

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2013

Thèse N° 044/13

**PRISE EN CHARGE DES MALADES INFECTES
PAR VIH AU NIVEAU DU SERVICE DE MEDECINE
INTERNE AU CHU HASSAN II DE FES
(A propos de 127 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/03/2013

PAR

M. OULD EL GHASSEM TAHER

Né le 31 Décembre 1984 à Nouakchott

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

VIH - Infections opportuniste - Sida - Tri-thérapie

JURY

M. NEJJARI CHAKIB.....	PRESIDENT
Professeur d'Epidémiologie clinique	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne	
M. MUSTAPHA MAHMOUD.....	} JUGES
Professeur agrégé de Microbiologie-Virologie	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	
Professeur agrégé d'Hématologie	
Mme. RABHI SAMIRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Médecine interne	

PLAN

Généralités sur VIH-SIDA.....	7
1. Virus de l'immunodéficience humaine.....	8
1.1 Structure	8
1.2 Organisation génomique.....	9
1.3 Variabilité génétique.....	10
1.4 Mécanisme de l'infection.....	12
1.4.1 Cellules cibles de l'infection par le VIH.....	12
1.4.2 Cycle de réplication virale	14
2. Histoire naturelle de l'infection par le VIH	16
3. Stades cliniques de l'infection par le VIH et classification.....	18
4. Diagnostic biologique de l'infection par le VIH	22
Matériel et méthodes	30
Résultats	33
ETUDE DESCRIPTIVE	34
I- Epidémiologie	35
1. Evolution de cas d'infection par le VIH entre 2003 et 2011	36
2. Cas selon l'âge et le sexe	36
3. Couverture sociale	37
4. Répartition selon le milieu de résidence.....	38
5. Répartition selon l'état matrimonial.....	38
6. Statut sérologique du partenaire	39
7. Mode de transmission	39
8. Répartition des cas selon les facteurs de risque.....	40
9. Séjour a l'étranger.....	40
10. Habitude toxique	41

II- Clinique	42
1. Classification des patients selon la classification Européenne CDC 1993	42
2. Circonstances de découverte	42
3. Primo-infection.....	45
4. Infection opportunistes	45
4.1 Candidoses.....	45
4.2 Tuberculose.....	47
4.3 Pneumocystose.....	49
4.4 Toxoplasmose	49
4.5 Cryptococcose	52
4.6 L'encéphalite	53
4.7 Infection à cytomégalovirus	53
4.8 Infection à l'herpes simplex virus.....	56
4.9 Infection à varicelle-zona virus	56
5. Cancers secondaires	56
6. Autres manifestations	58
6.1 Manifestations cutanées.....	58
6.2 co-infection au virus de l'hépatite.....	58
6.3 Syphilis.....	58
7. Les anomalies biologiques	59
ü Le taux de CD4 et charge virale.....	59
ü Les complications hématologiques	59
ü Fonction rénale.....	59
ü Complications métaboliques	59
8. Prise en charge médicamenteuse.....	60
1. Prophylaxie des infections opportunistes	60

2. Traitement antirétroviral	60
A- Initiation du traitement.....	60
B- Surveillance du traitement	61
a) Observance.....	61
b) Réponse immunovirologique.....	62
c) Tolérance.....	62
d) Evolution	64
3. La prévention de la transmission mère-enfant	66
ETUDE ANALYTIQUE	67
Discussion	72
I- Epidémiologie	73
1. Situation épidémiologique dans le monde	73
2. Situation épidémiologique au niveau du Maroc Et au niveau de la région de Fès	75
3. Cas selon l'âge et le sexe	77
4. Couverture sociale	79
5. Milieu de résidence des malades	79
6. Mode de transmission.....	80
7. Séjour a l'étranger.....	81
8. Habitudes toxiques	81
9. Répartition selon les facteurs de risques.....	82
II- Clinique	83
1. Classification des patients.....	83
2. Circonstances de découverte.....	83
3. Primo-infection.....	85
4. Phase asymptomatique	87

5. Prise en charge de l'infection à VIH-SI..A	87
5.1 Infection opportunistes.....	87
5.1.1 Infections fongiques.....	87
5.1.1.1 candidoses	87
5.1.1.2 Cryptococcose	89
5.1.2 Infections bactériennes.....	92
5.1.3 Infections parasitaires	98
5.1.3.1 Pneumocystose.....	98
5.1.3.2 Toxoplasmose	101
5.1.3.3 Cryptosporidiose	106
5.1.3.4 Microsporidiose	108
5.1.3.5 Isosporidiose	108
5.1.4 Infections virales	109
5.1.4.1 Infection à cytomégalo virus.....	109
5.1.4.2 Infection à herpès simplex virus.....	113
5.1.4.3 Infection à varicelle-zona virus	114
5.1.5 Manifestations neurologiques.....	116
5.1.5.1 L'encéphalite a VIH	116
5.1.5.2 Neuropathie périphérique	117
5.1.6 Cancers secondaires.....	119
5.1.6.1 Maladie de Kaposi.....	119
5.1.6.2 lymphome malin non Hodgkinien.....	123
5.1.6.3 Maladie de Hodgkin	126
5.1.7 Autres manifestations cliniques.....	127
5.1.7.1 Atteinte cutanée.....	127
5.1.7.1.1 Dermite séborrhéique	127

5.1.7.1.2 Prurit chronique.....	127
5.1.7.1.3 Leucoplasie orale chevelue.....	128
5.1.7.2 Coinfection VIH-hépatite virale	128
5.1.7.2.1 Hépatite virale B	128
5.1.7.2.2 Hépatite virale C	129
5.1.7.3 Syphilis	131
5.2 Traitement antirétroviral	132
5.2.1 Organisation de la prise en charge médicale des PVVIH au Maroc.....	132
5.2.2 Initiation du traitement.....	136
5.2.3 Surveillance du traitement	147
5.2.3.1 Observance.....	147
5.2.3.2 Réponse immunovirologique	148
5.2.3.3 Tolérance et modification du traitement	149
5.2.3.4 Evolution	151
5.3 Prévention de la transmission mère-enfant.....	153
Points forts et suggestions	157
Conclusion	164
Résumés	166
Références	173

GENERALITES SUR LE VIH/SIDA

1. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (1, 2, 3,4):

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est découvert en 1983 par Luc Montagnier après une biopsie ganglionnaire chez un jeune homosexuel de 33 ans atteint de «lymphadénopathie généralisée ». Il fut dénommé initialement LAV pour « lymphadénopathy-associated virus » puis nommé quelques années plus tard le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce virus appartient à la famille de Retroviridae. Une famille de virus très fréquente dans diverses espèces animales. Les deux groupes associés à des pathologies chez l'homme sont le HTLV (Human T cell leukemia virus) et VIH. On distingue le VIH-1 qui est responsable de la pandémie mondiale avec plus de 33 millions de sujets contaminés, et le VIH-2 découvert en 1986 chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest. Le VIH donne une infection virale chronique responsable d'un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) avec son cortège des infections opportunistes et/ou de pathologies néoplasiques. Les virus de cette famille sont caractérisés par une enzyme, la transcriptase inverse.

1.1 Structure :

La structure du VIH est composée de (1, 5,6):

- une enveloppe virale constituée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41.
- un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.
- un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).

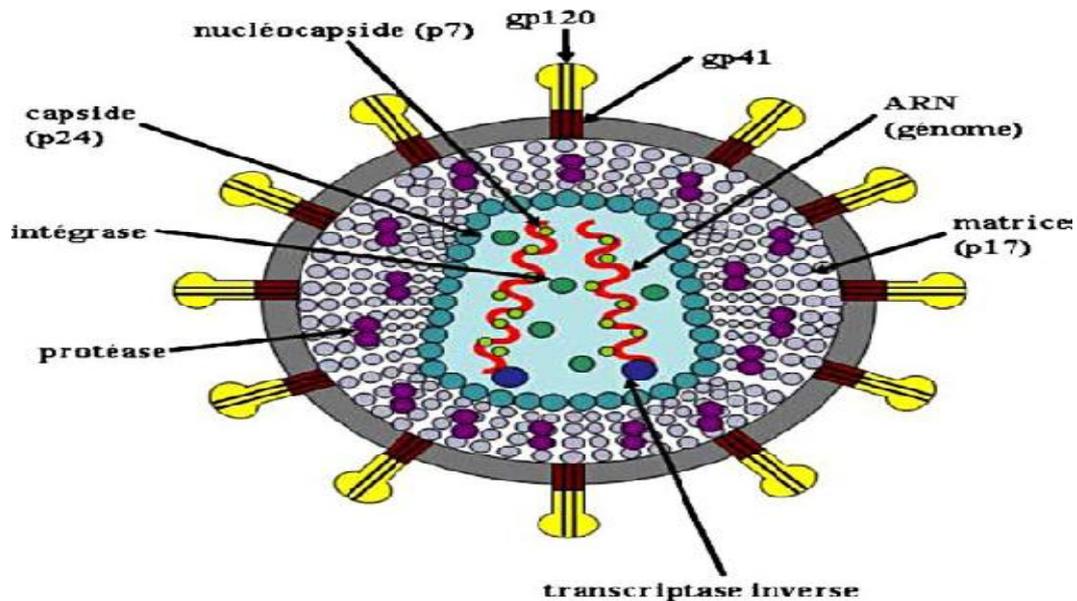


Figure1 : Structure du VIH-1 d'après Pr J.-M. Huraux.

1.2 Organisation génomique (7)

Le génome du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 est constitué de deux copies identiques d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire. Chaque molécule d'ARN est constituée de trois gènes de structure, group specific antigen (gag), polymérase gene (pol) et envelope gene (env), codant respectivement les protéines internes (p17, p24 et p7), les trois enzymes virales (transcriptase inverse TI, protéase et intégrase) et les glycoprotéines d'enveloppe (gp120 et gp41). En plus des trois gènes gag, pol et env, le VIH-1 a six gènes supplémentaires, régulateurs de la réplication virale (tat, rev) ou accessoires (nef, vif, vpr et vpu) (Fig. 2). Le génome est rassemblé dans un core viral composé d'une matrice comportant une protéine associée à la membrane virale de poids moléculaire 17kDa (p17), d'une capsid comportant une protéine de poids moléculaire 24kDa (p24) et d'une protéine étroitement liée aux molécules d'ARN, la nucléocapside (p7, NC) (Fig. 1).

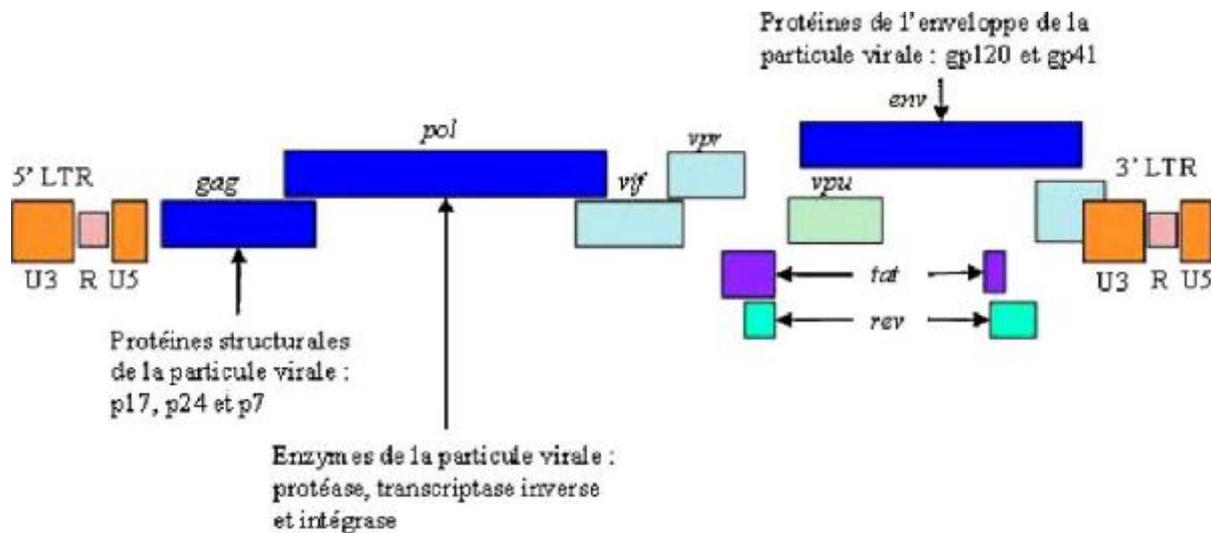


Figure 2 : Structure génomique du VIH-1 (5)

1.3 Variabilité génétique :

Le VIH est un lentivirus de la famille des retroviridae. Ce virus est caractérisé par sa grande variabilité génétique, qui confère au virus un grand pouvoir d'adaptation à son hôte, ceci va lui permettre d'échapper en particulier aux réponses immunes ou aux thérapeutiques antirétrovirales par sélection des mutants capables de résister à ces processus d'inhibition de la réplication virale.

En effet, des travaux ultérieurs ont bien montré qu'il n'existe pas de souches virales identique et que, chez un même malade, le virus est présent sous forme d'une population virale polymorphe avec une multitude de génomes différents (7). Plusieurs facteurs agissant de façon concomitante ou non permettent d'expliquer ce phénomène de variabilité génétique :

- la faible fidélité de la rétrotranscriptase (semblable cependant aux autres virus à ARN) qui n'a pas d'activité correctrice et qui génère 1 erreur pour 10 000 paires de bases par cycle (8). Ces erreurs surviennent de façon variable en fonction des gènes viraux : elles concernent environ 1% du génome par an pour env et 0,5% pour le gène gag, pol étant plus conservé.

Certaines zones telles que la boucle V3 de env. impliquée dans l'entrée du virus dans la cellule et dans la production d'anticorps neutralisants sont hypervariables (9).

- la production, dans l'organisme, d'un nombre important de virus, évaluée à 10^{10} virions par jour (9),
- la possibilité pour des molécules d'ARN de même sous type ou de sous-types différents de se recombinaison durant la rétrotranscription, c'est-à-dire de réaliser des échanges de matériel génétique dans un virion pour aboutir à des mosaïques virales (10).

Cette variabilité a pour conséquence une diversité génétique importante et l'existence de différents types de virus : VIH1 et VIH2 liés respectivement à la transmission à l'homme du virus de l'immunodéficience simienne (SIV) du chimpanzé et du SIV du singe mangabey (fig.3).

Les VIH1 sont classés en 3 groupes : M (major) divisé en 9 sous-types purs A, B, C, D, F, G, H, J, K et plus de 40 recombinaisons ou CRF (circulating recombinant form), O (outlier) et N (non-M, non-O). Tandis que les virus du groupe M représentent la majorité des souches retrouvées dans le monde, les groupes O et N sont principalement retrouvés en Afrique centrale où ils sont responsables d'une minorité des infections. Un nouveau groupe P a récemment été identifié (4). Le VIH2 est classé en 8 groupes (A à H) parmi lesquels A et B sont les plus fréquents. Il est principalement retrouvé en Afrique de l'Ouest (2).

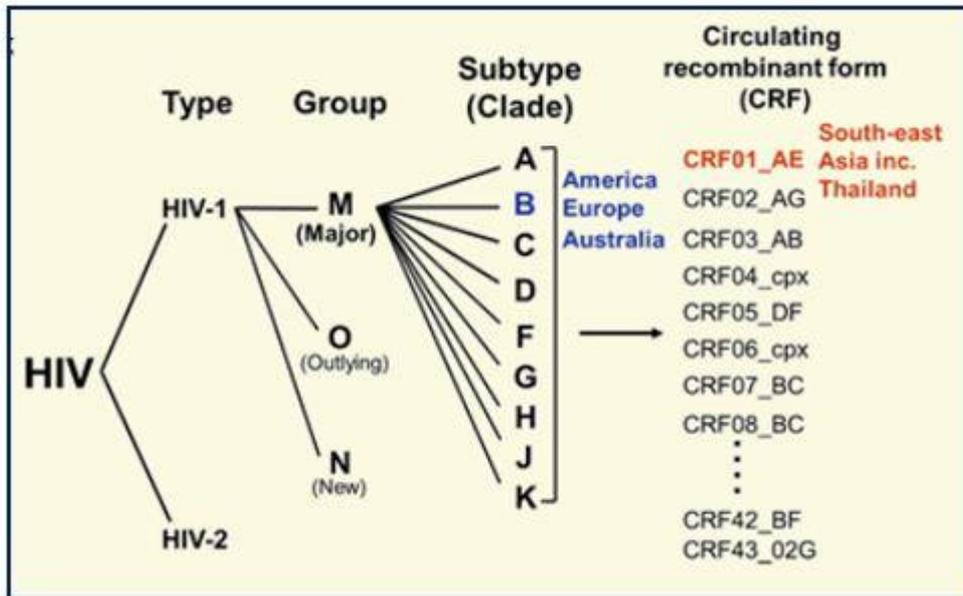


Figure 3 : schéma présentant la variabilité génétique du VIH.

Chez le patient nouvellement infecté, la population initiale de virus est relativement homogène mais elle va rapidement évoluer au fur et à mesure de la multiplication virale pour aboutir à un mélange de souches ou quasi-espèces. La population virale qui a la meilleure capacité répliquative va constituer la population majoritaire. Les populations peuvent évoluer de façon différente selon les compartiments (lymphocytes circulants, sperme, LCR...). La capacité d'adaptation du virus à son environnement va permettre au virus d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte ou aux thérapeutiques antirétrovirales par la sélection des souches comportant les mutations de résistance.

1.4 Mécanisme de l'infection par le VIH :

1.4.1 Cellules cible de l'infection par le VIH :

Les cellules cibles de l'infection sont principalement les cellules exprimant à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs, en particulier CXCR4 et CCR5 (11); il s'agit de la sous population lymphocytaire CD4+, mais aussi des

monocytes/macrophages, des cellules dendritiques dont les cellules de Langerhans (cellules dendritiques différenciées de la peau et des muqueuses), ainsi que des cellules de la microglie cérébrale (macrophages différenciés). Le VIH est localisé dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestin, thymus, cerveau, etc.) et liquides biologiques (sang, liquide broncho-alvéolaire, sperme, sécrétions génitales, liquide céphalo-rachidien) dans lesquels on retrouve les cellules cibles du VIH.

L'infection chronique par le VIH est responsable d'une déplétion progressive en lymphocytes T CD4+. La pente de la déplétion lymphocytaire constitue le principal marqueur pronostique de la maladie. D'autres anomalies immunologiques sont observées au cours de l'infection par le VIH : anomalies des lymphocytes CD8+, des lymphocytes B, des cellules «natural killer» (cellules NK) et des cellules présentatrices d'antigènes (12).

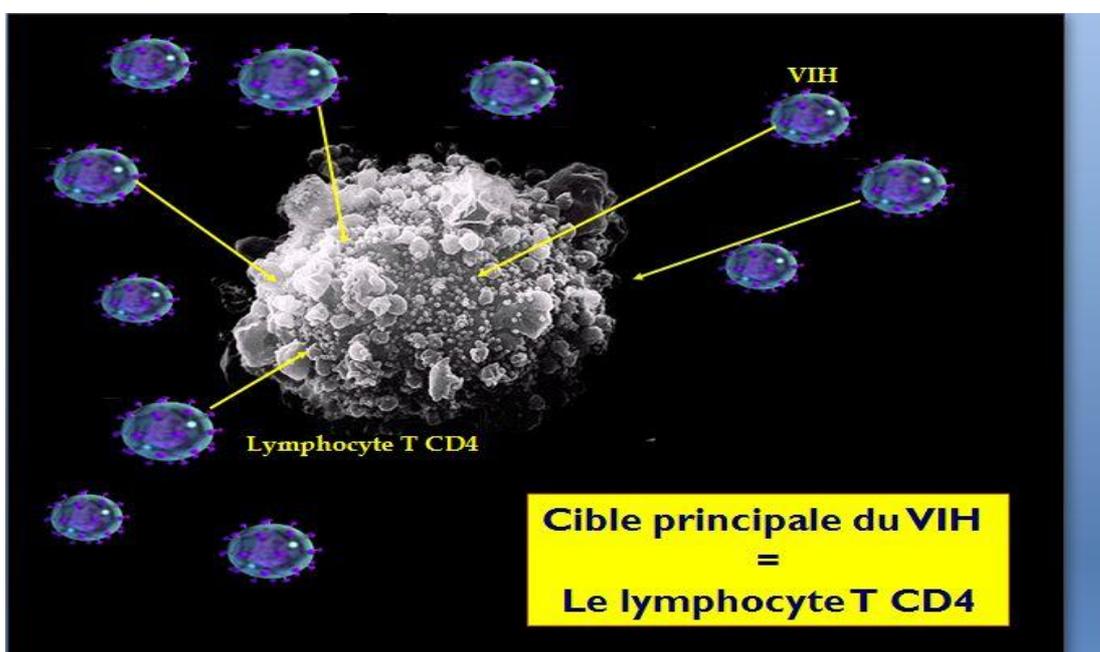


Figure 4 : les cellules cibles du VIH

1.4.2 Cycle de réplication virale

Ce cycle de réplication est composé principalement de 7 étapes (figure 4) (5) :

- 1) La phase d'attachement : La phase d'attachement. Le virus, grâce à la protéine gp120 située sur sa membrane, reconnaît la protéine CD4 située sur la membrane des lymphocytes T CD4 et se fixe sur elle.
- 2) La phase de fusion et de pénétration : La protéine gp41 achève la fixation et permet la fusion des membranes virales et cellulaires. Le matériel génétique du virus (l'ARN viral) est alors injecté dans le cytoplasme de la cellule désormais contaminée.
- 3) La phase de transcription inverse de l'ARN viral : Cet ARN viral est rétrotranscrit en ADN viral grâce l'action d'une enzyme : la transcriptase inverse.
- 4) La phase d'intégration de l'ADN viral : L'ADN viral ainsi formé, est intégré au génome de la cellule infectée grâce l'action d'une enzyme, l'intégrase. Cet ADN viral est ensuite transcrit en plusieurs ARN viraux grâce au système de réplication de la cellule.
- 5) La phase de traduction : Les ARN viraux ainsi produits sont lus et traduits en précurseurs protéiques qui vont, après assemblage, former les protéines virales.
- 6) La phase de clivage et d'assemblage des protéines virales : Les protéines virales ainsi formées vont être clivées puis assemblées en nouveaux virions. Le clivage et la maturation des protéines virales sont assurés par une enzyme, la protéase.
- 7) La phase de libération des nouveaux virions : Les virions formés bourgeonnent à la surface de la cellule infectée avant d'être libérés dans l'organisme pour un nouveau cycle viral.

