rev Microbiol* 2010;36:271—81.
- [74] Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1->3)-{beta}- D-Glucan as a diagnostic test for HIV-related Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011; 53:197—202.
- [75] Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:361—74.
- [76] McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1195—203.
- [77] Peigne V, Dromer F, Elie C, et al. Imported AIDS-related Histoplasmosis in metropolitan France: a comparison of pre-HAART and HAART eras. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85:934—41.
- [78] Deepe GS. Histoplasma capsulatum. In: Mandell GL, Bennett JF, Dolin R, editors. *Mandel, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone; 2000. p.2718—33.
- [79] Buitrago MJ, Bernal-Martínez L, Castelli MV, et al. Histoplasmosis and paracoccidioidomycosis in a non-endemic area: a review of cases and diagnosis. *J Travel Med* 2011; 18:26—33.
- [80] Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1077—82.
- [81] Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994—1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis* 2000; 181:1428—34.
- [82] Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1275—81.
- [83] Benard G, Duarte AJ. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. *Clin Infect Dis* 2000;31:1032—9.

- [84] Vanittanakom N, Cooper Jr CR, Fisher MC, et al. Penicilliummarneffeii infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. Clin Microbiol Rev 2006; 19:95—110.
- [85] Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. Am J Med 1993; 95:177—87.
- [86] Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991; 324:654—62.
- [87] Herry I, Cadranet J, Antoine M, Meharzi J, Michelson S, Parrot A et al. Cytomegalovirus-induced alveolar hemorrhage in patients with AIDS: a new clinical entity? Clin Infect Dis 1996;22: 616-620
- [88] Waxman A, Goldie S, Brett-Smith H, Matthay R. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. Chest 1997;111: 128-134 TBC
- [89] Selwyn PA, Sckell BM, Alcázar P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. JAMA. 1992 Jul 22; 268(4):504-9.
- [90] Zumia A, Raviglione MC, et al. Tuberculosis. N Engl J Med. 2013 Feb 20; 368(8):745-55.
- [91] Di Perri G, Cruciani M, Danzi MH, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis in HIV-infected patients. Lancet 1989; 2: 1502-1504.
- [92] Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Mmn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. Aids 1997; 11 (suppl b): s115-s123.
- [93] Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE. Epidemiology of tuberculosis in the United States. Epidemiologic Reviews 1989; 11: 79-98.
- [94] Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomized trial. Lancet 2000; 356: 1470-74.
- [95] Daley CL. Tuberculosis recurrence in Africa: true relapse or re-infection? Lancet 1993; 342: 756-57.
- [96] WHO. Global tuberculosis report 2018. [En ligne]. Consulté le (31/06/2020). Disponible sur : https://www.who.int/tb/publications/global_report
- [97] Floyd K, Glaziou P, Zumla A, et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: An overview in year 3 of the End TB era. Lancet Respir Med 2018;6:299-314.
- [98] Khan PY, Yates TA, Osman M, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. Lancet Infect Dis 2019;19:e77-e88.
- [99] Rapport d'activité sur la riposte nationale au VIH/sida, ALGERIE 2014.
- [100] M A bennani; K Machou ; F Z Drissi; S Kebbat; M Metahri; A Snouber ; M Guermaz. Prévalence de la coinfection tuberculose/VIH dans trois villes du nord-ouest algérien. Pneumologie A, CHU Oran, Algérie.
- [101] Glynn JR, Murray J, Bester A, et al. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. J Infect Dis 2010;201:704-11.
- [102] Heda K, Barry CE, 3rd, Maartens G. Tuberculosis. Lancet 2016;387:1211-26.