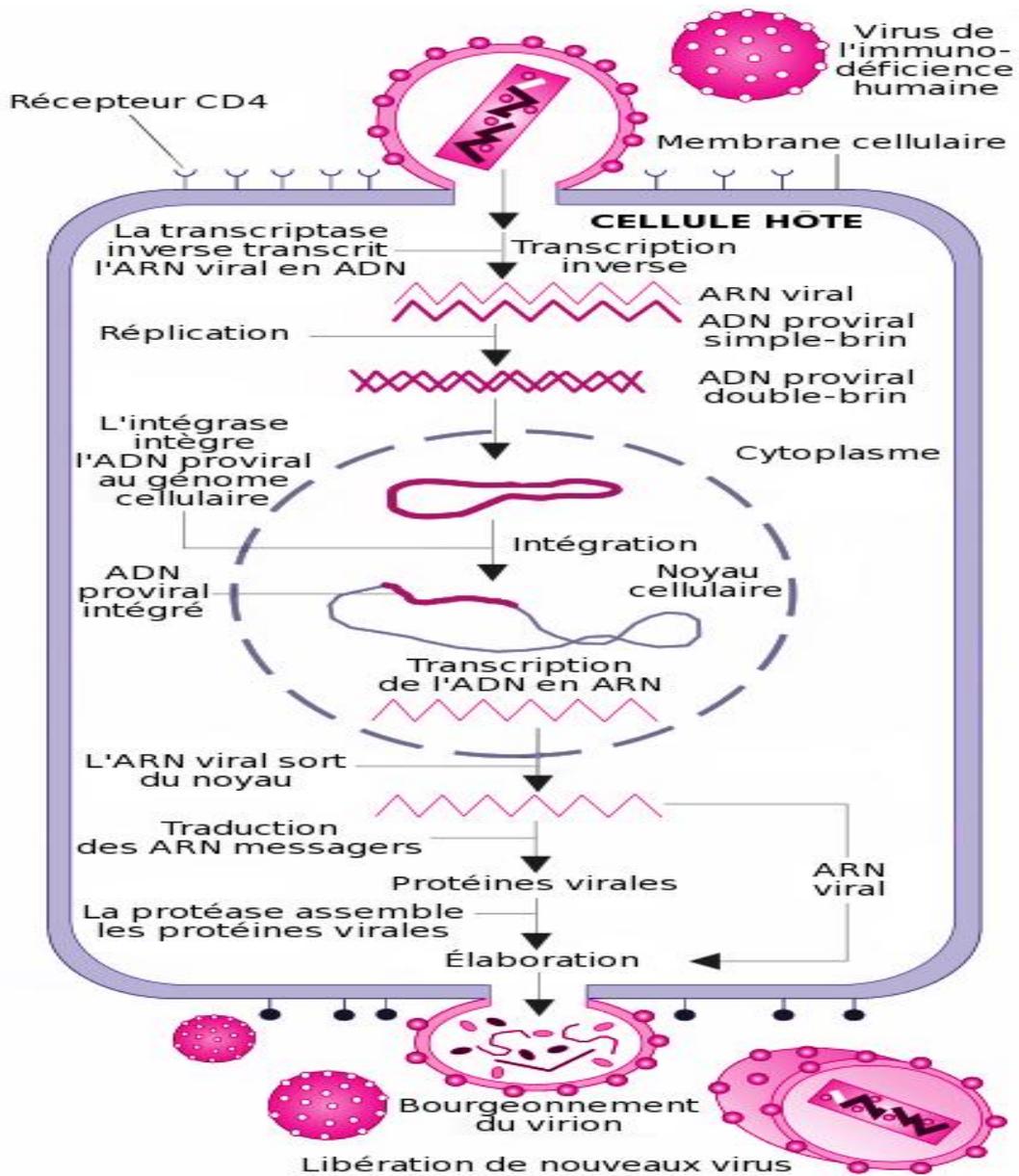


Figure 5 : Cycle schématique de la réplication du VIH. (Freed E.O. (5))

2. Histoire naturelle de l'infection par le VIH

L'évolution de l'infection par le VIH s'effectue en 3 temps (figure6) (13):

- La primo-infection: c'est la phase précoce de l'infection. Environ 3 à 6 semaines après l'infection initiale, 50% à 70% des personnes présentent des symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe ou de la mononucléose. Elle peut passer inaperçue ou s'accompagner de signes cliniques (présence de ganglions, fièvre, malaise général, maux de tête, courbatures et douleurs articulaires, éruption cutanée, ulcérations des muqueuses). Ces symptômes durent généralement environ une ou deux semaines, puis disparaissent. Au cours de cette phase, appelée syndrome rétroviral aigu, le VIH se reproduit en grandes quantités et diffuse dans l'ensemble de l'organisme. Un traitement dès ce moment, en limitant la réplication virale permettrait une évolution plus favorable à long terme.

- La phase asymptomatique (latence clinique): après la période de primo infection, la réplication du virus dans le sang diminue et se stabilise à un niveau qui varie selon les personnes. Dans certains cas la quantité de virus dans le sang reste faible et le nombre des lymphocytes T-CD4 relativement stable $>600 \text{ mm}^3$. Les personnes dont le système immunitaire reste à peu près intact après 10 ans représentent environ 10% des personnes atteintes par le VIH. Plus souvent, la quantité de virus augmente dans le sang et le nombre de lymphocytes T-CD4 diminue jusqu'à un seuil critique $>200/\text{mm}^3$ entre 3 et 10 ans. La phase de séropositivité sans symptômes cliniques correspond à la période durant laquelle les effets toxiques du virus semblent apparemment contrôlés par l'organisme, notamment par le système immunitaire. Lorsque les personnes atteintes par le VIH ne présentent aucun signe physique de maladie, elles sont dites "asymptomatiques".

- La phase symptomatique/infections opportunistes (SIDA): Le nombre de lymphocytes T-CD4 diminue rapidement. Cette évolution de l'infection se traduit par

la survenue de pathologies plus ou moins graves. Certains symptômes d'allure banale peuvent apparaître (dermite séborrhéique, zona, herpès, candidoses oropharyngée). D'autres lésions sont plus spécifiques de l'infection par le VIH (leucoplasie chevelue de la langue). Le système immunitaire est maintenant en état d'insuffisance grave. Il se trouve alors dans l'incapacité de défendre correctement l'organisme contre la survenue de certaines infections. Le sida correspond au stade avancé de l'infection par le VIH, c'est-à-dire de la forme la plus grave de l'infection par le VIH, lorsqu'une personne séropositive est atteinte par l'une des vingt-cinq maladies répertoriées dans la liste des pathologies définissant le sida. Ces maladies sont des infections opportunistes qui touchent principalement les poumons, le cerveau, le tube digestif, l'œil, des affections tumorales, dont la maladie de Kaposi, et des cancers qui peuvent atteindre tous les organes, des atteintes directes du système nerveux central et du tube digestif par le virus.

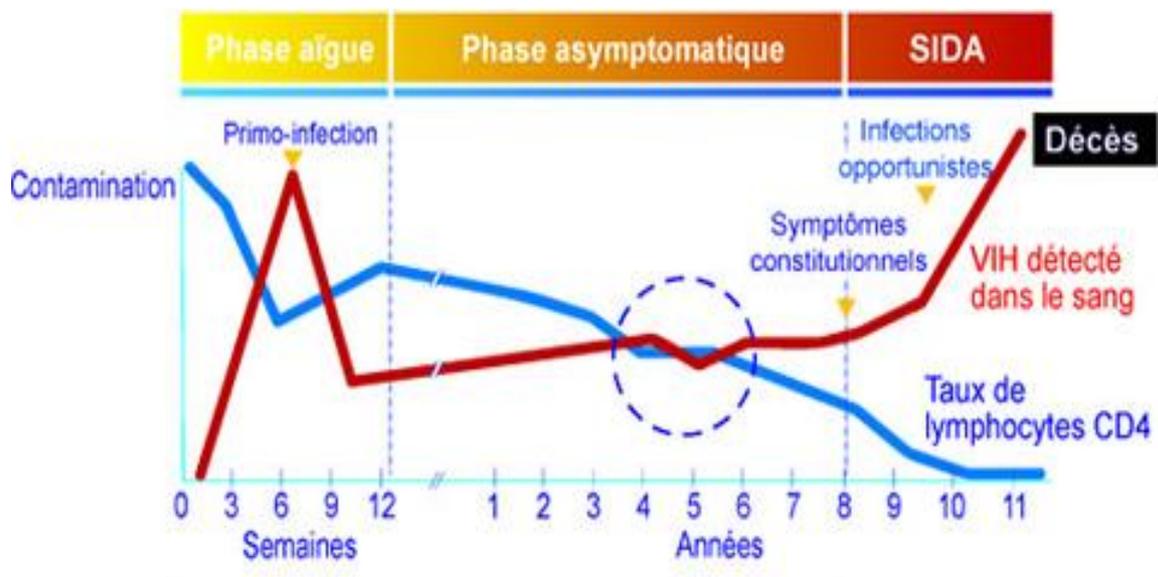


Figure 6 : Différentes phases d'évolution de l'infection par le VIH en absence du traitement ARV(13).

3. Stades cliniques de l'infection par le VIH et classification

(14,15) :

L'évolution de l'infection au VIH/SIDA est chronique d'où l'intérêt d'une classification codifiant ainsi la prise en charge de ces malades. Au Maroc on adopte la classification CDC (centre of diseases control) de 1993, cette classification est hiérarchique et historique, permettant de distinguer trois catégories en fonction des manifestations cliniques et du taux de CD4.

CLASSIFICATION DES CENTERS OF DISEASES CONTROL «CDC » (1993) :

NOMBRE DE LYMPHOCYTES CD4+

(1) : CD4+ sup. à 500/mm

(2) : CD4+ entre 200 et 499/mm

(3) : CD4+ inf. à 200/mm

CATEGORIES CLINIQUES

Catégorie A

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo-infection symptomatique

Catégorie B

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oro-pharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (sup. à 38°C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue

- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombopénique idiopathique
- Salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens
- Neuropathie périphérique

Catégorie C

- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions)
- Rétinite à CMV (avec altération de la vision)
- Encéphalite due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois)
- Sarcome de kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébral primaire
- Infection à Mycobacterium avium ou kansasii, disséminée ou extrapulmonaire

- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- Infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à *Pneumocystis carinii*
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Septicémie à salmonella non typhi récurrente
- Toxoplasmose cérébrale
- Syndrome cachectique du au VIH

Cette classification permet de préciser les patients éligibles au traitement antirétroviral notamment, la présence de l'une des manifestations classant le malade d'emblée au stade C de SIDA maladie quelque soit le taux de CD4 ou la charge virale plasmatique, ainsi que les patients avec un taux de lymphocytes CD4 < 200/μl (<14%), asymptomatiques.

Nombre de lymphocytes CD4	A asymptomatique pr imo-infection PGL	B symptomatique sans critères A ou C	C
500/ μ l ou ≥ 29 %	A1	B1	C1
200-499/ μ l ou 14-28 %	A2	B2	C2
< 200/ μ l ou < 14 %	A3	B3	C3

Classification de l'infection à VIH pour les adultes et les adolescents (CDC 1993)

La classification de l'OMS est surtout utilisée dans le contexte pédiatrique au Maroc, comprenant quatre stades évolutifs:

Classification en stades cliniques proposée par l'OMS :

Stade clinique 1

Patient asymptomatique,

Adénopathies persistantes généralisées.

Stade clinique 2

Perte de poids inférieure à 10% du poids corporel,

Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, ulcérations buccales récurrentes),

Zona au cours des 5 dernières années,

Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

Stade clinique 3

Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel,
Diarrhée chronique inexpliquée pendant plus d'un mois,
Fièvre prolongée inexpliquée pendant plus d'un mois,
Candidose buccale (muguet),
Leucoplasie chevelue buccale,
Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente
Infections bactériennes sévères (pneumopathies par exemple).

Stade clinique 4

Pneumocystose,
Toxoplasmose cérébrale,
Maladie de Kaposi,
Lymphome,
Mycobactériose atypique généralisée, et plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH, ayant une baisse importante de son immunité (taux de CD4 inférieur à 200/mm³).

4. Diagnostic Biologiques de l'infection par le VIH :

Le diagnostic de l'infection par le VIH a été établi pour tous nos malades par les deux techniques suivantes :

ü Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA):

Ils mettent en jeu une réaction entre les anticorps du sérum d'un sujet infecté et des antigènes viraux déposés dans des puits d'une microplaque ELISA. Cette réaction permet la capture et la révélation des anticorps spécifique du VIH.

L'utilisation de sérum reste la méthode de référence, malgré l'apparition ces dernières années de tests de dépistage rapides du VIH-1, utilisant la salive comme liquide biologique. Selon les antigènes viraux utilisés et l'isotype de l'anticorps détecté, on distingue des tests ELISA de première, deuxième, troisième et quatrième génération.

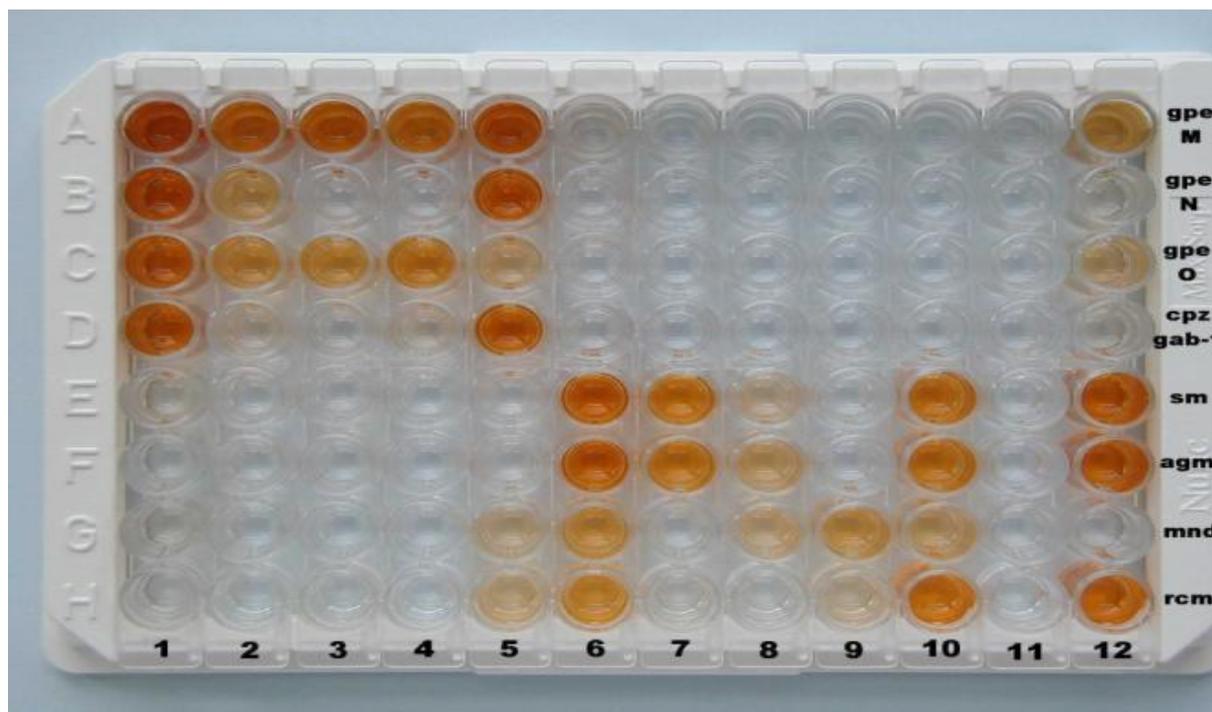


Figure 7 : test de dépistage ELISA(16).

- Les tests ELISA de première génération utilisaient des lysats viraux, ces tests ne sont plus utilisés en diagnostic.
- Les tests de 2^{ème} génération utilisent des antigènes viraux recombinants ou des peptides.
- Les tests de 3^{ème} génération sont des tests d'immunocapture reconnaissant des anticorps IgG et IgM dirigés contre le VIH-1.
- Les tests de 4^{ème} génération, largement utilisés actuellement, sont des tests mixtes (détectent des anticorps antiVIH-1 et VIH-2) et combinés

(détection des anticorps IgG et IgM dirigés contre le VIH-1, le VIH-2 et l'antigène p24 à un seuil de détection entre 30 et 50 pg/ml). L'utilisation de protéines virales recombinantes et des peptides de synthèse a augmenté la spécificité des tests mais peut, dans certains cas, ne pas détecter certains variants (16,17).

Ces tests permettent une réduction de plusieurs jours de la fenêtre sérologique au cours de la primo-infection.

Évolution des paramètres sérovirologiques au cours de l'infection par le VIH

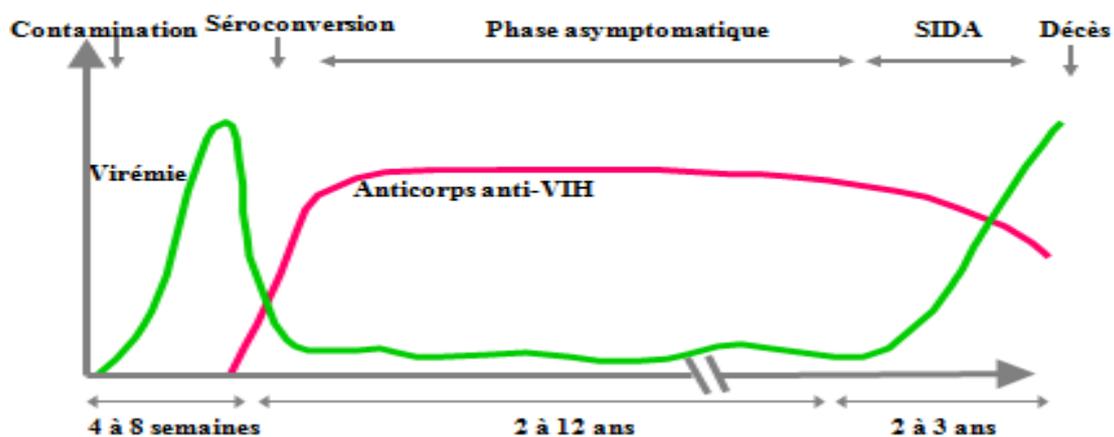


Figure 8 : évolution des paramètres sérovirologiques.(13)

ü Les tests rapides de détection (TDRs) :

Les TDRs sont des tests immuno-chromatographiques basés sur la chromatographie d'un sérum, plasma ou salive sur une membrane préalablement sensibilisée avec des antigènes recombinants des VIH-1 et VIH-2. Ces tests sont rapides car ils sont réalisables en moins de 30 minutes et ne nécessitent aucun équipement spécifique, ce qui leur assure une large diffusion dans les pays en voie de développement. Trois critères déterminants ont été retenus pour définir un test rapide : obtention d'un résultat dans un délai de quelques minutes ; possibilité

d'être réalisé auprès du patient ; possibilité d'utilisation en test unitaire et ceci en l'absence d'automatisation et détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Les tests rapides peuvent être réalisés sur le plasma, le sérum, le sang total recueilli par microponction au bout du doigt et la salive.

La sensibilité et spécificité des tests rapides sont comparables à ceux des tests ELISA détectant les anticorps anti-VIH mais ils sont moins sensibles que les ELISA combinés en particulier pour l'analyse de prélèvements effectués durant la phase de séroconversion. Ils sont donc à proscrire dans les cas de prise de risque datant de moins de 3 mois (18).

Ce test est intéressant dans des situations d'urgences :

- accident professionnel d'exposition au sang : TDR pour le patient source ;
- accident d'exposition sexuelle : TDR pour les deux partenaires;
- accouchement chez les femmes enceintes dont le statut n'est pas connu ;
- urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie évocatrice du stade sida.

Les tests rapides



Préparer tout le matériel nécessaire pour le test.



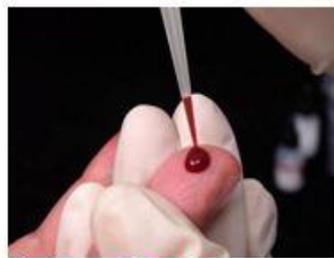
Utiliser les bandelettes séparément.



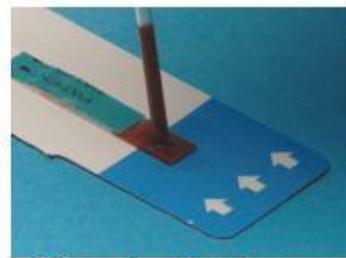
Marquer la bandelette avec l'identifiant du patient



Ouvrir la bandelette.



Prélever 50 µl de sang avec une pipette de précision



Déposer les 50 µl de sang sur la zone de dépôt

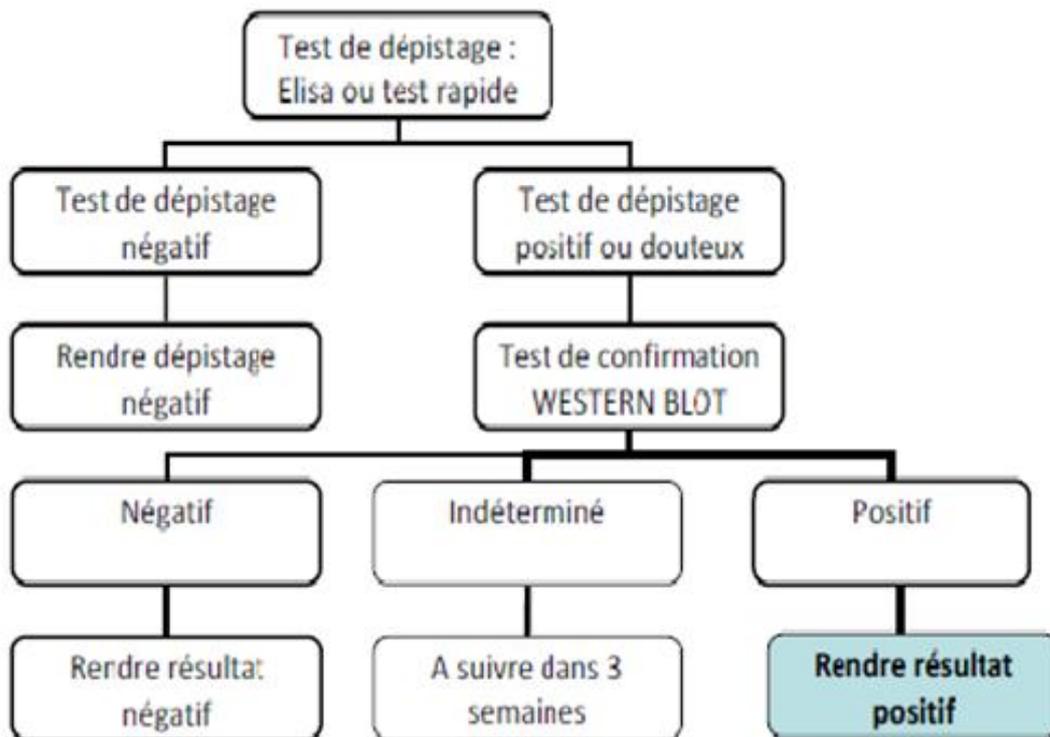


Figure 9 : Algorithme pour le test de dépistage rapide du VIH (TDR) (18).

Tout résultat positif du TDR devra faire l'objet d'une confirmation par un western-blot ou un immuno-blot.

ü Western blot ou immuno-blot :

Dans la technique du western-blot, les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur membrane. La présence d'anticorps spécifiques du VIH-1 est mise en évidence grâce à une réaction enzymatique qui se matérialise par une bande colorée au niveau de la protéine virale reconnue. Un résultat est négatif lorsqu'aucune bande ne correspond à une protéine virale. Le contrôle positif fait apparaître un ensemble de bandes correspondant aux glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41), aux protéines codées par le gène gag (p55, p24, p17) et aux enzymes codées par le gène pol (p66, p51, p31). Pour affirmer qu'un test est positif, il faut obligatoirement avoir détecté dans le sang du patient au moins 2 réactivités vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe virale (gp120 et gp160) et un anticorps dirigé contre une des protéines codées par les gènes gag ou pol. Les tests d'immuno-blot agréés comme réactifs de confirmation sont comparables aux western-blots à la différence que les protéines recombinantes et les peptides de synthèses sont déposés en bandes séparées sur des membranes ou supports (19, 20, 21,22).

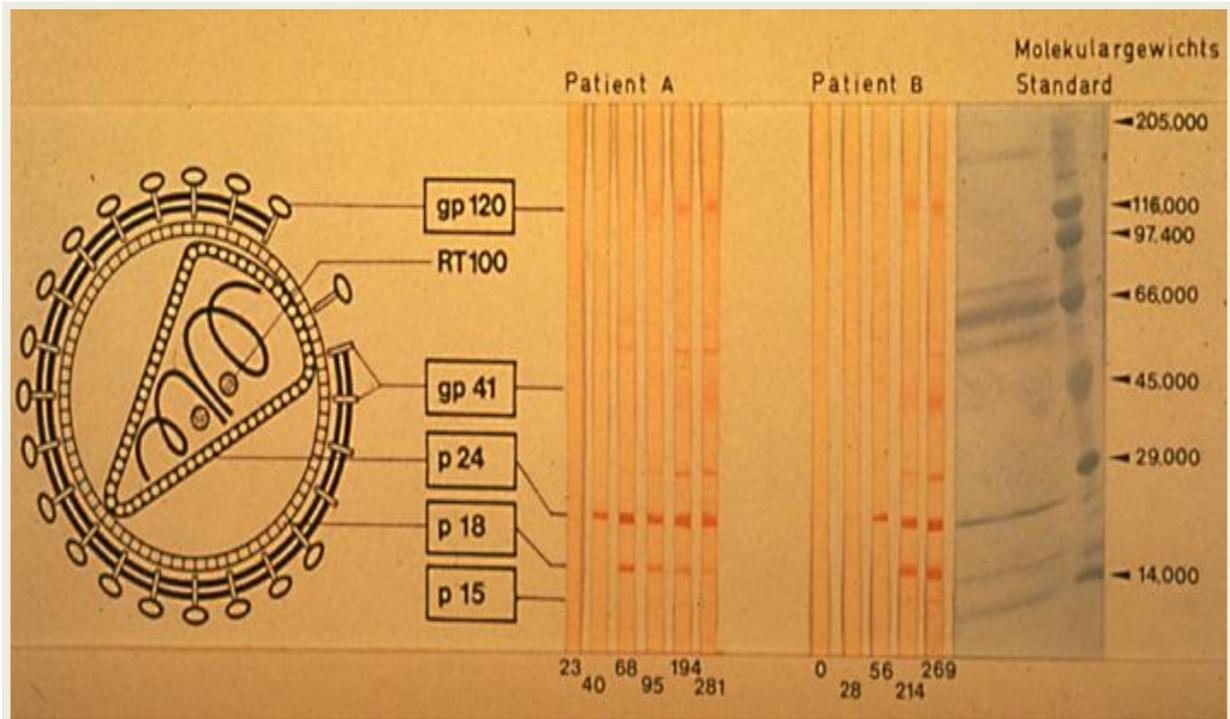


Figure 10: Western Blot(19).

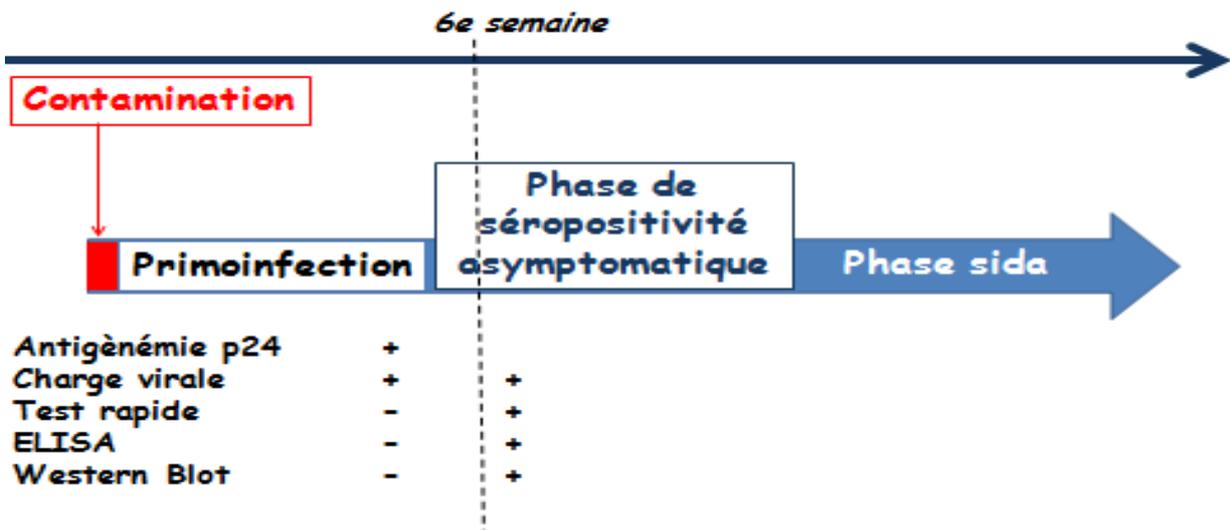


Figure 11 : Tests de dépistage et de diagnostique en fonction des phases de la maladie(18)

D'important progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH : meilleure efficacité des traitements disponibles, amélioration des outils de suivi biologique et meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection. Ces progrès se sont traduits par une diminution importante de la mortalité et de la morbidité liées à cette infection.

Notre étude est une étude rétrospective évaluant la prise en charge des malades infectés par le VIH au niveau du centre référent (service de médecine interne au niveau de CHU Hassan II de Fès) durant 9 ans s'étendant entre 2003 et décembre 2011.

Les objectifs de notre étude sont de :

- Ø Mettre en évidence la fréquence de patients infectés par le VIH notifiés au niveau du service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès.
- Ø Rechercher les facteurs de risque de l'infection par le VIH.
- Ø Décrire les circonstances de découverte de l'infection par le VIH.
- Ø Elaborer les stratégies thérapeutiques actuelles de l'infection à VIH et la surveillance des malades sous traitement antirétroviral.

Chercher les principales complications survenues chez les malades séropositifs.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur tous les patients, notifiés au centre référent (service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès), ayant une infection à VIH-SIDA entre 2003 et décembre 2012.

Les patients sont pris en charge soit en consultation du service de médecine interne et en hôpital de jour, soit en hospitalisation.

Le diagnostic d'infection à VIH a été retenu devant un test de dépistage positif par la méthode immuno-enzymatique ELISA et une confirmation par Western Blot chez six de nos patients la TDR été a l'origine du dépistage de l'infection.

Les données clinico-biologiques ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une observation-type.

Ont été relevés pour chaque patient l'âge, le sexe, l'origine, les données cliniques (symptômes cliniques, stade clinique selon la classification CDC d'Atlanta, infections opportunistes diagnostiquées...) et les données biologiques (taux de lymphocytes CD4 et charge virale). La quantification de la charge virale (CV) a été réalisée selon la technique de PCR Monitor de Roche. La numération des lymphocytes a été déterminée par la technique de cytométrie de flux.

Les patients sont revus deux semaines après le début du traitement afin d'évaluer l'observance et la tolérance du traitement.

L'évaluation de la tolérance biologique est assurée par le contrôle régulier des examens hématologique et biochimique.

Le typage lymphocytaire (CD4) et la CV sont réalisés à 3 mois (M4), à 12 mois (M12) et ensuite tous les 6 mois.

L'efficacité du traitement a été jugée par l'amélioration de l'état général, la prise de poids, la guérison des infections opportunistes, l'obtention d'une CV indétectable et l'augmentation du taux des CD4.

Tous nos données ont été analysées statistiquement en collaboration avec le département d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès en utilisant les techniques usuelles univariées : pourcentage, moyenne, et en utilisant le logiciel Epi_info_7. Les tests statistiques chi2 et student sont utilisés pour l'étude analytique.

RESULTATS

ETUDE DESCRIPTIVE

I. EPIDEMIOLOGIE :

Entre septembre 2003 et décembre 2012, le diagnostic de l'infection à VIH a été retenu chez 127 personnes. Sept patients étaient des étrangers 6 habitent à la ville de Fès (5étudiants, et1 commerçant) et une patiente habite à Oujda de manière illégale.

Sept patients ont été exclus de notre étude, leurs dossiers étaient insuffisamment documentés. Ces patients ne s'étant présentés au service qu'une seule fois. Voici un tableau résumant les caractéristiques générales de nos patients :

Tableau 1 : caractéristiques générales de nos patients

<u>Nombre cumulé de patients</u>	127			
<u>Moyenne d'âge</u>	33,47 ans			
<u>Sex Ratio</u>	1,23			
<u>stades</u>	A	B	C	
	39	06	63	
<u>pTMP</u>	4			
<u>File active</u>	90			
<u>Perdu de vue</u>	21			
<u>Décédés</u>	22			
<u>Patients sous ARV</u>	58			
<u>Nombre de Co-infections</u>	tuberculose	HVB	HVC	syphilis
	28	2	2	7

1. EVOLUTION DES CAS D'INFECTION A VIH ENTRE 2003 ET 2012 :

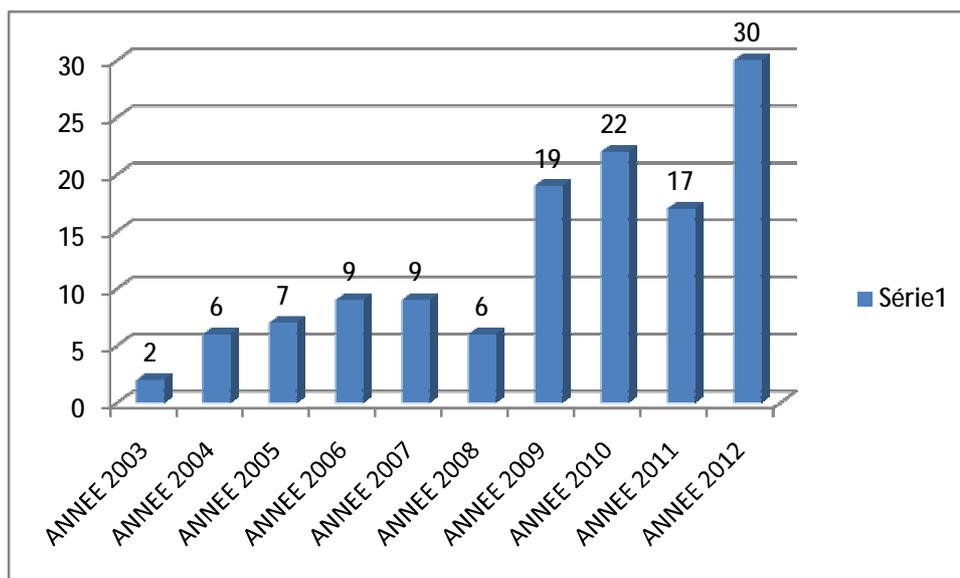


Figure 12 : Evolution de nouveaux cas d'infection a VIH entre 2003 et 2012.

30 nouveaux cas d'infection à VIH ont été admis au sein de notre formation durant l'année de 2012, une augmentation de nouveau cas enregistré grâce aux campagnes de dépistage anonyme et gratuit.

2. REPARTITION SELON L'AGE ET LE SEXE :

TABLEAU 2 : Répartition des cas d'infection à VIH selon l'âge.

<u>Tranche d'âge</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
15-24	12	10,00%
25-34	44	36,66%
35-44	45	37,50%
45-54	10	8,33%
54 et plus	9	7,51%
Total	120	100%

La moyenne d'âge des patients était de 33,47 ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 67 ans. 75,54% des patients étaient situés dans la tranche d'âge 25-44 ans, et plus de 85% de patients ont un âge situé entre 15 et 44 ans.

TABLEAU 3 : Répartition selon l'âge et le sexe.

<u>Tranche d'âge</u>	<u>Masculin</u> 55,12%		<u>Féminin</u> 44,88%	
	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
15-24	6	8,58%	7	12,28%
25-34	20	28,57%	25	43,86%
35-44	30	42,85%	17	29,82%
45-54	7	10,00%	3	5,27%
55 et plus	7	10,00%	5	8,77%
Total	70	100%	57	100%

Soixante-dix patients été de sexe masculin soit 54,22%, des cas.

Cinquante-sept patients été de sexe féminin soit 45,78% des cas.

3. COUVERTURE SOCIALE :

TABLEAU 4 : Répartition selon la couverture sociale

<u>Mutualiste</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Oui	6	5,00%
Non	114	95,00%
Total	120	100,00%

Plus de quatre vingt dix pourcent de nos patients été sans profession et sans couverture sociale.

4. REPARTITION SELON LE MILIEU DE RESIDENCE :

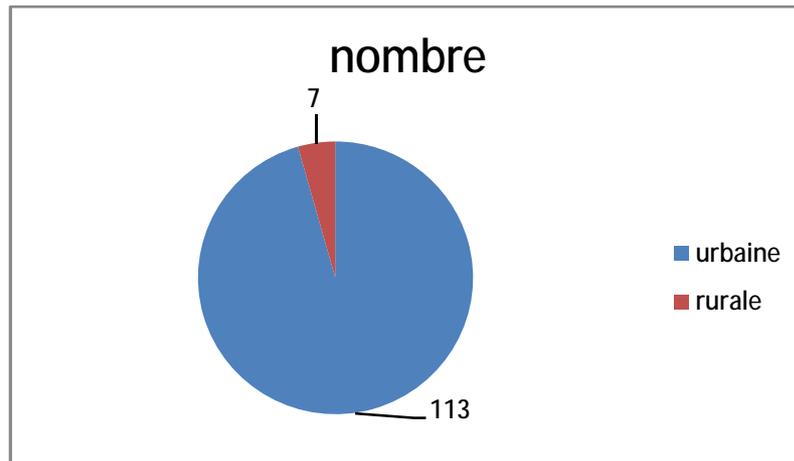


Figure 13: répartition des malades selon le milieu de résidence

113 cas (94,16%), résidaient en milieu urbain. Alors que six patients (5,84%) résidaient en milieu rural.

5. REPARTITION SELON L'ETAT MATRIMONIAL :

TABLEAU 5 : Répartition des cas selon l'état matrimonial

<u>Etat matrimonial</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
<u>Célibataire</u>	72	60,00%
<u>Marié</u>	40	33,34%
<u>Veuf</u>	4	3,33%
<u>Divorcé</u>	4	3,33%
<u>Total</u>	120	100,00%

On note la grande prédominance des célibataires dans notre série 72 patients (60,00%), dont 40 cas (55,56%) sont de sexe masculin.

6. STATUT SEROLOGIQUE DU PARTENAIRE :

TABLEAU 6 : Répartition des cas selon le statut sérologique du partenaire

<u>Statut du partenaire</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Positif	19	15,83%
Négatif	3	2,51%
Inconnu	98	81,66%
Total	120	100,00%

Le dépistage a été réalisé chez 22 partenaire, il était négatif dans trois cas.

7. MODE DE TRANSMISSION :

Le mode de transmission hétérosexuel est le plus fréquent, retrouvé chez 85 patients (94,44%).

Les différents modes de transmission retrouvés sont représentés dans le tableau suivant.

TABLEAU 7: Répartition des cas selon le mode de transmission :

<u>Mode de transmission</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
HETEROSEXUEL	110	91,66%
HOMOSEXUEL	2	1,67%
DIV	2	1,67%
VERTICAL	4	3,34%
TRANSFUSION	1	0,83%
SANG	1	0,83%
TOTAL	120	100,00%

Les deux cas de transmission homosexuelle (HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes) étaient observés chez des hommes l'un d'entre eux avait un comportement bisexuel.

8. Répartition des cas selon les facteurs de risque :

La répartition de nos malades selon la présence de facteurs de risque est représenté dans le tableau suivant :

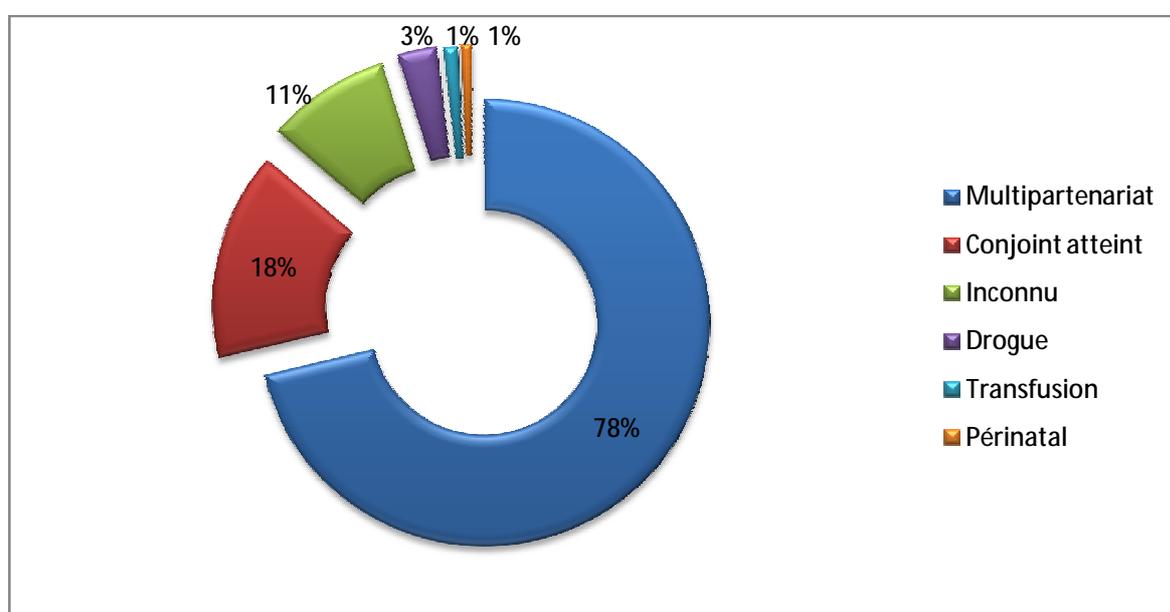


Figure 14 : Répartition des cas selon les facteurs de risque.

9. SEJOUR A L'ETRANGER :

Neuf de nos patients, soit 7,50% ont séjournés a l'étranger.les différents lieux de séjour constatés sont regroupés dans le tableau suivant :

TABLEAU 8 : Lieux de séjour à l'étranger des patients infectés par le VIH.

<u>Lieu de séjour</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Benin	1	0,83%
Cote d'ivoire	1	0,83%
France	1	0,83%
Libye	1	0,83%
Portugal	1	0,83%
Sénégal	1	0,83%
Guinée konakri	1	0,83%
Cameroun	1	0,83%
Cote d'ivoire	1	0,83%
Total	9	7,47%

10. HABITUDES TOXIQUES :

L'utilisation des toxiques est notée chez 28 de nos patients soit 23,33%, les différentes habitudes toxiques retrouvées chez nos malades sont regroupées dans le tableau.

Tableau 9 : Répartition de cas selon les habitudes toxiques :

<u>Habitude toxique</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Tabagisme	7	5,83%
Alcoolisme	2	1,67%
Tabagisme+alcoolisme	13	10,83%
Tabagisme+Alcoolisme+Cannabisme	5	4,17%
Tabagisme+toxicomanie	1	0,83%
Total	28	23,33%

II. Clinique :

1- CLASSIFICATION DES PATIENTS SELON LA CLASSIFICATION EUROPEENNE 1993 :

Au premier examen, 39 patients (32,50%) étaient classés dans la catégorie A : 18 patients (15%) étaient asymptomatique.

Dans la catégorie B, on retrouvait 6 patients (6,9%) et dans la catégorie C, 63 patients (52,50%) qui correspond au stade sida.

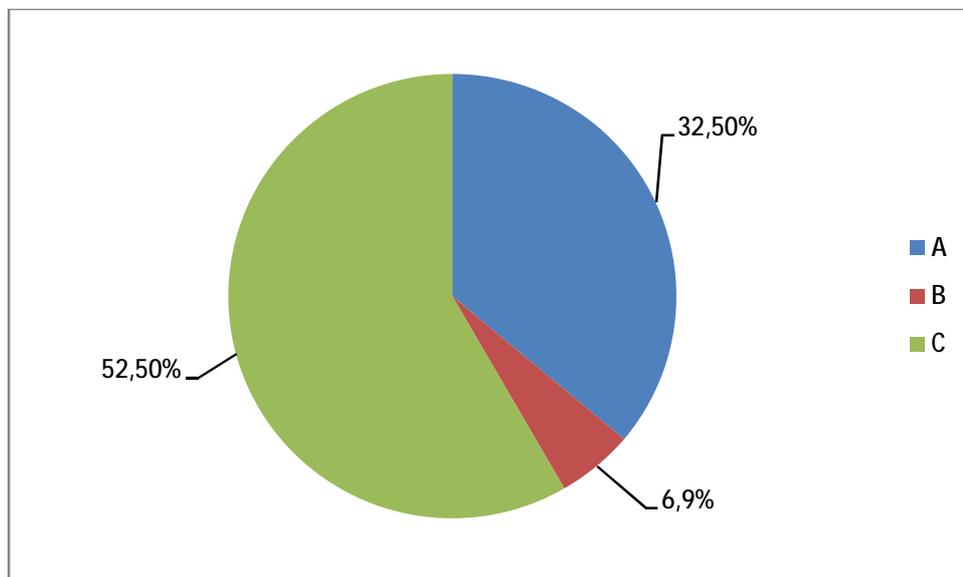


Figure 15 : classification de nos patients

2- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Les circonstances de découverte d'une sérologie VIH positive étaient variées. Les plus fréquentes sont résumées dans le tableau suivant :

TABLEAU 10 : Circonstance de découverte de l'infection à VIH.

<u>Circonstance de découverte</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Bilan d'IST	6	5,00 %
Bilan des angines a répétition	2	1,83%
Bilan d'une myélodysplasie	1	0,91%
Cancers secondaires	7	5,83 %
Conjoint positif	12	10,00 %
Dépistage	14	11,66%
Don de sang	5	4,16 %
Embauche	3	2,50 %
Grossesse	4	3,33 %
Infections opportunistes	25	20,03 %
Signes digestifs	4	3,33 %
Amaigrissement	27	22,54%
Signes neurologiques	3	2,50 %
Enfant VIH +ve	2	1,83%
Troubles psychiatriques	1	0,91%
Thrombopénie	1	0,91%
Insuffisance rénale aigue	1	0,91%
Bilan pré-nuptial	1	0,91%
Polyarthralgies	1	0,91%
Total	120	100,00 %

Cas particuliers :

Un patient de 30 ans, marié sans enfant, non mutualiste, admis le 01/06/2010 pour la prise en charge d'un syndrome néphrotique impure, fait de douleurs lombaires, avec des arthralgies, une fièvre non chiffrée et des œdèmes des membres inférieurs prenant le godet. La TA était à 130/80mmHg, la diurèse était à 1,5l/j. La bandelette urinaire avait montré deux croix de protéinurie et quatre croix d'hématurie, le poids à 54Kg.

Sur le plan biologique : Créatinine : 30 mg/l, urée : 0,53 g/l, albumine : 30 g/l, Protéinurie de 24h : 3,5g/24h. Hb : 10 g/l, lymphocytes : 1330/ml, Le test de dépistage ELISA été positif. Le WB a confirmé l'infection au VIH-1. La charge virale plasmatique 168972 copies/ml, le taux de CD4 été à 116/mm³. Par ailleurs, les sérologies des hépatites virales B et C étaient négatives ainsi que le VDRL-TPHA. L'échographie rénale avait montré des reins de taille normale avec une bonne différenciation cortico-médullaire, sans dilatation de cavités pyélocalicielles. Une ponction biopsie rénale a été réalisé objectivant une glomérulonéphrite chronique sans signe d'activité, vraisemblablement d'origine infectieuse sur les donnés de l'IFD (dépôts d'IgM sous endothéliale segmentaire et diffus. Dépôt granuleux pariétal mesengial modéré diffus et global).

Au terme de ce bilan, Le patient été éligible au traitement antirétroviral : Atteinte rénale secondaire au VIH révélatrice de la maladie, avec un taux de CD4 < 200/mm³ et une charge virale plasmatique augmentée. Il a été mis sous protocole de première ligne : AZT+3TC+EFZ. L'évolution était marquée par une légère ascension du taux de CD4 à 176/mm³ et une charge virale indétectable après 10 mois d'évolution. Mais sur le plan néphrologique, l'insuffisance rénale était rapidement progressive aboutissant à une insuffisance rénale chronique qui nécessitait des séances d'épuration extrarénales malgré le traitement ARV bien conduit. Le patient est décédé le 08/03/2012 à domicile dans des circonstances non précisées.