- [103] Anne E. Goldfeld and Elizabeth L. Corbett. TB/AIDS Coinfection: An Integrated Clinical and Research Response AIDS and Tuberculosis A Deadly Liaison-page 210-Edited by Stefan H. E. Kaufmann and Bruce D. Walker.
- [104] Katlama C, Ghosn J, Wandeler G. VIH Hépatites virales Santé sexuelle. AFRAVIH. EDP Sciences, 2020 ISBN : 978-2- 7598- 2403-8
- [105] C. Godeta, G. Berauda, J. Cadranellb. Pneumonies bactériennes chez les personnes infectées par le VIH (hors mycobactéries). *Revue des Maladies Respiratoires* (2012) 29, 1058—1066. Publié par Elsevier Masson SAS. [En ligne]. Consulté le (16/07/2020). Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.06.003> .
- [106] Christine Katlama, Jade Ghosn - VIH et sida _ Prise en charge et suivi du patient. Elsevier Masson (2008) page de 41 à 49.
- [107] T. de Broucker , Service de neurologie, hôpital Delafontaine, 2, rue du Dr-Delafontaine, 93200 Saint-Denis, France ; Pratique Neurologique – FMC 2013; Complications neurologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- [108] Berger JR, Khalili K. The pathogenesis of progressive multifocal leu-koencephalopathy. *Discov Med* 2011;12(67):495–503.
- [109] Mesquita R, Björkholm M, Ekman M, Bogdanovic G, Biberfeld P. Polyomavirus-infected oligodendrocytes and macrophages within astrocytes in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). *APMIS* 1996;104(2):153–60.
- [110] Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies: a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced demyelinating disease. *Acta Neuropathol* 2010;120(3):403–17.
- [111] Professeur Philippe MORLAT, CHU Bordeaux ;Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018).
- [112] Chadburn A, Abdul-Nabi AM, Teruya BS, Lo AA. Lymphoid proliferations associated with human immunodeficiency virus infection.
- [113] Eggers C, Hertogs K, Stürenburg H-J, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *AIDS* 2003;17(13):1897–906.
- [114] Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008;63(2):213–21.
- [115] Brew BJ, Dunbar N, Pemberton L, Kaldor J. Predictive markers of AIDS dementia complex: CD4 cell count and cerebrospinal fluid concentrations of beta 2-microglobulin and neopterin. *J Infect Dis* 1996;174(2):294–8.
- [116] M. El Fane , L. Badaoui, A. Ouladlahsen, M. Sodqi, L. Marih, A. Chakib, K. Marhoum El Filali ; Service des maladies infectieuses, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc Rec,u le 16 mai 2015 ; rec,u sous la forme révisée le 21 September 2015; accepté' le 21 septembre 2015 ; La cryptococcose au cours de l'infection à VIH

- [117] Bamba S, Barro-Traoré F, Sawadogo E, et al. Étude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso depuis l'accessibilité aux antirétroviraux au Burkina Faso. *J Mycol Med* 2012; 22:30—4.
- [118] Lortholary O, Nunez H, Brauner NW, et al. Pulmonary crypto-coccosis. *Semin Resp Crit Care Med* 2004; 25:145—57.
- [119] Neuville S, Dromer F, Chrétien F. Physiopathologie des méningo-encéphalites dues à *Cryptococcus neoformans*. *Ann Med Interne* 2002; 153:323—8.
- [120] Kaouech E, Kallel K, Belhadj S, et al. Vingt-deux cas de cryptococcose neuroméningée en Tunisie. *Med Mal Inf* 2009;39: 914—9.
- [121] Millogo A, Ki-Zerbo GA, Andonaba JB, et al. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot* 2004; 97:119—21.
- [122] Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:837—74.
- [123] Kadjoa K, Ouattara O, Adoubrynb K, et al. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée chez des sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *J Mycol Med* 2011; 21:6—9
- [124] Gildeen DH, Tyler KL. Chapter 93 – Herpesvirus infection and peripheral neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy* 4th ed Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 2117–27 [Internet: cité 31 mars 2013].
- [125] Casseb J, de Oliveira ACP, Vergara MPP, Montanheiro P, Bonasser F, Meilman Ferreira C, et al. Presence of tropical spastic paraparesis/ human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy (TSP/HAM)-like among HIV-1-infected patients. *J Med Virol* 2008;80(3):392–8.
- [126] Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin* 2010;28(1):253–75.
- [127] Girard PM, Katlama C, Pialoux G. *VIH 2007*. Paris : Doin Editions, 2007.
- [128] Abdouramane soli J. Les manifestations digestives au cours de l'infection à VIH : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs (à propos de 70 cas à l'hôpital national de Niamey). Thèse de médecine. Université sidi Mohammed ben Abdellah faculté de médecine et de pharmacie Fès Maroc. Thèse n° 069/11; 2011, p40-50.
- [129] Revision of the CDC surveillance. Case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 1987, 36, 337.
- [130] RENE E., MARCHE C., REGNIER B. et coll. Manifestations digestives du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Etude chez 26 patients. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1985, 9, 327-335.
- [131] RENE E., MARCHE C., ROUZIOUX C., PANGON P., GODEBERGE B., CHEVALIER T., VALLOT T. - Intestinal infections during AIDS : a prospective research in 132 patients. *Gastroenterol.*, 1987, 92, 1593.
- [132] E. RENE, R. VERDON, Th. VALLOT, I. SOBHANI et G. CADIOT. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS INTESTINALES AU COURS DU SIDA. *Medecine et Maladies Infectieuses -- 1990 -- 20 - 8/9 - 443 ~ 447*

- [133] COHEN J.D., RUHLIO L., JAVICH S.A., TONG M.J., LECHAGO J., SNAPE Jr W.J. - Cryptosporidium in acquired immunodeficiency syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 1984, 29, 773-777.
- [134] Infection à VIH : manifestations cutanéomuqueuses de la primo-infection à VIH. *Ann Dermatol Venereol* (2018). [en ligne]. Consulté le (30/06/2020). Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.01.021>
- [135] BENNAI. G., BELEBAD.H. & FAKIH. T. Infections opportunistes sur VIH. Mémoire de fin d'étude en médecine. Université de Abou Bekr Belkaïd (Tlemcen). 2015 ; p 116.
- [136] LEMONE H. Médecine tropicale. Dermatophyties [en ligne] (consulté le 25/03/2019) disponible sur : <https://medecinetropicale.free.fr/casdermatophytie.html>
- [137] Médecine et maladies infectieuses 32 (2002) 696–703. Physiopathologie de la candidose oropharyngéale cours de l'infection par le VIH. Page 699
- [138] Patricia Fener, Claire Criton. Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme. [Rapport de recherche] INIST-V - 07-04, Institut de l'Information Scientifique et Technique (INIST-CNRS). 2007, 125 p., 371 références bibliographiques et web, illustrations. Ffhal-01456818
- [139] Société Française de Dermatologie. Candidose orale : photos. [en ligne] (Consulté le 04/04/2019) Disponible sur <https://www.sfdermato.net/enseignement/atlas/0019.norm.jpg>
- [140] Campus de gynécologie obstétrique. Candidoses. [En ligne] (Consulté le 16/06/2020). disponible sur : <https://campus.cerimes.fr/gynecologieetobstetrique/enseignement/item88/site/html/cours.pdf>
- [141] Wikipédia. Candidoses [en ligne]. Consulté le (16/06/2020). Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaginite_candidosique#/media/Fichier:Speculum_exam_in_candidal_vulvovaginitis.jpg
- [142] Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K, et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(11):784-92.
- [143] Lacombe JM, Boue F, Grabar S, Viget N, Gazaignes S, Lascaux-Cametz AS, et al. Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013;27(4):635-43.
- [144] EuroCoord. CPWGftCoOHERECSi. Changing Incidence and Risk Factors for Kaposi Sarcoma by Time Since Starting Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of 21 European Cohort Studies. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1373-9.
- [145] Pfeffer U, Bisacchi D, Morini M, Benelli R, Minghelli S, Vacca A, et al. Human chorionic gonadotropin inhibits Kaposi's sarcoma associated angiogenesis, matrix metalloprotease activity, and tumor growth. *Endocrinology.* 2002;143(8):3114-21.
- [146] El Benaye J, et al. Maladie de Kaposi révélant une infection au VIH : un cas rappelant les années 1980. *Presse Med.* (2016). [En ligne]. (Consulté le 25/05/2020) Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm> .
- [147] Korotoumou.B. Etude des infections opportunistes survenues au cours du traitement ARV chez les PVVIH/SIDA à L'USAC du CSREF CV du district de BAMAKO. Thèse de médecine. Université de BAMAKO ; 2011, p 97.