3- PRIMOINFECTION :

Six de nos patients (5,00%), ont consulté au stade de primo-infection asymptomatique dont deux étaient découverts lors d'un don de sang, quatre patientes ont été dépistées positives après la découverte de la séropositivité au VIH-1 de leurs maris.

4- Infections opportunistes :

4.1 Candidoses :

Le diagnostic de candidose a été retenu dans 10 cas avec une localisation oropharyngée chez 5 patients (8,33%), vaginale chez 3 patients (2,22%) et anale chez 2 patients (1,66%).

Le diagnostic de candidose œsophagienne a été retenu chez deux patients (1,66%), après une confirmation par fibroscopie digestive haute.

Le traitement de première intention de la candidose oropharyngée (muguet) reposait sur différents antifongiques topiques: suspension seule ou en solution avec la xylocaine et le soluté bicarbonaté à 1,4%. Nystatine (Mycostatine, 1 fois/j).

Quant à l'œsophagite candidosique, le traitement était à base de Fluconazole (Diflucan) ,100 à 200 mg/j pendant 15 jours. Les candidoses vaginales étaient traitées par des antifongiques locaux (ovules gynécologiques).

L'évolution était favorable dans tous les cas, sauf un cas de candidose buccale chez qui la persistance de signes a amené à passer à la voie systémique : ketoconazole (Nizoral) 200 mg/j, Fluconazole (Diflucan) 50 à 100 mg/j pendant 7 à 10 jours.

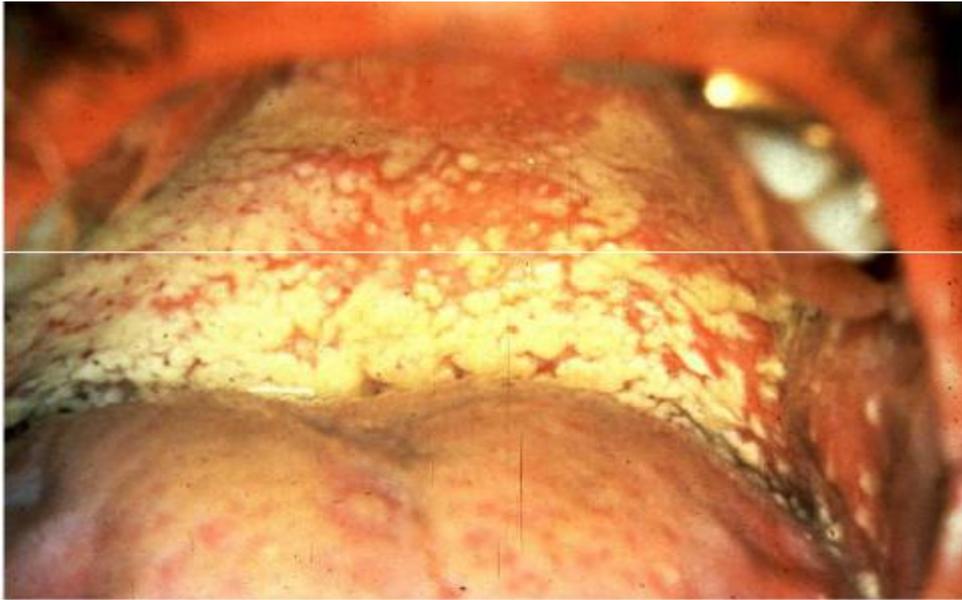


Photo 1 : candidose buccale(49).

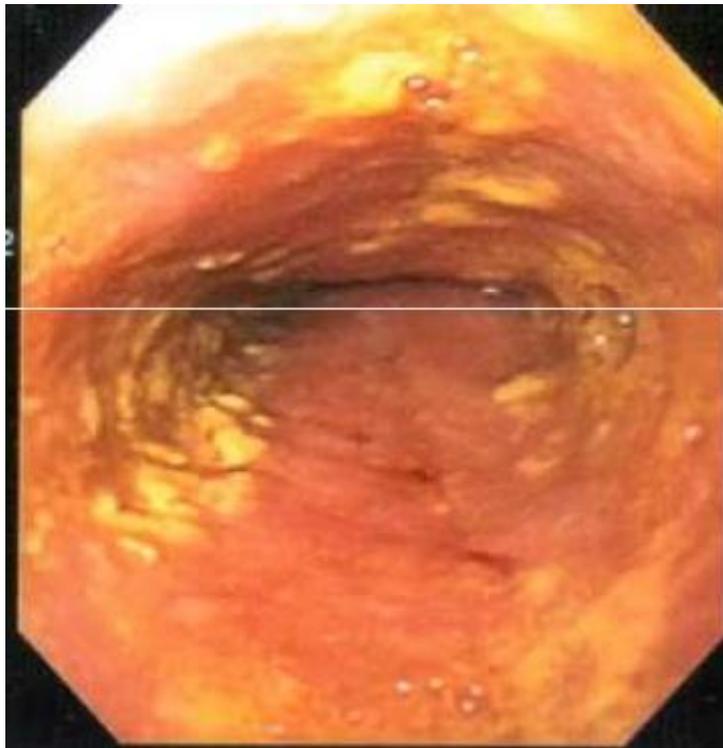


Photo 2 : candidose œsophagienne (vue fibroscopique) (49).

4.2 Tuberculose :

Le diagnostic de tuberculose était retenu chez 28 patients (23,33%). Elle était inaugurale de l'infection à VIH chez 23 patients (82,14%).

Les différentes localisations sont regroupées dans le tableau.

TABLEAU 11 : localisation de tuberculose chez nos patients

<u>Localisation</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Pulmonaire	18	64,28%
Ganglionnaire	3	10,71%
Méningée	2	7,15%
Pleurale	1	3,58%
Multifocale	4	14,28%
Total	28	100%

Ces localisations étaient isolées ou associées. Pour l'atteinte pulmonaire la radio de thorax a montré : une opacité alvéolaire diffuse dans 4 cas, un élargissement médiastin dans un cas, et une opacité interstitielle dans 6 cas. La radiographie thoracique était normale dans 7 cas.

La confirmation diagnostic était apportée par l'examen bactériologique des crachats dans 15 cas (53,57%), et sur l'examen histologique d'une biopsie ganglionnaire dans 2 cas (7,14%), d'une ponction biopsie pleurale dans 1 cas (3,57%).



Photo 3 : radiographie thoracique de face montrant une opacité apicale droite.

(Malade du service de médecine interne CHU Hassan II de Fès).

Le traitement reposait sur l'association des antibacillaires aux doses usuelles : Rifampicine(R) (10 mg/kg/j), Isoniazide (H) (5 mg/kg/j), Pyrazinamide (Z) (30 mg/kg/j), Ethambutol (EB) (20 mg/kg/j), Streptomycine(S) (1 g/j).

Le tableau suivant résume la différente association des antibacillaires utilisée chez nos malades conformément au programme national de lutte antituberculeuse :

TABLEAU 12 : différentes Associations des antibacillaires

<u>Association</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
ERIP(RHZE)	18	64,28%
RIP(RHZ)	4	14,03%
S+ERIP (RHZE+S)	6	21,42%
Total	28	100%

L'évolution était favorable dans 24 cas (85,71%). Une rechute est survenue dans 1 cas (3,57%). Le décès est survenu dans 4 cas (14,28%), suite à la tuberculose méningée dans 1 cas et à la tuberculose multifocale dans 1 cas (3,57%), et à une tuberculose avec suspicion de mycobactérium atypique dans un cas. Dans les 2 cas de tuberculose méningée et multifocale les patients avaient un taux CD4 trop bas < 100/ml, une intolérance aux antibacillaires a été suspectée chez une patiente (ayant un taux de CD4 à 26/ml), motivant l'arrêt de ce traitement, puis une réintroduction progressive a été décidée la malade est décédée suite à domicile contexte de décès non précisé.

Dans un autre cas la tuberculose été associée à d'autres infections opportunistes (toxoplasmose), et le décès est survenu suite à un arrêt cardiorespiratoire.

4.3 Pneumocystose :

Le diagnostic de pneumocystose a été retenu chez 6 patients qui présentaient un tableau présomptif faite d'une toux sèche dans tous les cas, plus une dyspnée dans 3 cas, et à l'examen 5 patients étaient fébriles avec des râles crépitants à l'auscultation dans 4 cas. Les patients étaient traités par l'association Triméthoprime Sulfaméthoxazole aux doses respectives de 15 mg/kg/j et 75 mg/kg/j (Bactrim forte 2cp 3 fois/j). L'évolution était favorable avec disparition des signes cliniques à deux semaines dans tous les cas.

4.4 Toxoplasmose :

La toxoplasmose cérébrale a été retenue dans 6 cas (5,00%). Elle était inaugurale de l'infection à VIH dans 3 cas (50%).

Le tableau clinique associait de manière différente, un syndrome fébrile chez 3 patients (50%), un syndrome méningé chez un patient (16,67%), et des troubles de conscience chez un patient (16,67%), un syndrome méningé déficitaire dans un cas

(16,67%), céphalées dans deux cas (33,33%) . Une patiente a présenté un tableau d'hémichorée hémiballisme (voir cas particulier ci-dessous).

La TDM cérébrale, réalisée chez tous les patients, apportait des éléments tomodensitométriques important au diagnostic tableau12 :

Tableau 13 : signes TDM de la toxoplasmose cérébrale :

<u>Signes TDM</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Hyperdensité	2	33,33%
Lésions multiples	3	50,00%
Aspect hétérogène	2	33,33%
Œdème perilésionnel	4	66,67%

L'IRM, réalisée chez 2 patients (33,33%), avait montré des lésions bilatérales en hyposignal T1 et T2 s'accompagnant d'œdème cérébral et prenant le contraste en anneau périphérique.

La sérologie toxoplasmique, dans le sang, réalisée chez 5 patients était positive au IgG.

- Le TMP-SMX (Bactrim forte 2cp 3 fois/j) a été utilisée chez 3 patients (50%).

L'évolution était marquée par une amélioration clinique et radiologique dans 3 cas (50%).

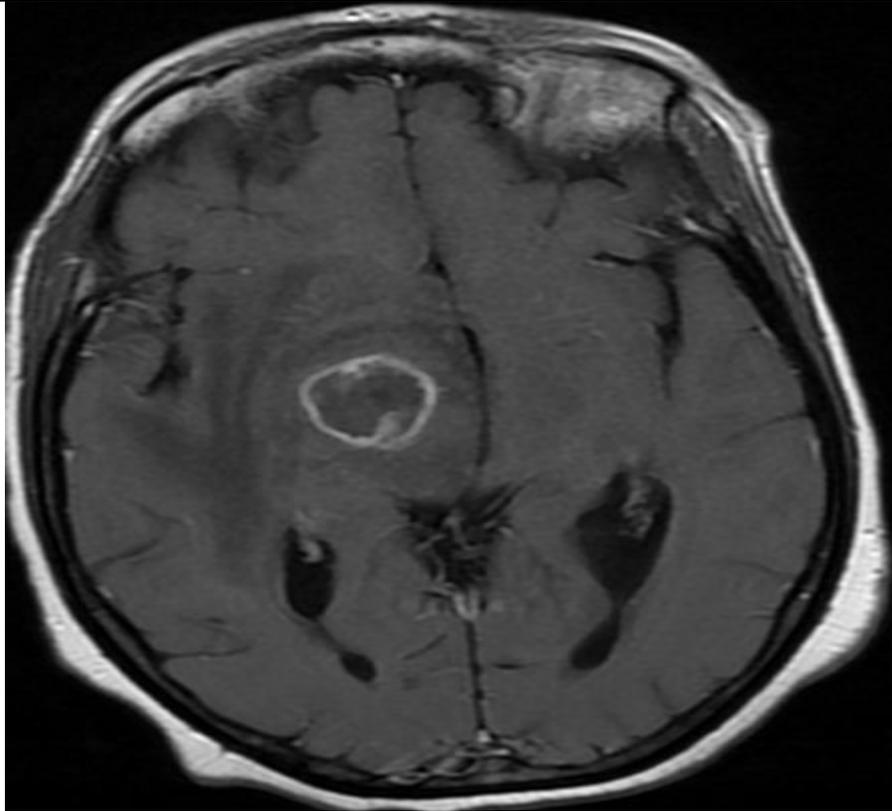
Un décès est survenu chez 2 patients (33,33%) suite à un coma profond dans 1 cas, un arrêt cardio-respiratoire dans 1 cas.

Cas particulier :

Une patiente de 59 ans, sans antécédents notables, présentait des mouvements choréiques de l'hémicorps gauche avec un hémiballism d'aggravation progressive, qui évoluaient 4 semaines avant son hospitalisation, associées à des nausées de vomissements intermittents et des céphalées. Le scanner cérébral a montré une lésion nodulaire droite capsulothalamique entourée d'un œdème (image n°). Sur le plan biologique, une lymphopénie profonde a été découverte à $500/\text{mm}^3$. Le dépistage ELISA au VIH été positif. Le WB a confirmé l'infection au VIH-1. Le taux de CD4 été à $91/\text{mm}^3$ et la CV 718190 copies/ml.

Les IgM et les IgG antitoxoplasmique étaient positifs, la patiente avait un AgHBs positif avec une charge virale du virus de l'hépatite B à 899000/ml. Dix jours plus tard, le patient a développé une hémiplégié gauche avec paralysie faciale et de la confusion. Une IRM a été réalisée, a montré une lésion droite capsulo-thalamique focale hypointense en T1 et hyperintense en T2 avec un œdème péri lésionnel, et une légère compression du 3^{ème}, 4^{ème} ventricule et du ventricule latéral, suggérant des abcès toxoplasmiques.

La patiente a été mise sous Triméthoprime-sulfaméthoxazole à raison de 50mg/kg/jour, associé à des stéroïdes de courte durée pour lutter contre l'œdème péri lésionnel. L'évolution après deux semaines de traitement été favorable, avec disparition des mouvements choréiques, ainsi que le nettoyage des abcès cérébraux au scanner cérébral de contrôle. La trithérapie antirétroviral de première ligne a été démarrée par la suite (AZT/ 3TC/ Efavirenz). La lamivudine (3TC) est efficace contre le virus B.



Sequence T1 d'une IRM montrant le rehaussement de la lesion capsulothalamique apres injection de gadolinium (service de médecine interne, CHU Hassan II de Fés).

4.5 Cryptococcoses :

La cryptococcosse a été retenue chez 1 patient (0,83%) stade C, le malade est décédé avant la reactualisation du bilan biologique CD4, avec une localisation méningée isolée. Les manifestations cliniques de la méningite à cryptococque étaient :

- ü Syndrome méningé.
- ü Trouble de comportement
- ü Fièvre
- ü Troubles de conscience

La ponction lombaire a montré un liquide céphalorachidien normal. L'examen à l'encre de chine a montré des levures encapsulées avec identification, à la culture sur milieu Sabouraud, de *Cryptococcus neoformans* dans ce cas.

Le traitement d'attaque reposait sur le Fluconazole (Diflucan 400 mg/j).

Ce malade est décédé un jour après l'instauration du traitement.

4.6 Encéphalite a VIH :

Le diagnostic de l'encéphalite a été retenu chez 2 patients (1,66%), qui avaient respectivement des taux des CD4 72 et 100 éléments/mm³.

Le tableau clinique associait des troubles de la marche dans 1 cas (50%), des troubles mnésiques dans 1 cas (50%), des céphalées dans 2 cas (100%) et un déficit neurologique dans 1 cas (50%).

La TDM cérébrale a montré :

- ü Hypodensité diffuse non rehaussé par le produit de contraste avec atrophie cortico-sous-corticale dans un cas.

- ü La TDM était normale dans l'autre cas.

La sérologie de toxoplasmose était négative, ainsi que la coloration à l'encre de chine dans le LCR.

Le traitement était a la base d'une trithérapie faite de : AZT+3TC+Efavirenz.

Le décès est survenu dans un cas, alors que l'évolution était plutôt favorable avec ascension du taux des CD4 dans l'autre cas.

4.7 infections à cytomegalovirus :

La rétinite à CMV a été retenue chez 8 patients (6,66%). La baisse de l'acuité visuelle était révélatrice de l'infection dans 3 cas. Des céphalées associées étaient présentes dans 2 cas (25%). La confirmation du diagnostic était apportée par les données du fond d'œil chez tous les patients, montrant l'association de zones d'hémorragie et d'œdème rétinien.

Le traitement d'attaque reposait sur le Ganciclovir à la dose de 10 mg/kg/j en perfusion deux fois par jour chez 3 patients (37,50%), maintenu jusqu'à

l'augmentation du taux de CD4 > 200/mm³ sous trithérapie antirétrovirale. Un patient est décédé avant de commencer le traitement.

Un patient est décédé malgré le traitement dû à l'association d'autres infections opportunistes. La cécité est survenue dans trois cas à cause du retard de consultation et de prise en charge.

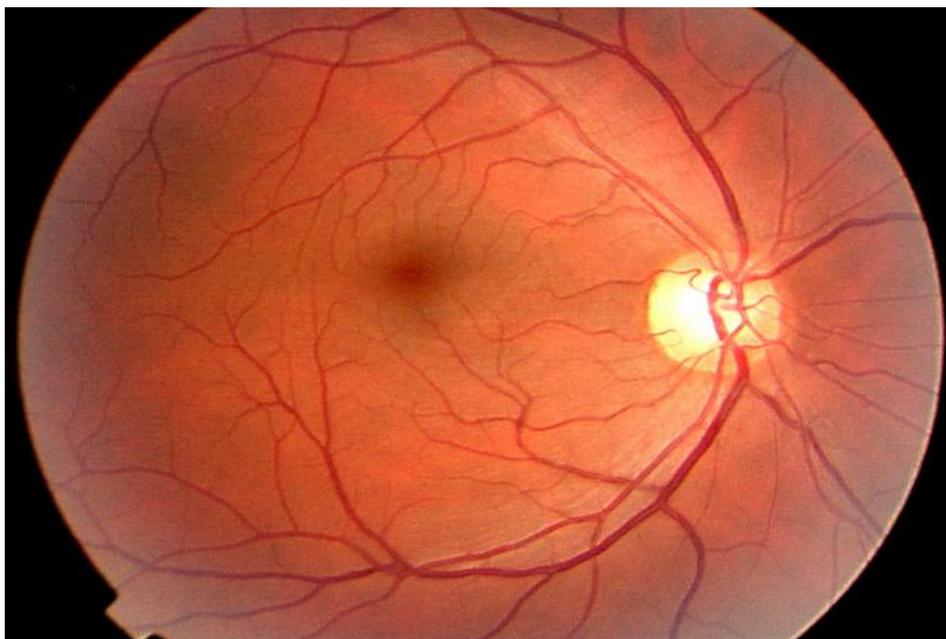


Figure 16 : Œil normal(116).

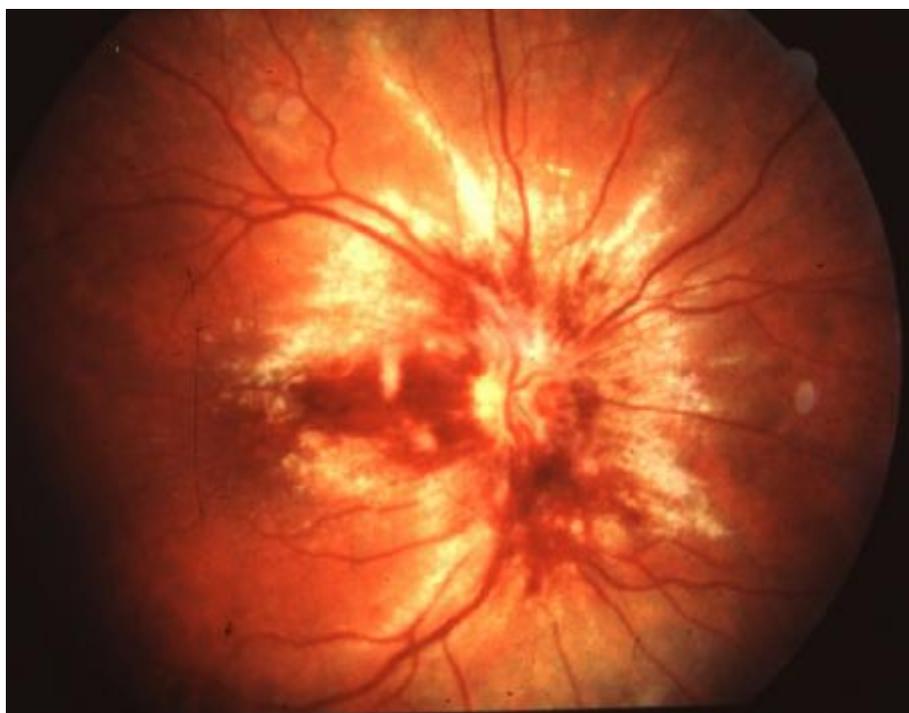


Figure 17 : Rétinite à CMV : œdème et hémorragie rétiniennes(116).

4.8 infections par herpes simplex virus :

Deux malades présentaient des éruptions vésiculeuses confluentes à herpes simplex virus, tous les cas étaient classés en catégorie C, avec un taux de CD4 de 26/ml dans un cas. Un cas présentait une infection simultanée au virus varicelle-zona.

Le traitement reposait sur l'Acyclovir (Zovirax) par voie orale, avec une évolution favorable.

4.9 infections à varicelle-zona virus :

Le diagnostic a été retenu chez Quatre patients (3,33%), sous forme d'un zona intercostal. Les patients ont été traités par Acyclovir (10 mg/kg/ 3 fois par jour) par voie orale. L'évolution était favorable dans 3 cas, alors l'autre patient est perdu de vue.

5- Cancers secondaires :

Les cancers secondaires étaient présents chez 8 de nos patients (6,66), avec une prédominance de maladie de Kaposi. Les différents cancers secondaires sont représentés dans le tableau suivant :

TABLEAU 14 : cancers secondaires chez les patients infectés par le VIH

<u>Cancers secondaires</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Maladie de Kaposi	5	62,50%
Lymphome cérébral	1	12,50%
Lymphome de Burkitt	2	25,00%
Total	8	4,44%

Un patient présentait un lymphome cérébral associé à la tuberculose pulmonaire. Le taux de CD4 < 200/mm³. Il est décédé avant l'initiation du traitement antirétroviral.

Un cas de lymphome de Burkitt est décédé avant le traitement, l'autre cas est mis sous un traitement à base de chimiothérapie (RCOPADEM), avec une bonne évolution le patient est toujours suivi.

Pour les cas de maladies de Kaposi le traitement antirétroviral était la base de la prise en charge avec une amélioration des lésions cutanées dans 4 cas alors que l'autre patient est perdu de vue.



Photo 4 : Sarcome de Kaposi de la face. (Service de médecine interne CHU Hassan II de Fès).

6- Autres manifestations :

6.1 Manifestations cutanées :

La dermatite séborrhéique a été observée chez 4 patients (3,33%).

Un prurit chronique a été observé chez 5 patients (4,16%).

Une ulcération anale a été présente au moment du diagnostic chez 3 patients (2,50%).

6.2 Infection à l'hépatite virale B et C :

Une coïnfection VIH-HVB a été notée chez deux patients (1,66%), antigène HBs positif, stade A3 et B2. Une ponction biopsie hépatique a été réalisée chez un patient, qui a montré une hépatite chronique A2F2 selon la grille de Metavir, un traitement ARV comportant du lamivudine a été démarré chez les deux patients avec décision de revaccination dans un cas.