- [148] S. Alain a, M. Paccalin b, S. Larnaudie c, F. Perreaux d, O. Launaye. Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 698–706.
- [149] Psoriasis. Ann Dermatol Venereol (2018). [En ligne]. (Consulté le 25/05/2020) .Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.annder>
- [150] Article Cryptococcose cutanée mimant un carcinome basocellulaire et révélant une atteinte systémique sur immunodéficience acquise.
- [151] Livre FMC page 539-546 Service d’Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris. Correspondance : C. Fardeau, à l’adresse ci-dessous. Reçu le 18 juillet 2003. Accepté le 12 janvier 2004.
- [152]. Rasmussen L, Zipeto D, Wolitz RA, Dowling A, Efron B, Merigan TC. Risk for retinitis in patients with AIDS can be assessed by quantification of threshold levels of cytomegalovirus DNA burden in blood. J Infect Dis, 1997;176:1146-55.
- [153] The studies of ocular complications of AIDS (SOCA) research group in collaboration with the AIDS clinical trials group (ACTG). Rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis: the foscarnet-gancyclovir cytomegalovirus retinitis trial. Am J Ophthalmol, 1997;124:61-70.
- [154] Y. almansour, K. zaghoul, H. himmich, A. Amraoui .Les atteintes oculaires au cours de l’infection par le VIH au CHU de Casablanca. Thèse de médecine. Université de Casablanca ; 1999.
- [155] F MC Service d’Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris. Correspondance : C. Fardeau, à l’adresse ci-dessous. Reçu le 18 juillet 2003. Accepté le 12 janvier 2004.
- [156] Journal français d’ophtalmologie page 75-82 (février 2011).
- [157] Holland GN, Engstrom RE, Jr, Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol. 1988;106(6):653–67. [PubMed] [Google Scholar]
- [158] Chorioretinite extensive bilatérale révélant une infection par le VIH. [En ligne]. (Consulté le 10/05/2020). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330876>
- [159] MORLAT, P al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Recommandations du groupe d’experts RAPPORT : Cancers. [En ligne]. Aout 2017. (Consulté le 10/03/2020). Disponible sur https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_cancers.pdf
- [160] F. Bonnet, P. Morlat. Cancers et infection par le VIH : quelles associations ? La Revue de médecine interne 27 (2006) 227–235
- [161] MORLAT, P al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Recommandations du groupe d’experts RAPPORT : Co-infections par les virus des hépatites (mai 2017) . [En ligne]. (Consulté le 10/03/2020). Disponible sur https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/07/experts-vih_co-infections.pdf
- [162] Les maladies sexuellement transmissibles. In : L’encyclopédie médicale Larousse Le Manuel Merck. Paris : Ed : Les éditions Larousse; 2007 : p1178-86.
- [163] Janier M. Maladies sexuellement transmises et infection par VIH. In : VIH 2007 Girard PM, Katlama C, Pialoux G. Rueil Malmaison : Ed : Doin; 2007 : p173-81.

- [164] Infections virales. In : L'encyclopédie médicale Larousse Le Manuel Merck. Paris : Ed : Les éditions Larousse; 2007 : p1157-70.
- [165] Yéni P et al. Tumeurs au cours de l'infection par le VIH. In : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Ed : Médecine-Sciences Flammarion; 2008 : p318-34.
- [166] Yéni P et al. Suivi de l'adulte infecté par le VIH. In : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Ed : Médecine-Sciences Flammarion; 2008 : p61-97.
- [167] Yéni P et al. Infections chez les personnes séropositives par le VIH. In : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Ed : Médecine-Sciences Flammarion; 2008 : p286-317.
- [168] Didelot JM. Infections ano-rectales sexuellement transmissibles. Post'U 2012;223-30. [Internet] <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/infections-ano-rectales-sexuellement-transmissibles>
- [169] Reid E, Suneja G, Ambinder RF, et al. Cancer in people living with HIV. Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(8):986-1017.
- [170] Machaleck DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2012;13:487-500.
- [171] De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. Int J Cancer 2009;124:1626-36.
- [172] Shiels MS, Pfeiffer RM, Geul MH, et al. Cancer burden in the HIV infected population in the United States. J Natl Cancer Inst 2011;103:753-62.
- [173] H Robert. Atteinte digestive multiple au cours d'une leishmaniose viscérale chez un patient infecté par le VIH. Service de médecine interne et d'hématologie. Service de biologie et d'anatomie pathologique. Bordeaux.
- [174] Aubry P, Gaüzère B A. Leishmanioses Actualités 2019. Mise à jour le 29/01/2020 [En ligne] (Consulté le 20/03/2020) disponible sur : <https://medecinetropicale.free.fr/cours/leishmanioses.pdf>
- [175] Impact de l'infection VIH sur l'infection palustre chez l'adulte. <https://www.emconsulte.com/en/article/66801> paludisme et VIH de l'OMS http://www.who.int/malaria/malaria_HIV/MalariaHIVinteractions_report.pdf
- [176] Infection à VIH et SIDA. In: CMIT, ed. E Pilly Montmaron Cy:2M2ed; 2006; n°89; 490p; 2-4.
- [177] ONUSIDA/OMS. Le point sur l'épidémie du VIH/SIDA Genève ; 2007 ;60p.
- [178] Guide pour la prise en charge Médical et Psycho social de l'adulte infecté par le virus de l'immunodéficience humain. Ministère de la Santé. Secrétariat général Mali. Comité National de lutte contre le SIDA ;,Janvier 1995.
- [179] Guide national de prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH. Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Algérie. Edition Novembre 2017.