Deux cas d'infection VIH-HCV ont été détectés aux stades C et A2 respectivement. La charge virale plasmatique était élevée dans les deux cas, A2F2 selon la classification de Metavir, avec un génotype 1 dans les deux observations. Les deux patients ont bénéficiés du traitement antirétroviral : AZT+3TC+LOP/RIT, avec une élévation du taux de CD4 dans un cas (stade A2), ayant permis de démarrer la bithérapie antivirale contre le virus de l'hépatite C (Interféron+Ribavirine). Dans l'autre cas, il existe une inefficacité (persistance d'un taux de CD4<100/mm³) du traitement antirétroviral soit par non observance ou résistance au traitement.

6.3 Syphilis :

La sérologie syphilitique (TPHA-VDRL) était positive chez 7 patients (5,83%).

Le traitement était à base d'Extencilline 2,4MU en une seule injection dans 4 cas présentant une syphilis primaire ou latente précoce (évolution <1 an), et une

injection par semaine pendant 3 semaines pour une syphilis latente tardive (évolution < 2 ans) chez 3 patients.

7- Les anomalies biologiques :

ü Le taux de CD4 et charge virale :

Le taux moyen de CD4 était de 207,16 cellules/mm³ avec des extrêmes de 4 à 1872 cellules/mm³. La charge virale moyenne était à 557.567 copies/mm³ douze de nos patients avaient une charge virale indétectable au moment du diagnostic alors que l'extrême était à 5354835 copies/mm³.

ü Les complications hématologiques :

Une numération formule sanguine été réalisée chez 117 patients (97,50%). Cet examen été normal chez 80 malades (68,37%). 31 patients avaient une anémie (25,64%), normochrome normocytaire dans 20 cas, normochrome microcytaire dans 8 cas, et hypochrome microcytaire dans 2 cas (1 cas de carence ferrique, et cas d'origine inflammatoire), 3 cas avaient une thrombopénie (2,56%), et 3 malades avaient une lymphopénie.

Une pancytopenie était présente chez un malade, chez qui un syndrome myélodysplasique a été diagnostiqué.

ü Fonction rénale:

Le bilan rénal fait chez 116 patients était normal dans 115 cas, un malade a présenté une insuffisance rénale aigue qui a nécessiter une dialyse ce malade était suivi en néphrologie et il est décédé suite a un arrêt cardiorespiratoire.

ü Les complications métaboliques :

Cinq de nos patients présentaient avant l'initiation du traitement ARV une dyslipidémie avec une hypercholestérolémie dans 3 cas (60%), et une hypertriglycéridémie dans 4 cas (80%).

8- Prise en charge thérapeutique :

1- Prophylaxie des infections opportunistes :

La prévention primaire de la toxoplasmose et la pneumocystose a été démarré chez 52 malades (43,33%) chez qui le taux du CD4 était <200 cellules /mm³. ce traitement préventif reposait sur le TMP-SMX per os (Bactrim forte 1cp/j) dans tous les cas. Alors que la prophylaxie secondaire était démarré chez Sept malades présentant un taux du CD4 <200 cellules /ml sous traitement, cette prophylaxie était à la base de l'association TMP-SMX per os (Bactrim forte 1cp/j).

2- Traitement antirétroviral :

A. Initiation du traitement :

Lors de l'introduction du traitement, 55 patients (51,40%) étaient classés au stade C, 10 (9,35%) au stade B et 42 (39,25%) au stade A.

Vingt neuf patients (27,10%) étaient naïfs de tout traitement antirétroviral.

Chez 74 patients (61,66%), le traitement associait un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). L'INNTI prescrite chez ces patients était l'Efavirenz. Chez 13 patients (12,15%), le traitement associait une antiprotéase (IP) à deux INTI. Les antiprotéases utilisées étaient l'Indinavir dans 4 cas (3,73%), l'Epinavir dans 2 cas (1,87%), la lopinavir boostée par le ritonavir dans 5 cas (4,67%). Concernant les INTI, l'AZT (Zidovudine) a été utilisé dans chez tout les malades, la 3TC (Lamivudine) dans 87 cas (81,31%), le D4T (Stavudine) dans 1 cas (0,93%) et le DDI (Didanosine) dans 1 cas (0,93%). Les associations des INTI utilisées étaient : AZT+3TC dans 87 cas, D4T+3TC dans 1 cas, AZT+DDI dans 1 cas.

Les différentes associations sont représentée dans le tableau suivant :

Tableau 15 : les associations des ARV utilisée chez nos patients :

<u>Trithérapie</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
AZT+3TC+EFF	72	77,96%
AZT+3TC+LOP/RIT	7	8,47%
AZT+3TC+EPI	2	3,40%
AZT+DDI+EFF	1	1,70%
AZT+3TC+IND	4	6,77%
4DT+3TC+EFF	1	1,70%
TOTAL	87	100,00%

B. Surveillance du traitement antirétroviral :

La surveillance du traitement antirétroviral consistait à faire des contrôles trimestriels de la charge virale, taux de CD4 et de l'hémogramme. D'autres examens biologiques peuvent être demandés en fonction des signes d'appel lors des consultations.

a) Observance :

L'observance thérapeutique a été jugée bonne chez 77 patients (86,51%). L'arrêt intempestif du traitement a été observé chez 3 patients (3,37%). La cause de l'arrêt était une intolérance digestive (1 cas), et un trouble psychiatrique (2 cas). 6 patients (6,74%) ont été perdus de vue malgré leur convocation.

Des séances d'éducation thérapeutique ont été dispensées par les éducateurs de l'ALCS auprès des patients à partir de l'année 2009 mis sous antirétroviraux, à la suite de la consultation médicale. Les séances se déroulent :

- Au service de médecine interne : tous les mardis et jeudis.

- la médiatrice s'occupe des patients sur le plan social, sanitaire et fait l'entretien avec les malades et les accompagnent pour assurer leur insertion dans la société.
- En dehors du planning, la coordinatrice assure des séances à la demande des patients qui passent au siège de l'ALCS.
- Cette éducation thérapeutique est mentionnée sur une fiche confidentielle aucune trace n'est disponible sur les dossiers des malades.

b) Réponse immunovirologique :

La réponse immunovirologique chez les patients sous traitement antirétroviral, après 9 mois de traitement en moyenne, a montré un taux moyen de CD4 à 476 cellules/mm³.

- ü La charge virale est devenue indétectable dans 64 cas, soit 71,91% des cas.
- ü Un échec immunovirologique a été noté dans 11 cas (12,36%) l'inobservance était la cause dans 9 cas, un cas de résistance aux ARV est suspectée dans un cas le dosage sanguins des ARV a été demandé résultats en cours.

c) Tolérance :

Les effets secondaires aux ARV ont été fréquents. Cliniquement, ils étaient dominés par les troubles digestifs et la dépression. Les différents effets secondaires observés sont représentés dans le tableau suivant :

TABLEAU 16 : les effets secondaires cliniques des antirétroviraux

Effet secondaire	Nombre	Pourcentage
Diarrhée	5	5,61%
Nausées, vomissements	4	4,50%
Épigastralgies	4	4,50%
Dépression	5	5,62%
Ongle incarné	2	2,25%
Neuropathie périphérique	1	1,12%
Lipodystrophie	2	2,50%
Total	23	26,10%

Sur le plan biologique, les principales perturbations observées sont groupées dans le tableau.

TABLEAU 17 : perturbations biologiques au cours du traitement ARV :

Anomalie biologique	Nombre	Pourcentage
Anémie	15	16,85%
Thrombopénie	2	2,25%
LDH	2	2,25%
Hypercholestérolémie	8	8,99%
Hypertriglycéridémie	5	5,61%
Hyperbilirubinémie	2	2,25%
Total	34	38,20%

On remarque clairement la fréquence plus au moins élevée des anomalies lipidiques chez nos patients traités (14,60%), ces malades prenaient un traitement comprenant 2 INTI+ efavirenz dans 11 cas soit (84,61%).

Le changement du premier traitement a été justifié chez 6 patients (6,74%), par une intolérance et/ou toxicité médicamenteuse dans 1 cas (1,12%) , par un

échec immunovirologique dans 1 cas (1,12%), pour la raison d'une grossesse chez 3 cas (3,36%), et pour anémie dans 2 cas.

Le changement de l'AZT par D4T était observé dans 2 cas (2,22%) en raison d'une anémie, le changement de l'efavirenz par lopinavir boostée par le ritonavir était noté dans 2 cas après échec du traitement symptomatique des troubles lipidiques, et le changement de l'efavirenz par l'epinavir dans un cas.

d) Evolution :

L'évolution clinique sous trithérapie a été marquée par l'amélioration de l'état général chez 64 patients (71,91%) avec une prise de poids moyenne de 8 kg, une régression de la diarrhée, une disparition de l'anorexie et de l'asthénie. La disparition totale des lésions de candidose buccale dans tous les cas, et des lésions de Kaposi dans 2 cas.

L'analyse de l'effet de la trithérapie, a montré une diminution du pourcentage des infections opportunistes qui est passé de 54,44% (avant la trithérapie) à 4,44% (après la trithérapie).

Au cours du traitement, La survenue des infections opportunistes (IO) a été notée chez 4 patients : La tuberculose pulmonaire (1 cas), la tuberculose méningée (1cas), la rétinite à CMV (1 cas), la toxoplasmose (1cas).

Des infections mineures ont été observées chez patients (9,55%), le zona dans 1 cas et la candidose buccale dans 1 cas et la dermite séborrhéique (2 cas).

Durant la période d'étude, le décès est survenu chez 22 patients (18,33%). dix patients décédés étaient sous trithérapie (8,33% des cas) et 12 ne l'étaient pas (10,00% des cas).

Les patients décédés appartenait initialement aux catégories cliniques suivantes :

- Pour les patients sous trithérapie, 8 cas (80,00%) étaient classés au stade C et 2 (20,00%) au stade A.
- Pour les patients non traité, 9 cas (75,00%) étaient classés au stade C, 2 (16,66 %) étaient au stade B et 1 (8,34%) étaient au stade A.

A noter également la fréquence élevée de l'anémie chez les malade décédés observée chez 14 patients soit (63,63%), l'anémie est apparu sous traitement dans 4 cas alors que s'est aggravée dans le 10 autres cas avec une anémie profonde dans 2 cas.

Les causes de décès chez les malades qui n'ont pas reçu un traitement antirétroviral les plus probables sont résumées dans le tableau :

TABLEAU 18 : causes du décès chez sans traitement ARV :

<u>Cause du décès</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Cachexie	2	16,66%
Tuberculose	2	16,66%
Choc septique	1	8,33%
Cryptococcose méningée	1	8,33%
Inconnu	6	50,02%
Total	12	100,00%

Les causes probables de décès chez les malades sous ARV, sont regroupées dans le tableau :

TABLEAU 19 : causes du décès chez les malades sous traitement ARV :

<u>Cause du décès</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Toxoplasmose	1	10,00%
Tuberculose	2	10,00%
Cachexie	1	10,00%
Kaposi	1	10,00%
Choc septique	1	10,00%
Arrêt cardiorespiratoire	1	10,00%
Inconnu	3	30,00%
Total	10	100,00%

3- La prévention de la transmission mère-enfant (p TME) :

Un suivi plus un traitement ARV a été assuré pour six patientes, parmi ces quatre patientes, deux étaient sous antirétroviraux une décision de modification de leur traitement, alors que quatre patientes ont découvert leur séropositivité après dépistage proposé par leurs médecins traitants au cours de leurs grossesses. Cette prise en charge était pluridisciplinaire, associant le médecin du centre référent, l'obstétricien référent et l'équipe de pédiatrie.

Le traitement ARV est fait de l'association AZT+3TC+Lopinavir/r dans tous les cas, ce traitement est débuté à partir des 14 semaines d'aménorrhée.

La charge virale était indétectable dans 5 cas ce qui a permis un accouchement basse dans 4 de ces patientes, deux césariennes ont été pratiquées pour une cause obstétricale dans un cas, alors que l'autre patiente gardait toujours une charge virale détectable.

Les nourrissons de ces malades ont été transférés au Rabat, au service référent pour une éventuelle prise en charge.

ETUDE ANALYTIQUE

Une étude analytique a été réalisée en collaboration avec le service d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès, en utilisant le logiciel Epi_info_7.

Les comparaisons suivantes ont été effectuées :

Ø La moyenne et les tranches d'âge entre les deux sexes.

L'évolution avec l'âge le sexe et les facteurs de risques (infection opportuniste, taux du CD4 bas.

Ø La survenue de la tuberculose et le niveau de déficit immunitaire.

Ø La survenue du décès et la présence d'une anémie chez les malades atteints du VIH.

A. Les critères de comparaison :

Ø Nous avons répartis nos patients en 5 tranches d'âges :

15 - 24 ans, 25 - 34 ans, 35 - 44 ans, 45 - 54 ans, et >55 ans.

Ø Nous avons divisé les patients Co-infectés par le VIH et la tuberculose selon le taux de CD4, en trois groupes : $<200/\text{mm}^3$, $200 < \text{CD4} < 499/\text{mm}^3$, et $> 500/\text{mm}^3$.

Ø Nous avons divisé les malades décédés en deux groupes, en fonction de la présence ou l'absence d'anémie.

Ø Nous avons considéré le taux du CD4 bas, la présence d'une infection opportuniste, et l'âge avancé des malades comme des facteurs de risques et on a divisé les malades en deux catégories, les malades des patients ayant moins de 2 facteurs de risques appariés à ceux présentant plus de 2 facteurs de risques.

B. Méthodologie statistique :

Nous avons utilisé comme tests statistiques : le test Chi 2 et le test de Student.

Tableau 20 : L'évolution en fonction de l'âge le sexe et les facteurs de risque :

Variables	<i>P</i>
Age	
15-24	
25-34	
35-44	0,19
45-54	
>55	
Sexe	
Féminin	0,38
Masculin	
Facteurs de risque	
<2	0,04
>2	

Tableau 21 : la tuberculose en fonction du déficit immunitaire :

Variable	<i>P</i>
Déficit immunitaire	
Taux de CD4 < 200	
Taux de CD4 200-499	0,18
Taux de CD4 > 500	

Tableau 22 : liaison anémie et décès chez les malades infectés par le VIH :

Variable	<i>P</i>
Anémie	
Oui	
Non	0,023

C. Résultats :

Ø Les moyennes d'âge :

Dans notre série il y'a une prédominance de sexe masculin après l'âge de 35 ans, alors qu'il y a une prédominance féminine avant l'âge de 35 ans. il y'a une différence significative entre les moyennes d'âge de deux sexe avec un ($p= 0,024$).

Ø Tranche d'âge et évolution :

En utilisant le test Chi2 on a remarqué qu'il n'y a pas de liaison statistiquement significative entre les différentes tranches d'âge et l'évolution ($p > 0,05$).

Ø Le sexe et l'évolution :

L'évolution de malades atteint par le VIH dans notre série, n'a pas de liaison statistiquement significative avec le sexe des patients ($p > 0,1$).

Ø L'évolution et les facteurs de risque :

Il y'a une liaison statistiquement significative entre le nombre de facteurs de risque et l'évolution. Il y'a une liaison significative entre la présence de plus de deux facteurs de risque et le décès avec ($p=0,04$).

Ø Tuberculose et déficit immunitaire :

Dans notre série la tuberculose était l'infection opportuniste la plus fréquente survenant chez 23,33% de nos patients, il n'y a pas de liaison statistiquement significative entre le niveau de déficit immunitaire avec un ($p=0,18$).

Ø Anémie et Mortalité :

14 de nos 22 patients décédés avaient une anémie soit au moment du diagnostic ou durant l'évolution de la maladie et suit a la mise sous traitement.

L'utilisation du test Chi2 a montré une liaison statistiquement significative entre la survenue du décès, et la présence de l'anémie chez le malade et c'est quelque soit le degré de l'anémie ($p=0,023$).

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DANS LE MONDE :

Depuis le début de l'épidémie jusqu'à Décembre 2011, l'ONUSIDA/OMS estimant que 34.300.000(31400000-35900000), personnes vivent avec le VIH-SIDA (PVVS). Les adultes âgés entre 15 et 49 ans représentent 0,8%.

Bien que le fardeau de l'épidémie continue de varier considérablement entre les pays et régions. L'Afrique subsaharienne reste la plus touchée, avec près de 1 personne sur 20 adultes (4,9%) vivant avec le VIH et représente 69% des personnes vivant avec le VIH dans le monde entier. Bien que la prévalence régionale du VIH est près de 25 fois supérieur en Afrique sub-saharienne qu'en Asie, près de 5 millions de personnes vivent avec le VIH dans le Sud, du Sud-est et l'Asie réunies. Après l'Afrique subsaharienne, les régions les plus touchées sont les Caraïbes et l'Europe orientale et centrale Asie, où 1,0% des adultes vivaient avec le VIH en 2011(23).

Dans le monde, le nombre de personnes nouvellement infectées continue de chuter: le nombre de personnes (adultes et enfants) infection par le VIH en 2011 (2,5 millions [2200000-2800000]) était de 20% inférieur à celui de 2001. Ici aussi, la variation est évidente. Les plus fortes baisses dans le nombre de personnes infection par le VIH depuis 2001 ont eu lieu dans l'Afrique des Caraïbes (42%) et en Afrique subsaharienne (25%).

Le tableau suivant regroupe les cas des infections estimées par l'OMS /ONUSIDA, jusqu'au décembre 2011 et leur répartition selon les régions.

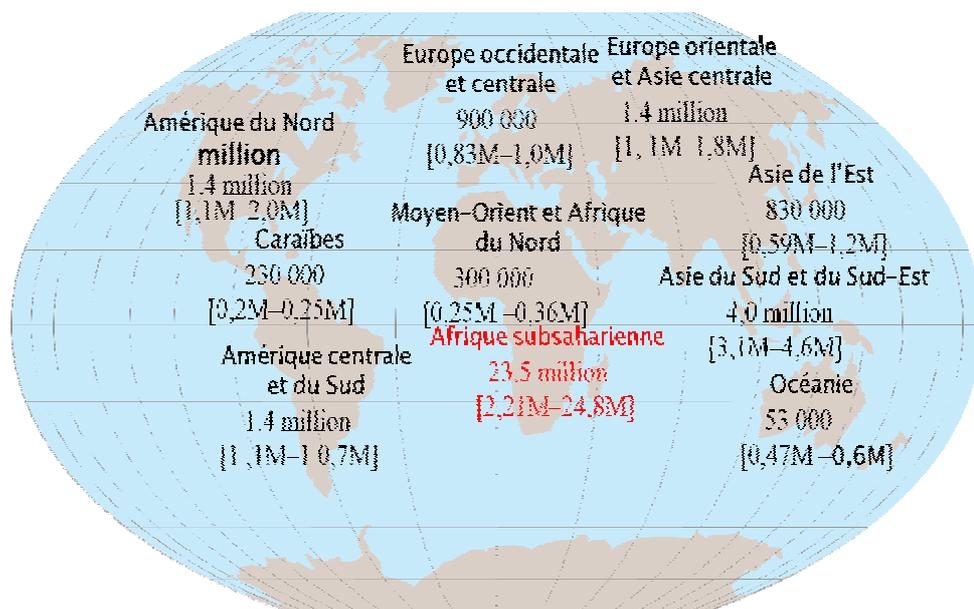
TABLEAU 23 : Ampleur de l'épidémie du VIH en 2011 à l'échelle mondiale

60 millions de personnes infectées depuis le début de l'épidémie.

Les décès liés au sida en 2011 est de 230 000 [200 000 – 270 000].

L'infection à VIH est la première cause de décès des personnes âgées de 15 à 59 ans.

Nombre de personnes avec le VIH	Total	34,0 millions	[31,4–
	Adultes	35,9 millions]	
	Femmes	30,7 millions	[28,2–
	Enfants (<15 ans)	32,3 millions]	
		16,7 millions	[15,4–17,6 millions]
Personnes nouvellement infectées par le VIH en 2011	Total	2,5 millions	[2,2–2,8 millions]
	Adultes		
	Enfants (<15 ans)	2,2 millions	[1,9 –2,4 millions]
		330 000	[280 000–390 000]
Décès dus au sida en 2011	Total	1,7 million	[1,5–1,9 million]
	Adultes		
	Enfants (<15 ans)	1,5 million	[1,3 –1,7 million]
		230 000	[200 000–270 000]



Total : 34,00 millions [31,4 millions – 35,9millions]

Estimation des PVVIH selon UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012(23).

2. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE AU MAROC ET AU NIVEAU DE LA REGION DE FES-BOULMANE:

Au Maroc, la prévalence du VIH dans la population générale est à un niveau faible (0,15%) et stable depuis l'année 2000. Selon les dernières estimations du Programme National de Lutte contre le sida, du ministère de la Santé, en collaboration avec l'ONUSIDA, en utilisant le logiciel spectrum, le nombre de personnes vivant avec le VIH est de 29 000 (24).

Le nombre de cas de VIH et de sida cumulés depuis le début de l'épidémie en le 1^{er} Janvier 1986 jusqu'en juin 2012 a atteint 6826, dont 2508 cas de VIH et 3414 cas de SIDA maladie.

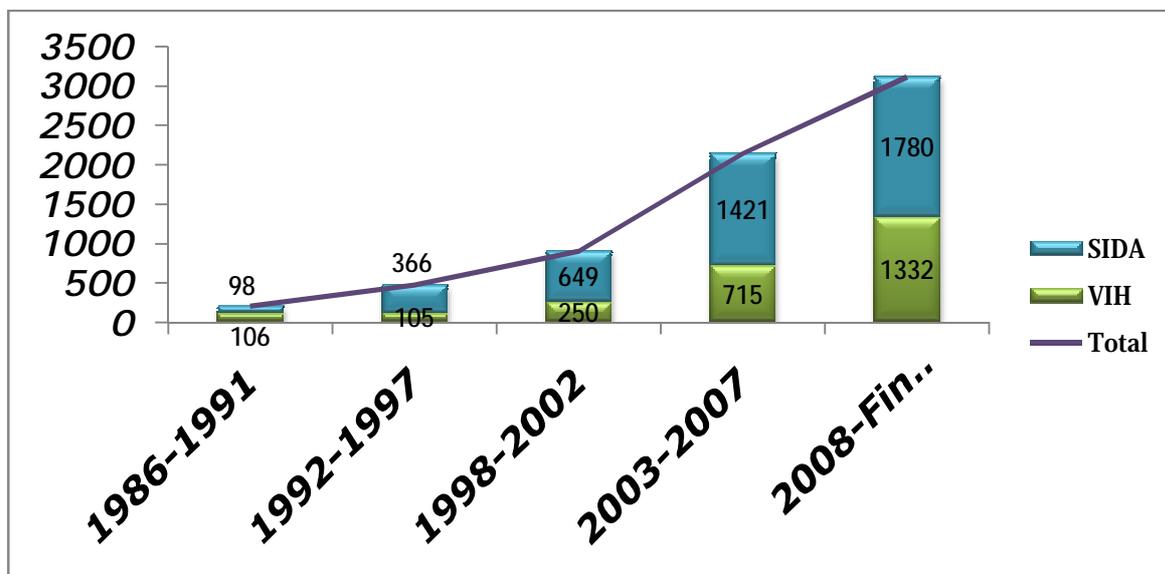


Figure 18: Situation épidémiologique et tendance de VIH SIDA au Maroc Période: 1er Janvier 1986-30 Juin 2012.

La région de Fès-Boulmane représente 2% de l'ensemble de PVVIH au Maroc et reste une zone de faible endémie à l'échelle nationale.

Les régions Souss-Massa-Draâ, Marrakech-Tensift-Al-Haouz et le Grand Casablanca concentrent à elles seules 58% des cas notifiés (24).

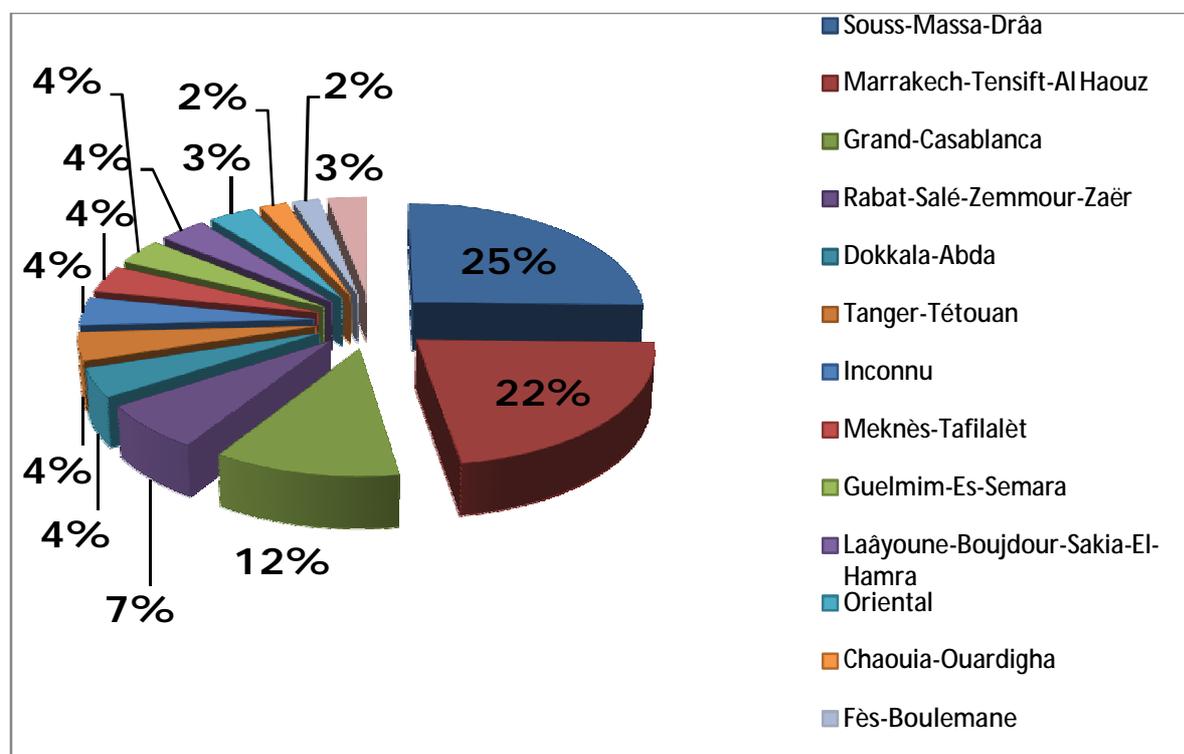


Figure 19 : répartition des cas selon les régions du Maroc.

3. Répartition des cas selon l'âge et sexe :

Dans notre série, plus de 85% de patients ont un âge situé entre 15 et 44 ans. Le même résultat a été rapporté dans le rapport de la DELM. Le même résultat a été rapporté dans la série française (25).

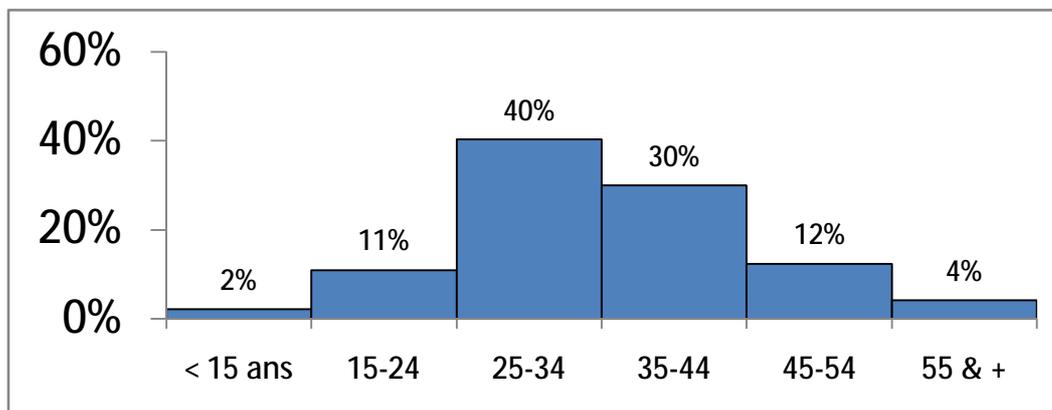


Figure 20: Distribution des cas notifiés au Maroc selon l'âge et le sexe (Période:2008-30 Juin 2012) (24).

Nous notons une légère prédominance masculine (55,12%). Ce résultat est en concordance avec les données nationales. Ainsi, selon le rapport de la DELM (direction d'épidémiologie et lutte contre les maladies infectieuses), il existe une féminisation progressive des cas de PVVIH (patients vivants avec le VIH), entre les tranches d'âges comprises entre 15 et 49 ans.

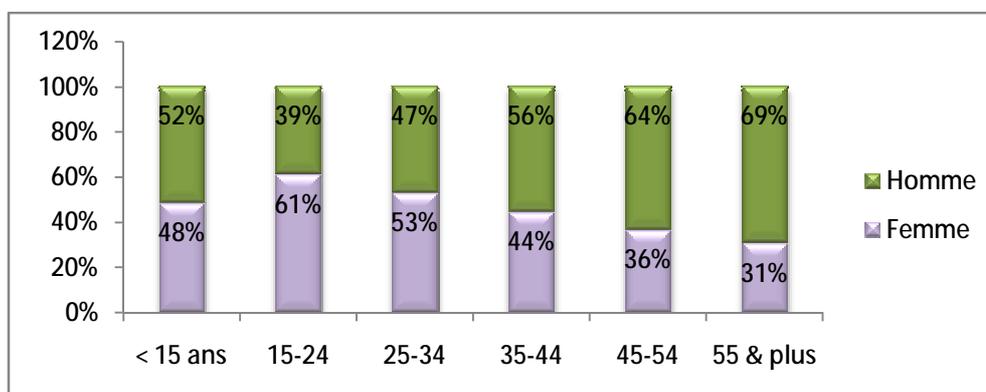


Figure 21: répartition de cas d'infection VIH-SIDA selon l'âge et le sexe.

- Les femmes représentent **61%** des 15-24 ans et **53%** des 25-34 ans.

Le nombre des femmes infectées par le VIH augmente au fil des années. En France, il représentait presque la moitié (43%) des nouveaux cas (19). Ce chiffre a reculé pour atteindre 32,21% des nouveaux cas(25). Aux pays subsahariens , il représente 58% des infections chez l'adulte (26).

Dans notre pays, le nombre des femmes infectées par le VIH est en augmentation. Il est passé de 32% en 1998 (27) à 48% en 2011 (24). Dans notre série les femmes représentent 45,78% des cas.

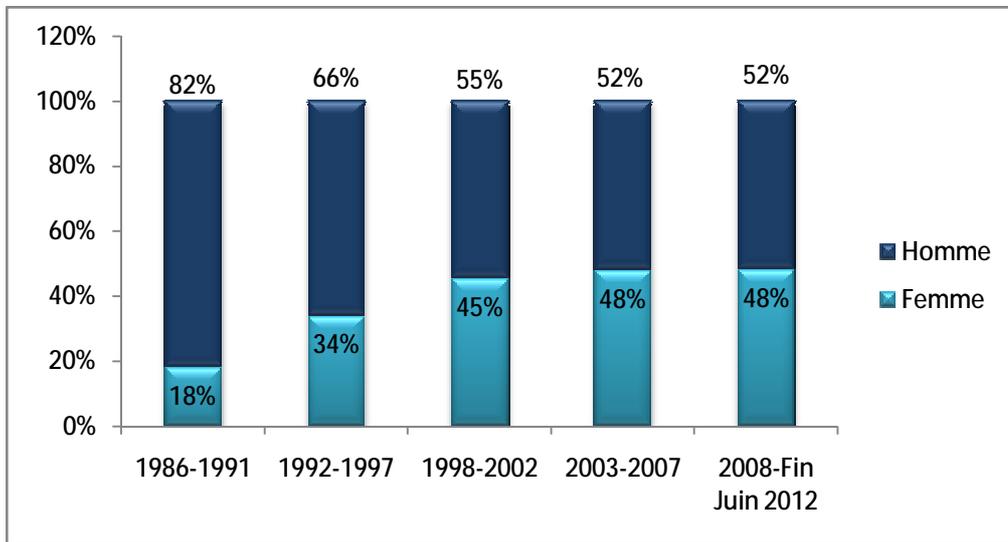


Figure 22 : féminisation des cas VIH-SIDA au Maroc

Entre 2008- Fin Juin 2012 les femmes représentent :

- 48% des cas VIH-SIDA
- 42% des cas de SIDA
- 56% des cas de VIH

4. Couverture sociale :

Dans notre étude la majorité de nos patients était dépourvue de couverture sociale (95,00%), c'est qui en accord avec une étude faite à Marrakech montrant que 92% des patients étaient sans couverture sociale (28).

En France, L'enquête VESPA ANRS EN12 a mis en évidence qu'à structure sociodémographique de population comparable le taux d'emploi des personnes infectées par le VIH était significativement plus faible qu'en population générale (barrière à l'accès ou retour à l'emploi, perte

D'emploi, discrimination) (29).

5. Le milieu de résidence de malades infectés par le VIH :

Les derniers chiffres publiés par le ministère de la santé ont montré que 79%, viennent du milieu urbain, dans notre étude le pourcentage de patients venant du milieu urbain était de 94,16%. Ce qui était proche des résultats trouvés dans l'étude faite à Marrakech(28).

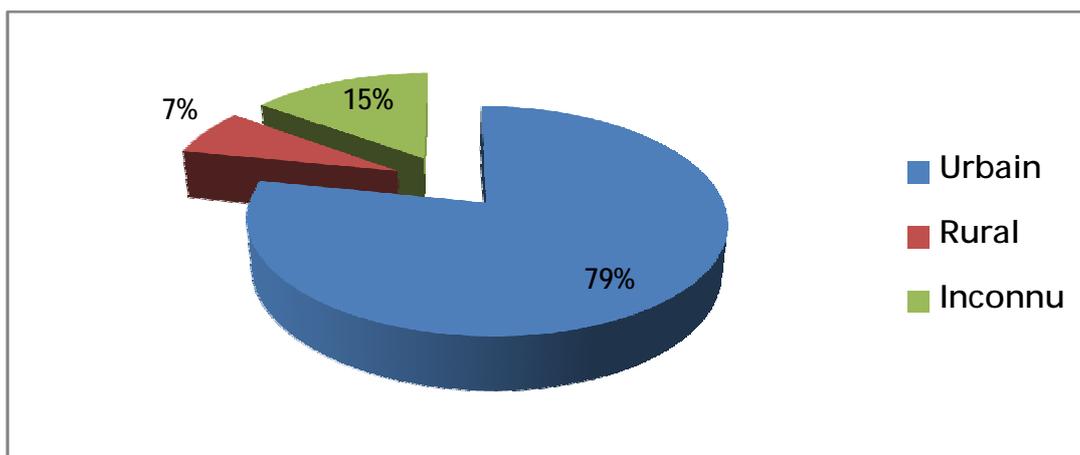


Figure 23 : Répartition des malades infectés par VIH-SIDA par milieu de résidence
2008-Fin Juin 2012.

6. Mode de transmission :

Plus des trois quarts des patients de notre série (91,66%) ont été contaminés lors de rapports hétérosexuels, mode de contamination prédominant dans les pays d'Afrique et dans notre pays (84%) (24).

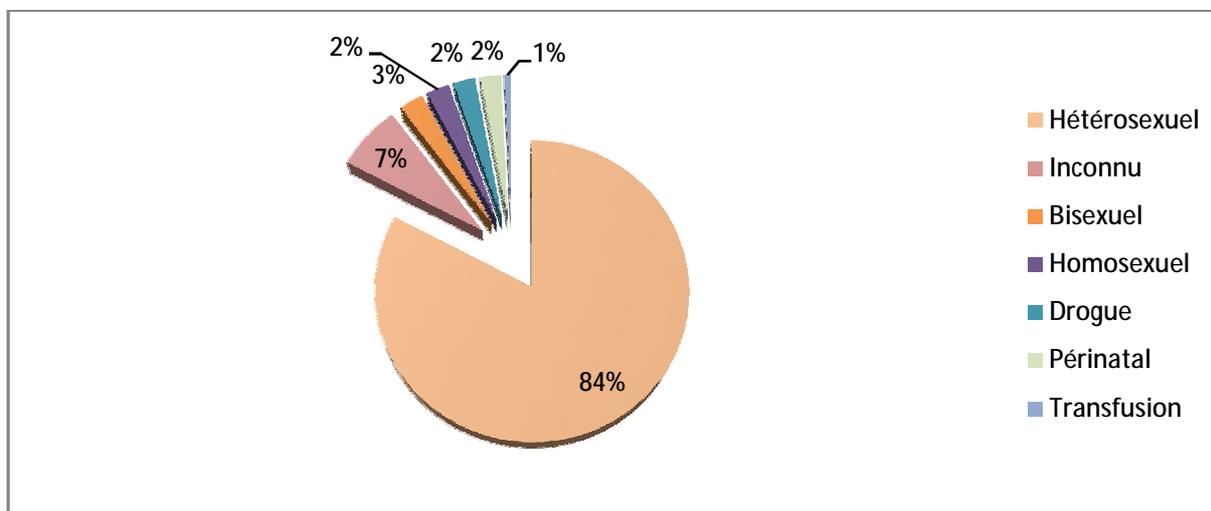


Figure 24 : Répartition par mode de transmission Période:2008- 30 Juin 2012.

Les rapports homosexuels (1,67%) viennent au second rang dans notre série. Ce mode de contamination reste fréquent dans d'autre région du pays notamment la région Marrakech-Tensift-AlHaouz et dans les pays d'Europe de l'ouest (27,3% des cas) (30).

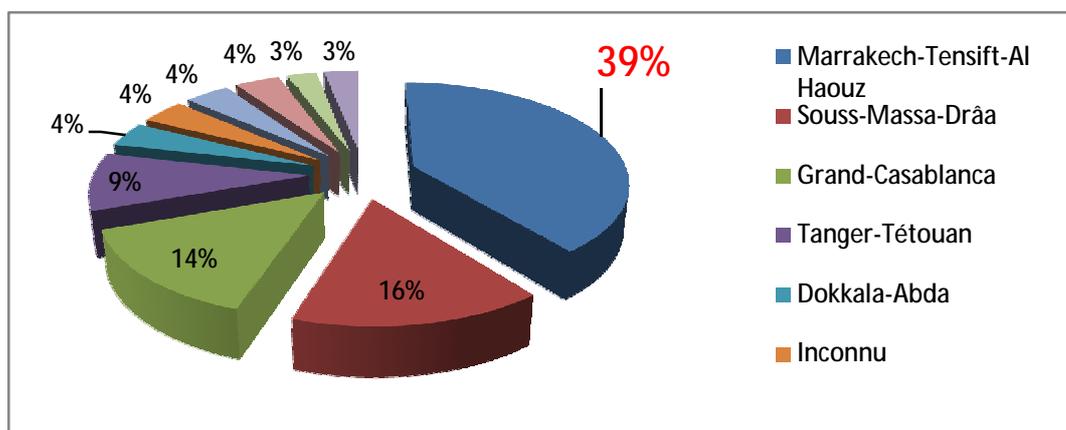


Figure 25 : répartition des cas de l'homosexualité chez les malades infectés par le VIH Période: 2008-30 Juin 2012.

La contamination par DIV (drogues intraveineux) représente 1,67% dans notre série et 4% dans l'ensemble des patients de notre pays(24).

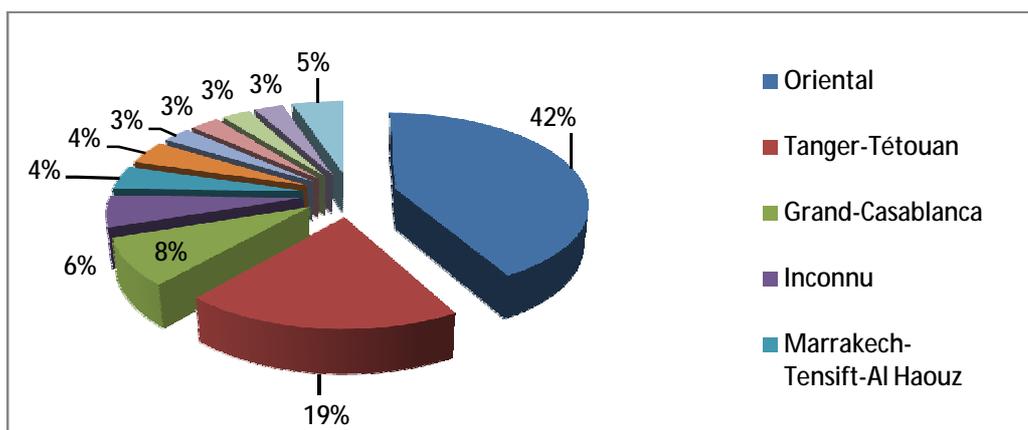


Figure 26 : répartition des cas des Usagers de drogue selon les régions

42% des usagers de drogue séropositifs provenant de la région de l'Oriental.

En France, Actuellement, le nombre de découvertes de séropositivité au VIH chez les toxicomanes est très faible (120 a 140 par an), ce qui ne correspond qu'à 2% de l'ensemble des découvertes (31).

Elle est pratiquement maîtrisée dans les pays industrialisée, augmenté en Amérique latine, en Asie (chine, inde), en Europe de l'Est (69,7%) et aussi au niveau de certains pays comme la Lybie et l'Iran (32).

7. Séjour à l'étranger :

Seuls 6 patients (6,66%) ont séjourné à l'étranger. Les 93,34% restants sont des cas autochtones.

8. Habitudes toxiques :

La prévalence du tabagisme est globalement plus élevée chez les patients infectés par le VIH (environ 50 %) (21,66% dans notre série) que dans la population générale (environ 25 %) et elle se poursuit à des âges plus avancés, augmentant

ainsi potentiellement le risque de complications liées à la consommation de tabac (33). Le tabagisme est impliqué dans de multiples pathologies parmi lesquelles les principales causes de morbidité et de mortalité chez les personnes infectées par le VIH (maladies cardio-vasculaires, cancers et pathologies respiratoires telles que les infections bactériennes et les maladies obstructives). Le tabagisme doit ainsi désormais être reconnu comme l'un des principaux facteurs de risque de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH. C'est un facteur de risque modifiable. Plusieurs études ont montré que la grande majorité des fumeurs infectés par le VIH nécessite une prise en charge médicale spécialisée pour cesser de fumer (34).

9. Répartition des cas selon les facteurs de risque :

Dans notre série 78,00% de nos patients avaient des rapports sexuels multiples non protégés, en deuxième lieu le dépistage après la découverte d'une séropositivité chez le conjoint a permis le diagnostic 18,00% des cas, ce qui concorde avec les résultats nationaux(24).

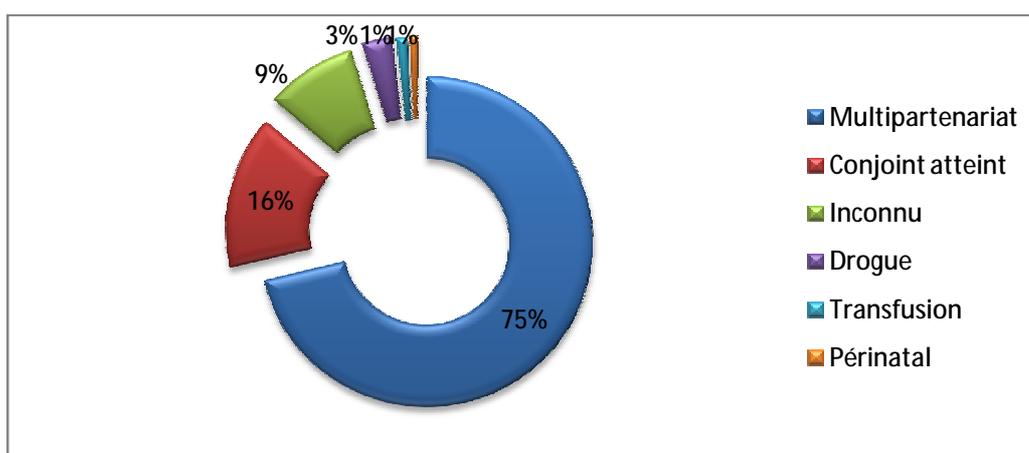


Figure 27 : Répartition des cas VIH-SIDA au Maroc selon les facteurs de risque (24).

II. Clinique :

1. CLASSIFICATION DES PATIENTS :

50,6% de nos patient sont classées au stade C (SIDA maladie) ET 6,9% au stade B au moment du diagnostique. Ainsi, dans notre pays entre 1986 et jusqu' au juin 2012, 6824 cas ont été notifiés dont 63,21% au stade sida-maladie (dans notre série 50,60%), et 2508 porteurs asymptomatiques du VIH. Ce qui montre que 80% des personnes vivant avec le VIH ne connaissent pas leur statut sérologique (24).

2. Circonstance de découverte :

Différentes circonstances de découverte de l'infection à VIH sont retrouvées dans notre série. Par ordre décroissant nous retrouvons les manifestations respiratoires, digestives et neurologiques (35).

Les atteintes respiratoires constituent l'une des principales complications de l'infection par le VIH, inaugurales dans 23,75% dans notre série. Elles surviennent chez 80% des malades atteints de sida maladie (37,38).

Le tube digestif est également souvent atteint. Les candidoses digestives viennent en tête des pathologies diagnostiquées. Elles étaient inaugurales de l'infection à VIH dans 20,00% des cas de notre série. Leur prédominance a été signalée dans d'autre pays africains comme le Gabon (37%), (39) et le Burundi (43%) (40). La candidose œsophagienne est classante au stade C.

La diarrhée chronique est également l'un des symptômes fréquents au cours du SIDA (40-90%). Elle survient à tout moment de l'évolution et peut être inaugurale (15% dans notre série).

L'atteinte du système nerveux, qu'elle soit centrale ou périphérique, est également fréquente et survient chez 40 à 70% des patients au cours de la maladie. Elle est inaugurale dans 10% des cas (2,50% dans notre série) (41).

Les symptômes généraux sont dominés par l'amaigrissement et la fièvre. L'amaigrissement est retrouvé dans 55,54% des cas dans notre série concordant avec les données retrouvés par MARLINK R.G et al. (50% des cas) (36).

Plus rarement, La maladie de kaposi est inaugurale dans 4,16% des cas dans notre série. Elle survient dans moins de 20% des cas (41, 42). Elle était inaugurale de l'infection à VIH dans 0,7% des cas selon Zannou D. M. (35).

Nous avons rapporté un cas particulier d'insuffisance rénale rapidement progressive révélatrice du SIDA maladie. La prévalence de la néphropathie associée au VIH (HIV-associated nephropathy ou HIVAN) a diminué depuis l'utilisation des HAART (highly active antiretroviral therapy), dans une cohorte newyorkaise de 1239 patients infectés par le VIH et pour la plupart d'ethnie afro-hispanique.(43) Le risque d'insuffisance rénale terminale aux Etats-Unis est six fois supérieure dans la population infectée par le VIH que dans la population non atteinte par le VIH.(44) Dans la cohorte européenne EUROSIDA la prévalence d'IRC est de 4% avec comme facteurs de risque l'âge, le sexe féminin, l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, un taux bas de CD4 et l'exposition à l'indinavir, à l'atazanavir et au ténofovir.(45)

Le don de sang peut être l'occasion de la découverte d'une séropositivité VIH, retrouvée 4,16% dans notre série. Depuis février 1988, le screening du sang est systématique au centre de transfusion.