- [180] MORLAT, P al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Recommandations du groupe d'experts RAPPORT : Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique (juillet 2017) . [En ligne]. (Consulté le 26/03/2020). Disponible sur https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_optimisation.pdf
- [181] TSHIKUNGA, N ; CALMYA, A. Traitements antirétroviraux : vers un allègement ? Rev Med Suisse 2018 ; 14 : 102-6
- [182] Semaille, E Lot, J. Pillonel, F. Cazein . Épidémiologie, transmission et prévention de l'infection à VIH. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-050-B-20, 2011.
- [183] Arch Pathol Lab Med 2013;137(3):360–70. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. Blood 2011;118 (3):510–22.
- [184] Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS, Primary CNS. lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. J Neurooncol 2011;101(2):257–65.
- [185]. Casper C, Krantz EM, Corey L, Kuntz SR, Wang J, Selke S, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Infect Dis. 2008;198(1):23-30.
- [186] Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. N Engl J Med. 1999;340(14):1063-70.

Résumé

L'infection à VIH constitue un problème de santé publique. L'Algérie malgré une séroprévalence relativement basse par rapport à d'autres régions du continent, est cependant affectée par la pandémie. Les infections opportunistes ont une fréquence non négligeable dans la pratique courante, et leur prise en charge s'inscrit dans le cadre de la gestion d'une maladie au long cours.

Dans le but de documenter le profil des IO de point de vue diagnostique et thérapeutique, et d'évaluer leurs prises en charge, nous avons initié cette étude au niveau de centre hospitalo-universitaire de Bejaïa ; cette étude a été menée sur trois (03) patients adultes infectés par le VIH, ayant contractés des maladies infectieuses opportunistes, suivi au niveau de service de maladies infectieuses entre 2017 et 2019. Le statut d'infection opportuniste des patients a été déterminé par le diagnostic clinique et les investigations complémentaires. Nous avons recueilli les données sociodémographiques et cliniques à partir des dossiers médicaux des patients, leurs fiches de surveillance, et les fiches thérapeutiques.

Il en ressort que la cryptococcose, la toxoplasmose, la tuberculose et la rétinite à CMV demeurent des entités réelles chez les PVVIH, si mal prises en charge deviennent potentiellement mortelles. Malgré la collaboration de l'équipe soignante, l'application des dernières recommandations de l'OMS et une couverture antirétrovirale satisfaisante, la PEC reste insuffisante et le diagnostic demeure tardif, et ceci revient au manque de moyens techniques d'exploration, la difficulté d'effectuer un bon suivi virologique à cause de la centralisation de la mesure de la CV, la non collaboration des malades avec les praticiens, la mauvaise observance thérapeutique, la perte de vue non négligeable.

Ces résultats rappellent ainsi la nécessité potentielle à des laboratoires bien équipés, ainsi l'importance de suivi, et de sensibilisation au dépistage, à l'adhérence au traitement et à la bonne observance thérapeutique dans la restauration immunitaire et du coup une survie au long court.

Mots-clés : VIH, Sida, infections opportunistes, antirétroviraux, PVVIH.

Abstract

HIV infection is a public health problem. Algeria, despite a relatively low seroprevalence compared to other regions of the continent, is however affected by the pandemic. Opportunistic infections have a significant frequency in current practice, and their healthcare is part of the management of a long-term illness.

In order to document the profile of opportunistic infections from a diagnostic and therapeutic point of view, and to assess their medical care, we initiated this study at the Bejaïa university hospital center; this study was carried out on three (03) adult patients infected with HIV, having contracted opportunistic infectious diseases, followed at the department of infectious diseases between 2017 and 2019. The opportunistic infection status of the patients was determined by the clinical diagnosis and additional investigations. We collected socio-demographic and clinical data from patients' medical files, their surveillance sheets, and treatment sheets.

It emerges that cryptococcosis, toxoplasmosis, tuberculosis and CMV retinitis remain real entities in PLHIV, if poorly treated become potentially fatal. Despite the collaboration of the healthcare team, the application of the latest WHO recommendations and satisfactory antiretroviral drugs coverage, the medical care remains insufficient and the diagnosis remains late, and this comes down to the lack of technical means of exploration, the difficulty of carry out a good virological follow-up because of the centralization of the viral load, the non-collaboration of the patients with the medical team, the bad therapeutic adherence, the significant loss of sight.

These results thus remind us of the potential need for well-equipped laboratories, as well as the importance of monitoring, and awareness of screening, adherence to treatment and in restoring the immune system and therefore long-term survival.

Keywords: HIV, AIDS, opportunistic infections, antiretroviral drugs, PLHIV.