La réalisation d'une sérologie VIH est également systématiquement proposée au ou aux partenaires d'un patient chez qui on vient de découvrir la séropositivité (10,10% dans notre série).

3. Primo-infection :

Deux à six semaines après la contamination, plus de la moitié des sujets nouvellement infectés vont présenter des manifestations cliniques, apparentées à celles d'un syndrome pseudo-grippal ou celles d'une mononucléose infectieuse.

La primo-infection correspond à une période de réplication virale intense et à une dissémination du virus dans diverses cellules cibles.

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques. La fièvre est retrouvée dans 90% des cas, les autres symptômes les plus courants sont : céphalées, asthénie, myalgies.... Dans la moitié des cas, une éruption cutanée de type maculopapuleux apparaît, quelques jours après le début de la fièvre et dure approximativement 10 jours. La pharyngite est très fréquente, réalisant une angine érythémateuse ou Pseudomembraneuse. On peut également retrouver des ulcérations buccales ou génitales mais qui ne sont décrites qu'au décours des contaminations sexuelles (46).

Ainsi, un tableau clinique associant : syndrome pseudo grippal, éruptions cutanées et ulcérations cutanéomuqueuses est évocateur d'une primo-infection par le VIH.

Des adénopathies apparaissent dès la deuxième semaine et peuvent persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Les manifestations digestives sont, quant à elles, beaucoup moins fréquentes, mais plus spécifiques. Il s'agit de diarrhées associées à des douleurs abdominales.

Les principales anomalies biologiques rencontrées sont tout d'abord hématologiques : la thrombopénie est parmi les premières anomalies biologiques à avoir été observées au cours de l'infection à VIH. En effet, dès 1982, des cas de thrombopénies sévères (< 20 giga/l) étaient rapportés chez des sujets homosexuels américains par Morris et al. (47). Elles peuvent survenir à tous les stades de l'infection, et même conduire au diagnostic de la séropositivité chez certains sujets

asymptomatiques (1 cas dans notre série). Elles sont le plus souvent bien tolérées sur le plan clinique puis une lymphopénie (diminution des lymphocytes CD4 et CD8).

A partir de la deuxième semaine d'évolution, un syndrome mononucléosique apparaît progressivement avec hyperlymphocytose. L'augmentation des lymphocytes porte sur les lymphocytes CD8, alors que la déplétion en lymphocytes CD4 reste majeure.

Les autres signes biologiques retrouvés sont une hépatite aigue cytolitique en général asymptomatique (46).

Dans notre série 6 patients (5,00%), ont consulté à ce stade de primo-infection 4 patients était asymptomatiques alors que deux malade avaient une polyadénopathie. Dans la série de Marrakech, aucun patient n'a été diagnostiqué à ce stade précoce de la maladie (28).

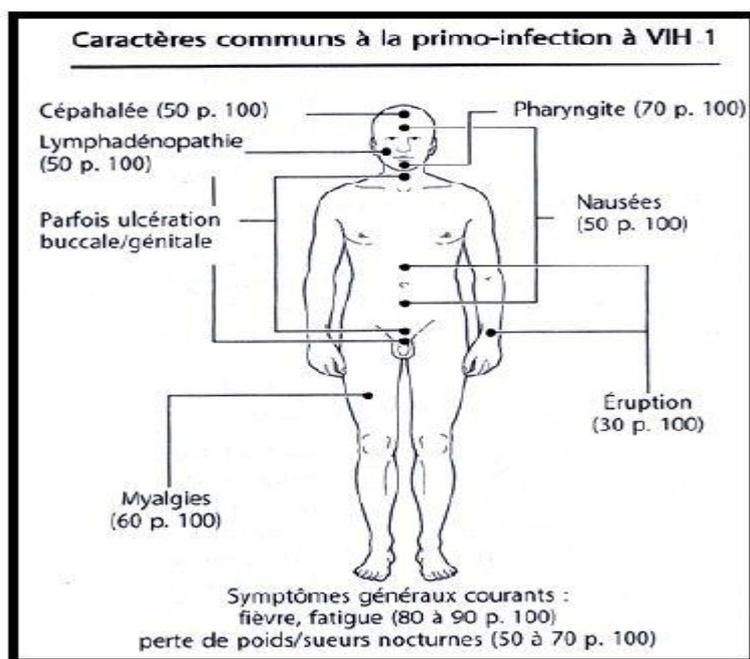


Figure 28 : les caractères de la primo-infection à VIH.

4. Phase asymptomatique :

Après la phase de la primo-infection, les manifestations cliniques disparaissent et rien ne peut différencier entre un individu sain et un individu infecté hormis des analyses sérologiques spécifiques (48). Dans notre série 18 malades (15%) étaient asymptomatique au moment de la découverte de leur séropositivité.

Selon le ministère de la santé parmi les 6824 des cas notifiés 2508 sont de porteurs asymptomatiques(24).

5. Prise en charge de l'infection à VIH/SIDA :

5.1 INFECTIONS OPPORTUNISTES :

5.1.1 Infection fongiques :

5.1.1.1 candidose

La candidose orale a été retrouvée dans 8,33% des cas dans notre série. La manifestation la plus caractéristique est le muguet buccal. Il réalise une candidose pseudomembraneuse sous forme de plaques blanchâtres plus ou moins confluentes sur un fond érythémateux, envahissant le palais, les amygdales et les muqueuses buccales. Plus rarement, il peut s'agir d'une forme hypertrophique. Cette localisation est considérée comme infection mineur, rencontrée au cours du stade B.

La candidose œsophagienne retrouvée dans 6% des cas dans notre série, est la principale infection opportuniste digestive au cours de l'infection à VIH, classant au stade SIDA maladie. Elle atteint environ 15 à 30% des patients à un moment quelconque de leur évolution (49). Elle était révélatrice de l'infection à VIH dans 4,00% des cas de notre série contre 10% selon Podzamczar D. (50).

La symptomatologie n'est pas spécifique. Elle est dominée par la dysphagie, l'odynophagie, les douleurs rétrosternales, les nausées, les vomissements et une perte de poids. L'association de cette symptomatologie à une candidose

oropharyngée est suffisante pour porter un diagnostic présomptif et entamer un traitement d'épreuve. Cependant, dans environ 20% des cas selon Antinori.A (51), l'œsophagite candidosique ne s'accompagne pas d'atteinte buccale, et une fibroscopie œsophagienne est alors nécessaire pour confirmer le diagnostic.

La fibroscopie préconisée en cas d'échec de traitement d'épreuve montre une lésion élémentaire typique représentée par une plaque blanchâtre adhérent à une muqueuse souvent érythémateuse et œdématiée, parfois ulcérée. Les plaques, de taille variables, peuvent être isolées ou confluentes. Dans les cas évolués, elles peuvent obstruer complètement la lumière œsophagienne.

La certitude diagnostic nécessite un examen histologique. Le frottis de la muqueuse obtenu par brossage permet la mise en évidence de levures et de filaments mycéliens. Les biopsies en zone pathologique montrent le caractère invasif du mycélium. La culture sur milieu de sabouraud permet le diagnostic de l'espèce en cause et la réalisation d'un antifongogramme nécessaire en cas d'échec au traitement (53).

La candidose vaginale récidivante semble être plus fréquente chez les femmes infectées par le VIH que chez les non infectées (52).

Au plan thérapeutique, les premiers épisodes de candidose oro-pharyngée sont traités par antifongiques topiques : Nystatine (Mycostatine suspension), Micronazole (Daktarin gel buccal), Amphotéricine B (Fungizone suspension). Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on peut recourir au Fluconazole (Diflucan) 100 mg/j en 1 prise, ou l'Itraconazole en solution (Sporanox) 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours) (53). Le Kétoconazole (Nizoral) est moins efficace et moins bien toléré.

La candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le Fluconazole per os à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j,

éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'Itraconazole (200 mg/j en gélules ou solution), l'Amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention (54).

Le traitement de la candidose vaginale est local par ovules gynécologiques d'imidazolés (Miconazole, Nystatine, Econazole...) avec recours en cas de récurrences multiples au Fluconazole per os en une prise hebdomadaire.

La prophylaxie n'est pas recommandée en raison de l'efficacité du traitement de l'infection aiguë, du risque de développement d'une résistance et de la faible mortalité associée aux candidoses. Néanmoins, elle peut être discutée en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. Le Fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence. L'alternative est l'Itraconazole en solution (200 mg/j) à jeun(29).

La prévention la plus efficace des rechutes est la reconstitution immunitaire induite par le traitement antirétroviral.

5.1.1.2 Cryptococcose :

La cryptococcose est une infection ubiquitaire systémique due à une levure encapsulée, *Cryptococcus néoformans*, cosmopolite (100).

Ce champignon est le plus souvent responsable de méningo-encéphalite ou d'infection disséminée systémique avec atteinte méningée.

La cryptococcose reste encore la quatrième infection opportuniste du système nerveux et sa fréquence est aux alentours de 4% dans les études autopsiques en raison des échappements thérapeutiques (101). Elle révèle l'infection à VIH dans 1/3 des cas.

La prévalence varie selon les pays : 6 à 10% en Europe et aux Etats-Unis, 15% en Thaïlande, 30% en Afrique centrale (102) et seulement 1,12% dans notre série.

Les atteintes peuvent être méningées, plus rarement cérébrales et exceptionnellement médullaires, sous la forme d'abcès qui peuvent être parfois multiples. Les manifestations neurologiques sont initialement peu spécifiques, leur expression s'étend de la méningite fulminante à la simple fièvre au long cours. Les céphalées et la fièvre modérée sont les symptômes les plus constants (70% des cas). Troubles de l'idéation, crises comitiales, obnubilation voire coma, paralysie d'un nerf crânien et déficit moteur peuvent apparaître dans 20 à 50% des cas (103).

L'introduction des trithérapies HAART a diminué l'incidence de la cryptococcose car cette infection survient en général quand le nombre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 100 cellules/mm³ (100). Le taux moyen de CD4 dans notre série était de 64,55 cellules/mm³.

Le diagnostic de cryptococcose doit donc être systématiquement évoqué devant des symptômes neurologiques fébriles tant que le nombre des lymphocytes CD4 est inférieur à 100 cellules/mm³.

Le syndrome méningé est présent dans moins de 40% des cas. Une dissémination extraméningée associée est fréquemment (50 à 70% des cas) : pulmonaire, tractus génito-urinaire, moelle et sang.

Le LCR est habituellement hypertendu, typiquement clair, avec une discrète élévation de la protéinorachie, une cellularité modérée composée principalement de lymphocytes, et une hypoglycorachie. Cependant, le LCR peut aussi être normal (comme dans notre cas) et c'est en général un signe de gravité et de mauvais pronostic neurologique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la levure en premier lieu sur l'examen direct après coloration à l'encre de chine, ainsi que sur culture qui se positive en 3 à 7 semaines. L'antigène polysaccharidique est présent dans plus de 95% des cas et permet un diagnostic précoce sur le sérum, le LCR et les urines (104).

Devant des symptômes neurologiques, La TDM cérébrale peut être demandée. Elle peut objectiver des signes de méningite ou être tout à fait normale. Elle a l'intérêt d'éliminer d'autre étiologie : toxoplasmose cérébrale, lymphome cérébral, encéphalite à VIH.

L'approche thérapeutique de référence, repose sur l'Amphotéricine B par voie IV à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j, si possible associée à la Flucytosine en perfusion IV à la posologie de 100 mg/kg/j pendant 15 jours avec surveillance hématologique et rénale. Ce traitement est ensuite relayé par Fluconazole (400 mg/j) jusqu'à la négativation de la culture du LCR, et pendant un minimum de 8 semaines. La mortalité à la phase aigue associée à cette approche est inférieure à 10% avec une réponse mycologique approximativement de 70% (105).

Un traitement d'attaque par le Fluconazole (400 mg/j), semble aussi efficace. L'association avec la Flucytosine s'est avérée d'une efficacité supérieure (106).

S'il existe des troubles de conscience avec hyperpression du LCR, il est recommandé d'effectuer des PL évacuatrices éventuellement répétées, voire une dérivation (107).

Le traitement d'entretien par le Fluconazole (200 mg/j), est d'une efficacité supérieure à l'Itraconazole (108). Ce dernier est prescrit exceptionnellement dans les situations de moindre sensibilité ou d'intolérance au Fluconazole.

En cas de résistance aux azolés, l'Amphotéricine B est utilisé, par voie IV, à la posologie de 1 mg/kg une à trois fois par semaine. En l'absence de restauration immunitaire, l'arrêt du traitement d'entretien se solde par un taux de rechute d'au moins 50% dans les 6 à 12 mois. Il n'est possible que lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200 cellules/mm³ depuis plus de 6 mois sous trithérapie (109).

5.1.2 Infections bactériennes :

5.1.2.1 Tuberculose :

L'infection à VIH constitue un important facteur de risque de tuberculose. Un demi-million de cas de tuberculose sont chaque année attribuables à l'infection à VIH et 13% des décès au cours de l'infection à VIH sont directement imputés à la tuberculose (55,56) (26,66% dans notre série). Par ailleurs, l'infection à VIH a un effet indirect sur l'incidence de la tuberculose en augmentant le taux de transmission de *Mycobacterium tuberculosis*.

C'est l'infection opportuniste la plus fréquente en Afrique, survenant chez 30 à 50% des patients infectés par le VIH (57). Elle est responsable de décès liés aux sida dans un tiers des cas (58,59). Dans notre série, 23,33% des patients avaient présentés une tuberculose maladie. Les études ont montrées que l'infection à VIH augmente la susceptibilité d'être infecté par le MT et raccourcie la latence entre la primo-infection et la tuberculose active. Le risque de développer une tuberculose évolutive est 10 fois plus important chez les personnes séropositives (60). En outre, une tuberculose active peut renforcer la réplication du VIH et accélérer l'évolution naturelle de l'infection à VIH (61).

Dans les pays en développement, la moitié des personnes infectées par le VIH développeront une maladie tuberculeuse. Dans certains pays, plus des trois quarts des patients tuberculeux sont séropositifs pour le VIH (59).

La tuberculose est de fréquence accrue quel que soit le niveau du déficit immunitaire mais son expression clinique est influencée par le statut immunitaire. Lorsqu'il existe une déplétion sévère en lymphocytes CD4, les manifestations cliniques de la tuberculose sont protéiformes et peu caractéristiques. Le risque de réactivation d'une infection latente est estimé à 2 à 10% par an chez les personnes infectées par le VIH en comparaison à un risque de 10% pour une personne

immunocompétente au cours de sa vie (62). Outre ce mécanisme de réactivation, le risque d'acquisition d'une nouvelle infection est important.

5.1.2.2 Diagnostic :

Bien que la tuberculose puisse survenir à n'importe quel stade de l'infection, elle est rencontrée dans sa forme pulmonaire le plus souvent lorsque l'immunodépression est modérée (entre 200 et 400 lymphocytes CD4/mm³) et dans sa forme extra pulmonaire a un stade plus avancé.

Par rapport aux patients non infectés par le VIH, le diagnostic est plus difficile du fait de la négativité fréquente de l'intradermoréaction, de la moindre fréquence des images cavitaires et des infiltrats apicaux évocateurs ainsi que des bacilloscopies positives et de la plus grande fréquence de localisations extra pulmonaires souvent atypiques.

Les tuberculoses peuvent se manifester sous forme aigue septicémique ou sous forme de pneumopathies aigues, parfois sans anomalie radiologique

a) Tuberculose pulmonaire

- Le diagnostic positif passe par la mise en évidence du bacille de Koch dans les crachats, le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou de tubage gastrique.

b) Tuberculoses extra-pulmonaires

- Par prélèvements multiples, biopsies, hémocultures, LCR, urines qui doivent être mis en culture.
- L'examen direct et la culture sur milieu de Löwenstein-Jensen permettent l'isolement et l'identification du germe après 4 à 6 semaines.
- L'IDR à la tuberculine (10 UI) a un apport relatif dans le diagnostic ; car négative chez 30 à 75% des patients tuberculeux infectés par le VIH.
- Tests immunologiques (Elispot-Test, Quantiféron) :

- détectent l'interféron gamma synthétisé par les lymphocytes spécifiques de *M. tuberculosis* ; permettent ainsi la mise en évidence d'une réponse immunitaire contre *M. tuberculosis* ;
- intérêt pour le diagnostic des tuberculoses latentes ; mais apport limité chez les patients sévèrement immunodéprimés (CD4 < 200/mm³) ;

5.1.2.3 Traitement curatif

La survenue d'une tuberculose, quelque soit sa localisation, est une indication aux ARV qui doivent idéalement être débutés précocement soit 15 jours après le début des antituberculeux lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 50/mm³ et au plus tard à la fin de la période de quadrithérapie antituberculeuse dans les autres cas.

La restauration immunitaire induite par les antirétroviraux peut entraîner un syndrome de restauration immunitaire paradoxale (IRIS) dont l'évolution est généralement favorable. Les IRIS sont caractérisées par une réaction inflammatoire clinique (fièvre, apparition ou évolution inflammatoire bruyante d'adénopathies souvent diffuses, majoration des symptômes et signes cliniques ayant conduit au diagnostic de tuberculose) et biologique (élévation de la vitesse de sédimentation, de la CRP, altération de la NFS) contemporaine (de quelques jours à quelques mois) de la mise en route du traitement ARV. Le diagnostic est en règle présomptif après avoir raisonnablement écarté une infection intercurrente, une inefficacité du traitement anti-tuberculeux due à une souche résistante ou des interactions médicamenteuses. Son incidence (10 à 60 % des cas) est liée à la sévérité du déficit immunitaire au moment de l'initiation des ARV. Son évolution est le plus souvent favorable justifiant, en cas de manifestations sévères, une courte corticothérapie en maintenant les traitements antituberculeux et antirétroviraux. Les formes

neurologiques centrales peuvent engager le pronostic vital. Chez les patients débutant un TAR alors qu'ils reçoivent un traitement antituberculeux, l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) à privilégier est l'efavirenz (EFV).

5.1.2.4 Traitement antituberculeux :

▼ Bacilles tuberculeux sensibles :

- En cas de tuberculose-maladie, le traitement comporte deux mois de quadrithérapie ou de trithérapie incluant l'isoniazide (3 à 5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j) (ou rifabutine en cas de coprescription d'IP), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et l'éthambutol (15 mg/kg/j).

Après le résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance, le traitement sera poursuivi au-delà du 2^{ème} mois par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription d'un IP) et isoniazide. Il est important d'associer la prise de vitamine B6 (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène sous isoniazide, surtout en cas de dénutrition. Le traitement dure 6 mois mais en présence de caverne et chez les patients encore bacillifères à 2 mois de traitement, la durée sera au minimum 9 mois. Une durée de traitement d'au moins 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, ostéoarticulaires ou neuro-méningées (29).

▼ Bacilles tuberculeux résistants :

Le traitement dépend du résultat de test de résistance :

- La monorésistance à l'INH est la plus fréquente et justifie l'adjonction d'éthambutol en première intention ;
- La monorésistance à la rifampicine nécessite d'associer isoniazide, éthambutol et pyrazinamide pour une durée de 18 mois, quelle que soit la forme clinique.

- Dans le cas des tuberculoses multirésistantes («MDR» ou des tuberculoses extensivement résistante («XDR» : Le choix des traitements (aminosides, nouvelles fluoroquinolones, éthionamide, linézolide...) doit être décidé en milieu spécialisé (29, 62,63).

Dans les pays du nord, l'efficacité des schémas thérapeutiques est habituellement bonne, similaire à celle observée chez les patients non infectés par le VIH (88% de succès dans notre série). (64). En revanche dans les pays du sud, la mortalité rapportée pendant la durée du traitement antituberculeux chez les patients Co-infectés atteint souvent 30%. La moitié de ces décès surviennent dans les premières semaines (65).

▼ Prophylaxie primaire :

Les schémas classiques de chimioprophylaxie par l'isoniazide ont été validés par des essais contrôlés chez des patients infectés par le VIH en Haïti, Ouganda, Zambie, Kenya et aux États-Unis. La réduction du risque de développer une tuberculose-maladie (de l'ordre de 40% à court et moyen terme) est observée sur l'ensemble des patients recrutés dans toutes les études sauf celle conduite au Kenya (62-66). D'autres essais de prophylaxie courte (2 à 3 mois) par deux ou trois antituberculeux (isoniazide + rifampicine ; rifampicine + pyrazinamide; isoniazide + rifampicine + pyrazinamide) montrent une efficacité similaire à celle de la monochimioprophylaxie durant six à 12 mois par isoniazide, mais une toxicité surtout hépatique plus élevée (67-68).

▼ Prévention de l'exposition :

Les mesures de prévention de la transmission aérienne ont fait la preuve de leur efficacité lorsqu'elles s'intègrent dans une politique globale de diagnostic, de traitement précoce et de mesures assurant un suivi contrôlé du traitement

antituberculeux. La vaccination par le BCG est contre-indiquée chez les patients infectés par le VIH à cause du risque important de bécégite (62,66).

Au Maroc, le programme national de lutte contre le SIDA dans sa nouvelle révision de la stratégie de diagnostic et prise en charge des PVVIH, prévoit la prescription d'une prophylaxie par l'Isoniazide chez :

- Chez tout patient adulte infecté par le VIH après avoir éliminé une infection active à la TB et un dysfonctionnement hépatique pouvant contre indiquer l'isoniazide

Cette prophylaxie sera la même que l'IDR à la tuberculine soit positive ou négative :

- La femme séropositive enceinte ou pas.
- PVVIH soit sous ARV ou pas.
- PVVIH ait un antécédent de traitement antibacillaire ou pas (69).

▼ Remarque :

- La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, réduit la biodisponibilité de tous les inhibiteurs de protéase et de tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse disponibles. La rifabutine est moins inductrice enzymatique du cytochrome p450 que la rifampicine, alors que son efficacité dans la multithérapie antituberculeuse est comparable à celle de la rifampicine.
- Une réaction paradoxale au traitement antirétroviral, l'immuno reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), peut survenir entre deux semaines à deux mois chez un patient ayant débuté au préalable un traitement antituberculeux. Les formes sévères nécessitent une courte corticothérapie (20 à 60 mg/j avec décroissance selon l'évolution clinique).

5.1.3 Infections parasitaires :

5.1.3.1 Pneumocystose :

Due au *Pneumocystis jiroveci*, micro-organisme initialement assimilé aux protozoaires, est désormais considéré plus proche des levures sur des arguments phylogénétiques. La pneumocystose a été la pathologie la plus fréquemment rencontrée aux États-Unis et en Europe (jusqu'à 50% des formes initiales du sida). L'utilisation de la prévention primaire et des traitements antirétroviraux a permis une diminution de sa fréquence aux alentours de 20% (70).

Dans notre série la pneumocystose était notée chez six patients.

La symptomatologie initiale est discrète, marquée par l'apparition puis la majoration progressive d'une toux sèche ou peu productive, d'un décalage thermique et d'une dyspnée. L'auscultation et la gazométrie de repos sont encore normales (71). A un stade plus évolué, des râles crépitants peuvent apparaître.

La radiographie pulmonaire montre des opacités interstitielles, alvéolaires bilatérales à prédominance hilaires, parfois associées à des pseudokystes ou à un pneumothorax.

Au stade ultime d'insuffisance respiratoire aigue, les opacités réticulonodulaires diffuses font place à un aspect de « verre dépoli » ou « poumon blanc ».

La pneumocystose peut même se révéler que par une fièvre isolée avec une radiographie pulmonaire normale, dans 5 à 15% des cas selon les études. Ainsi, un cliché pulmonaire normal ne permet pas d'éliminer le diagnostic de pneumocystose.

Les gaz du sang montrent une hypoxie/hypocapnie alors que les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence une baisse de la diffusion du CO (71). L'élévation des lactico-déshydrogénases est souvent observée mais non spécifique.

Le diagnostic de certitude nécessite la mise en évidence de *P. jiroveci* par les colorations appropriées de prélèvements respiratoires : Gomori-Crocott, Giemsa, bleu de toluidine, immunofluorescence spécifique (72).

Les prélèvements sont obtenus par lavage bronchoalvéolaire (LBA) qui demeure la méthode de référence dont la sensibilité est proche de 100%. Il permet la détection d'autres infections. En cas d'insuffisance respiratoire aigue, le LBA peut être réalisé sous oxygénothérapie voire sous ventilation assistée. L'expectoration induite peut mettre en évidence le *P. jiroveci* dans 50 à 90% des cas.

Le diagnostic différentiel, en dehors des pneumopathies bactériennes classiques, concerne la tuberculose surtout dans notre contexte, mais aussi les infections à *M. atypiques*, CMV, toxoplasme, cryptocoque.

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim®), triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160 mg/800 mg/j) pendant 3 semaines. L'adjonction rapide d'une corticothérapie (au plus tard 72 h après l'initiation du traitement antipneumocystis) est recommandée lorsque existe une hypoxémie inférieure à 70 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose active associée : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (le schéma usuel d'administration de prednisone orale est : 60 à 80 mg/j en 2 prises de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10 et 20 mg/j de J11 à J14, même si des schémas plus courts sont envisageables). Si la voie IV est nécessaire, on recourt à la méthylprednisolone à une posologie initiale de 75 % de la posologie orale. Chez les patients très immunodéprimés, il convient d'avoir formellement éliminé une infection concomitante à CMV ou à mycobactéries avant de proposer une corticothérapie qui pourrait sinon s'avérer délétère.

En cas de contre-indication ou d'intolérance (réaction allergique vers J10) au cotrimoxazole, les alternatives principales sont l'atovaquone (Wellvone®, 750 mg x 2/j en suspension buvable) dans les formes modérées et la pentamidine IV (Pentacarinat®, 3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique) dans les formes sévères. Les aérosols quotidiens de pentamidine

(300 mg) constituent une alternative au cotrimoxazole dans les formes modérées mais leur efficacité est moindre et les rechutes sont plus fréquentes.

Certains IP/r (en particulier lopinavir, atazanavir, darunavir et tipranavir) et l'efavirenz diminuent de plus de 50 % les concentrations d'atovaquone avec un risque probable de diminution d'activité de la molécule ; le strict respect d'une prise du médicament au cours d'un repas riche en graisses est d'autant plus important dans cette situation (29).

En l'absence de traitement, l'évolution est constamment mortelle par insuffisance respiratoire (73).

Sous traitement, une guérison est obtenue dans 65-80% des cas (74). Certains patients peuvent garder des séquelles radiologiques et fonctionnelles en rapport avec une évolution fibrosante.

Le traitement prophylactique, aussi bien primaire que secondaire, repose sur le Cotrimoxazole car outre son excellente efficacité, il présente l'avantage de prévenir d'autre infection telle que la toxoplasmose ou les infections bactériennes des voies aériennes (75).

En cas d'intolérance ou d'effets secondaires graves, il est possible soit de baisser la posologie du Cotrimoxazole, soit d'utiliser la Dapsone, l'Atovaquone ou encore la Pentamidine en aérosol. Cependant cette dernière se révèle moins efficace que le Cotrimoxazole dans la prévention des rechutes de pneumocystose (76).

En cas d'allergie moins grave, certains préconisent une désensibilisation par réintroduction du Cotrimoxazole à doses progressivement croissante (77, 78). Seule l'association Dapsone/Pyriméthamine et le Cotrimoxazole assurent une prévention couplée de la toxoplasmose et la pneumocystose (75, 79, 80).

Il est recommandé de débiter une prophylaxie primaire dès que le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200 cellules/mm³, ou inférieur à 15% des lymphocytes totaux. Elle est encore justifiée dans un contexte de chimiothérapie ou de corticothérapie prolongée quel que soit le niveau de lymphocyte CD4 (75). Cette prophylaxie pourra être interrompue quand le taux de lymphocytes CD4 sera supérieur à 200 cellules/mm³ pendant plus de trois mois, grâce à la reconstitution immunitaire sous trithérapie antirétrovirale (81, 82).

Notre attitude est conforme aux données de la littérature : le Cotrimoxazole est utilisé en prophylaxie primaire dans tous les cas de SIDA maladie.

5.1.3.2 Toxoplasmose :

Parasitose due à *Toxoplasma gondii*, la toxoplasmose est une infection ubiquitaire largement répandue dans la population. Au cours de l'infection par le VIH, la toxoplasmose cérébrale est l'une des principales causes d'atteinte du système nerveux central (SNC) (83, 84). La réactivation endogène des kystes présents dans l'organisme est engendrée par l'effondrement immunitaire. Elle survient en règle chez des patients ayant moins de 100 lymphocytes CD4/mm³, présentant une sérologie toxoplasmique positive et ne recevant pas de prophylaxie spécifique. La TC reste encore un mode de révélation fréquent de l'infection à VIH (2,50% des cas dans notre série).

La toxoplasmose cérébrale est directement corrélée à la prévalence de l'infection dans la population générale. Ainsi, en France 27% des patients infectés par le VIH développent cette infection, 5% aux Etats-Unis et 5,00% dans notre série.

La symptomatologie clinique est variable, de début habituellement progressif, associe une fièvre dans 50% des cas (50% des cas dans notre série), céphalée tenace dans 45 à 50% des cas (16,67% des cas dans notre série) et un syndrome neurologique déficitaire dans 40 à 80% des cas (16,67% des cas dans notre série). Parfois des convulsions dans 15 à 40% des cas (0% des cas dans notre série) et/ou trouble de la conscience dans 35 à 40% des cas (16,67% des cas dans notre série). Les signes méningés sont rares mais ils ont été notés chez 16,67% des patients dans notre série.

Les mouvements involontaires chez les patients atteints du sida sont de plus en plus reconnus. Les Facteurs étiologiques inclus sont l'encéphalopathie VIH, leucoencéphalopathie multifocale progressive, la maladie de Whipple, et les troubles du mouvement induits par les médicaments (85,86). Cependant, l'une des causes les plus fréquemment rapportés des mouvements involontaires chez les patients atteints du SIDA est la toxoplasmose (87).

L'hémichorée-hémiballisme chez les patients atteints de toxoplasmose cérébrale est rarement révélateur, se produisant dans seulement 7,4% des cas (88).

Des études d'autopsie confirment que les noyaux gris centraux sont toujours infiltrés par des cellules microgliales infectées par le VIH et des cellules géantes multinucléées. Le tableau clinique du sida lié Hémichorée-ballisme ne diffère pas de celui des patients non infectés par le VIH. Les mouvements hyperkinétiques peuvent affecter les muscles proximaux et/ou des extrémités (87,89).

Parfois le tableau est plus insidieux et la TC se résume à des céphalées récentes, la modification de céphalées anciennes (16,67% des cas dans notre série), ou à une fièvre inexplicée. Il ne faut donc pas hésiter à demander une imagerie cérébrale devant des manifestations cliniques qui ne font pas la preuve de leur origine.

Actuellement, l'IRM est l'examen de choix. Cependant, en urgence, la TDM cérébrale est plus facile à obtenir. L'aspect radiologique typique montre des images d'abcès multiples, localisés dans les noyaux gris centraux et les régions sous-corticales, prenant le contraste en anneau, associées à un œdème périlésionnel souvent important. L'ensemble réalisant un aspect en cocarde (79). Cet aspect a été observé chez 50% de nos patients.

L'IRM peut être réalisée soit d'emblée, soit quand la TDM est normale ou douteuse devant un aspect clinique évocateur, soit devant l'absence d'amélioration clinique après deux semaines de traitement spécifique. Dans notre série, elle a été réalisée chez 2 patients et a permis de poser le diagnostic.

Les images objectivées par les examens radiologiques (TDM ou IRM cérébrale) sont évocatrices mais non pathognomonique de la TC. Le traitement spécifique est le plus souvent initié devant une simple présomption diagnostique (83).

La sérologie toxoplasmique est peu contributive au diagnostic et témoigne d'une infection ancienne. Sa négativité plaide contre le diagnostic de TC (100). Les IgM sont habituellement absents.

La ponction lombaire, réalisée uniquement après l'imagerie et après avoir éliminé une hypertension intracrânienne, n'apporte aucune aide au diagnostic positif de TC, mais permet d'éliminer une autre affection. La recherche de toxoplasmes par PCR dans le LCR a une spécificité à 100%, mais une sensibilité de 50%, trop faible pour aider au diagnostic positif (90).

La biopsie cérébrale stéréotaxique, qui peut affirmer le diagnostic en montrant les tachyzoïtes, n'est justifiée qu'en l'absence de réponse favorable après deux semaines de traitement (83). C'est en définitif la réponse au traitement présomptif qui est l'argument diagnostique majeur car près de 90% des patients ont une réponse favorable en 14 jours (79).

La TC est une urgence thérapeutique. Le traitement de référence repose sur l'association de la Pyriméthamine (Malocide) et la Sulfadiazine (Adiazine) (91). La Pyriméthamine est administrée à la dose de 50-75 mg/j en une prise ; une dose de charge de 100 mg le premier jour peut être utilisé dans les formes sévères. La Sulfadiazine est utilisée à la dose 4-6 g/j en 4 prise.

L'acide folinique est utilisé systématiquement à la dose de 25 mg/j pour prévenir ou corriger les effets hématotoxiques de la Sulfadiazine.

L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprim/sulfaméthoxazole 15/75 mg/ kg/j sans dépasser 12 ampoules/j) ou de l'atovaquone (1 500 mg x 2/j au mieux associée avec pyriméthamine ou sulfadiazine) a également été proposée(29). En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la Sulfadiazine est la Clindamycine (Dalacine) à la dose de 2,4 g/j. la Clarithromycine ou l'Azithromycine ont fait l'objet d'études pilotes préliminaires et limitées, suggérant une efficacité en association avec la Pyriméthamine (92).

La précocité de l'administration du traitement, dès les premiers symptômes, est le meilleur garant du pronostic vital et fonctionnel. L'amélioration clinique est habituellement plus rapide que l'amélioration radiologique.

La durée du traitement d'attaque est de 6 à 8 semaines, puis on relaie par le traitement d'entretien à moitié dose de traitement d'attaque pour éviter les rechutes. Le traitement d'entretien peut être suspendu une fois le nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 200 cellules/mm³ et/ou représentant 15% des lymphocytes totaux pendant une période de 6 mois (93,94).

Un traitement anticonvulsivant n'est recommandé qu'en cas de comitialité actuelle ou ancienne et doit alors être poursuivi pendant toute la durée du traitement antitoxoplasmique d'attaque. Il est dès lors recommandé de privilégier des médicaments dénués d'interactions avec les antirétroviraux, tels la gabapentine

(Neurontin®) ou le lévétiracetam (Keppra®). La possible augmentation des concentrations d'IP notée avec le valproate de

Sodium (Dépakine®) ne contre-indique pas son utilisation, mais justifie un suivi thérapeutique pharmacologique des IP.

Une corticothérapie n'est recommandée que s'il existe un syndrome de masse en rapport avec des lésions focales ou de l'œdème perilésionnel ; sa durée de prescription ne doit pas se prolonger inutilement. Chez les patients très immunodéprimés, il convient d'avoir formellement éliminé une infection concomitante à CMV ou à mycobactéries avant de proposer une corticothérapie qui pourrait sinon s'avérer délétère (29).

La prévention primaire de la toxoplasmose est justifiée en présence d'anticorps anti-Toxoplasma gondii et si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm³ (moins de 200/mm³ dans notre série); en l'absence d'anticorps anti-Toxoplasma gondii, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés (CD4 < 200/mm³).

La prévention mixte (pneumocystose et toxoplasmose) comprend la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole. Le schéma d'administration comportant 3 prises hebdomadaires de cotrimoxazole 160/800 s'est avéré moins efficace que l'administration quotidienne du médicament(29).

▼ Arrêt et reprise des prophylaxies :

Lorsque la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral permet de retrouver un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ (et > 15 %), vérifié à deux reprises à au moins 3 mois d'intervalle, les traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose peuvent être interrompus (95,96). Il semble prudent d'attendre que la durée de

restauration immunitaire persiste au moins six mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose (97). Il faut toutefois impérativement rediscuter la prévention en cas d'échappement au traitement antirétroviral ou d'interruption prolongée des antirétroviraux, avant que le déficit immunitaire ($< 200/mm^3$) ne réapparaisse.

Compte tenu de l'impact favorable du cotrimoxazole sur un spectre large de processus infectieux en Afrique, l'interruption de ce médicament ne doit pas, chez les patients qui y vivent, être envisagée avant au minimum 72 semaines de traitement antirétroviral et ce quel que soit le taux de CD4 (98).

La toxoplasmose rétinienne est une affection qui est devenue rare depuis la mise en route des traitements antirétroviraux efficaces (aucun cas dans notre série). Sa fréquence a déjà diminuée en raison des prophylaxies primaires systématiques. Il s'agit généralement de la première manifestation du sida chez des patients ne connaissant pas leur séropositivité.

Le foyer de rétinite, uni ou bilatérale, réalise une plage blanc-jaunâtre, profonde, peu hémorragique, à contours flous.

Une cicatrisation est obtenue en 6 semaines sous Pyriméthamine-Sulfadiazine à dose d'attaque. Le traitement d'entretien repose ensuite sur l'administration de Bactrim forte jusqu' à récupération sous traitement antirétroviral des fonctions immunitaires correctes.

Le pronostic à long terme est favorable. Sous traitement d'entretien, le taux de rechutes est de 20% à 2 ans (99).

5.1.3.3 Cryptosporidiose :

La cryptosporidiose est une infection parasitaire des entérocytes due à un protozoaire, *Cryptosporidium parvum*. Ce parasite était présent avant l'ère des

antiprotéases chez 15 à 20% des patients atteints du sida qui souffrent de diarrhée (121).

La cryptosporidiose intestinale symptomatique survient essentiellement lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100 cellules/mm³ (125). Elle se traduit par une diarrhée abondante, hydroélectrolytique et une malabsorption. La fièvre est présente chez 33,4% des cas (126).

L'évolution est chronique, conduisant le plus souvent à un amaigrissement important et parfois à une déshydratation sévère.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'oocystes dans les selles après coloration de Ziehl-Neelsen modifiée. Il est parfois utile de répéter l'examen à plusieurs reprises vu que l'élimination des oocystes dans les selles peut être intermittente (121).

Il n'existe aucun traitement d'efficacité indiscutable dans les infections à *Cryptosporidium parvum* et un traitement antirétroviral constitue donc aujourd'hui le principal traitement de ces infections. L'efficacité, bien que limitée, de la nitazoxanide (Alinia®) permet à cette molécule de disposer d'une ATU nominative dans cette indication : l'administration d'au minimum 1 g 2 fois par jour pendant au moins deux semaines semble nécessaire (122). L'efficacité de la paromomycine (Humatin®) disponible en ATU nominative n'est pas établie (123). On ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire en dehors des systèmes de filtration d'eau de haute performance, d'usage difficile au quotidien.

L'examen histologique des biopsies duodénales peut également identifier le parasite à la surface des entérocytes.

5.1.3.4 Microsporidiose :

La microsporidiose est une infection parasitaire due à un protozoaire intracellulaire obligatoire.

Deux espèces ont été identifiées chez les patients infectés par le VIH : Enterocytozoon bienewisi et Encephalitizoon intestinalis, responsable respectivement de 30% et 2% des cas de diarrhée chronique (124, 125) (aucun cas dans notre série).

Cliniquement, la microsporidiose intestinale se traduit par une diarrhée chronique abondante, de type hydroélectrolytique, souvent associée à une malabsorption, entraînant un amaigrissement voire une cachexie (47). La diarrhée peut s'accompagner de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements.

Le diagnostic repose sur l'examen des selles avec mise en œuvre de colorations spécifiques (Trichrome, Fluorochrome...).

En cas d'infection à Encephalitozoon intestinalis, l'albendazole (Zentel®) à la posologie de 400 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines est efficace (126). Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire. En cas d'infection à Enterocytozoon bienewisi, la fumagilline (Flisint®) à raison de 20 mg 3 fois par jour pendant 14 jours est le seul traitement ayant démontré son efficacité (127). Ce traitement s'accompagne d'une toxicité hématologique

(Thrombopénie, neutropénie) qui, même si elle est réversible, doit être systématiquement surveillée.

5.1.3.5 Isosporidiose :

L'Isospora. belli est une coccidiose intestinale à l'origine de 1 à 3% des cas de diarrhée au cours du sida dans les pays occidentaux et de 15 à 20% des cas dans les pays en développement (3) (aucun cas dans notre série)

Elle se traduit par une diarrhée hydroélectrolytique habituellement chronique, et s'accompagne souvent de fièvre.

La technique de recherche dans les selles est la même que celle de la cryptosporidiose.

Le cotrimoxazole est le traitement de référence de l'infection à *Isospora belli* à la posologie de 160/800 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Un traitement d'entretien par cotrimoxazole (160/800 mg 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste l'immunodépression.

En cas d'allergie au cotrimoxazole, la ciprofloxacine (500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 500 mg 3 fois par semaine en entretien) peut être utilisée avec une bonne efficacité. La pyriméthamine (Malocide®) à la posologie de 75 mg par jour (associée à 10 mg/jour d'acide folinique) pendant 14 jours peut être également proposée comme alternative. Certains patients présentent cependant des infections rebelles malgré ces traitements, avec la nécessité de combiner ces molécules de façon prolongée(128).

5.1.4 Infections virales :

5.1.4.1 Infection a cytomégalovirus

L'infection à Cytomégalovirus (CMV), liée à la réactivation d'une infection ancienne, conséquence d'une immunodépression extrême, est très fréquente au cours du sida. Elle se manifeste dans 80% des cas sous forme de rétinite.

Elles sont devenues beaucoup plus rares, et sont actuellement observées en France surtout chez les patients traités par corticoïdes (au cours d'une pneumocystose ou d'un lymphome par exemple), chez les patients dépistés ou pris en charge tardivement (en particulier dans le cadre d'un syndrome de restauration immunitaire) et en cas de multiéchec thérapeutique (29). D'autres formes sont possibles, avec atteinte digestive (œsophagite, gastroduodénite, colite), neurologique (encéphalite, ventriculite, myéloradiculite, névrite), hépatique, splénique, pancréatique ou surrénalienne.

Principale cause de cécité, la rétinite à CMV survient chez 10 à 15% des patients au stade de SIDA maladie (6,66% dans notre série), non traités, ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 50 cellules/mm³ (3). Depuis l'utilisation des antiprotéases, l'incidence et la fréquence des rechutes ont baissé (115).

Le diagnostic de la rétinite à CMV est obtenu le plus souvent à l'occasion d'un examen du fond d'œil, systématiquement réalisé chez les patients infectés par le VIH, ou en raison de trouble visuels récents (BAV, flou visuel, voile...etc.).

L'aspect ophtalmoscopique typique est celui d'une plage blanche œdémateuse hémorragique, paravasculaire, à progression centrifuge, réalisant une image en cocarde : le centre est cicatriciel, la couronne intermédiaire est œdémateuse, et la couronne périphérique est formée de petits foyers éparpillés en rétine saine, qui vont confluer pour former le front de progression viral.

L'angiographie du foyer montre une hyperfluorescence qui débute au centre de la lésion et s'étend de façon centrifuge sans jamais atteindre les bords de la lésion ophtalmoscopiquement visible.

L'évolution peut se faire vers un décollement de rétine, une occlusion des vaisseaux centraux de la rétine ou encore vers une atrophie optique.

Le traitement d'attaque repose sur le Ganciclovir (Cymevan à la dose de 10 mg/kg/j en 2 perfusions IV) ou le Foscarnet (Foscavir à la dose de 180 mg/kg/j en 2 perfusions IVL, avec une hydratation concomitante de NaCl isotonique) jusqu'à cicatrisation du foyer de rétinite, habituellement pendant 3 semaines.

Les effets indésirables potentiels hématologiques du Ganciclovir (neutropénie, thrombopénie), rénaux et digestifs du Foscarnet guident le choix entre ces deux molécules.

En cas d'intolérance ou contre indication, des traitements alternatifs sont préconisés :

- ü le Cidofovir (vistide), 5 mg/kg/sem en perfusion IV pendant 2 semaines, associées au Probenécide per os afin de diminuer le risque de toxicité rénale (116).
- ü La Valganciclovir (Rovalcyte), 900 mg/kg/j per os, dont l'absorption digestive est augmentée par la prise au cours d'un repas riche en graisses (92).
- ü Les injections intravitréennes hebdomadaires de Ganciclovir en association à un traitement systémique per os par Valganciclovir afin d'éviter le risque de survenu de localisation oculaire controlatérale et/ou extra-oculaire de la maladie à CMV (120, 118).

En cas de résistance à une monothérapie par Ganciclovir ou Foscarnet I.V, une association des deux peut être utilisée, aux posologies classiques.

▼ La prophylaxie secondaire :

Elle est recommandée tant que persiste le déficit immunitaire. Il est admis qu'un taux de CD4 > 100/mm³ de façon stable sous antirétroviraux autorise l'interruption de la prophylaxie des rechutes.

– Rétinites à CMV

- ü Le valganciclovir (Rovalcyte®) (900 mg 1 fois par jour, par voie orale) est le traitement de première intention (117) ;
- ü Les traitements parentéraux ne sont quasiment plus utilisés en prophylaxie secondaire, (foscarnet (120 mg/kg/j en 1 perfusion/j), ganciclovir (5 à 6 mg/kg/j 5 à 7 jours par semaine) ou cidofovir (5 mg/kg/15 j) associé au probénécide);

ü Seule la contre-indication d'utiliser un traitement préventif systémique peut justifier de discuter au cas par cas l'indication d'injections intravitréennes de ganciclovir tous les 15 jours.

▼ Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire :

Une interruption de la prophylaxie secondaire est proposée, en concertation avec l'ophtalmologiste référent, aux patients dont le taux de lymphocytes CD4 sous trithérapie antirétrovirale est devenu supérieur à 100/mm³ depuis 3 à 6 mois et dont la PCR CMV est négative (118). Il est néanmoins impératif de poursuivre ultérieurement une surveillance régulière du fond d'œil, dont la périodicité initiale (trimestrielle) sera ensuite d'autant plus espacée que le nombre de CD4 sera élevé.

Le monitoring de la PCR CMV n'est en revanche pas recommandé au décours de l'arrêt.

Si, lors d'un échec ou d'une interruption du traitement antirétroviral, le nombre de CD4 redevient < à 100/mm³, il est recommandé de reprendre un traitement d'entretien (119).

▼ Prévention primaire :

Les personnes infectées par le VIH doivent bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-CMV au début de leur prise en charge. Si cette recherche est négative, la séroconversion doit être recherchée annuellement chez les patients dont le niveau de CD4 est inférieur à 200/mm³.

En cas d'indication transfusionnelle non urgente, les patients dépourvus d'anticorps anti-CMV doivent recevoir du sang de donneur séronégatif pour le CMV.

La meilleure prévention de la maladie à CMV est le traitement antirétroviral et le maintien d'une immunité correcte. La prophylaxie primaire par traitement anti-CMV n'est pas recommandée, mais il est justifié de dépister aussi précocement que possible une rétinite chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 100/mm³), en

les informant sur la valeur d'alerte de troubles visuels et en réalisant tous les 1 à 3 mois un examen du fond d'œil et la recherche de réplication du CMV par PCR dans le sang.

L'intérêt d'un traitement préemptif (valganciclovir 900 mg 2 fois par jour pendant 14 jours, puis 900 mg/j jusqu'à restauration immunitaire) chez les patients ayant des CD4 < 100/mm³ ou chez un patient recevant des corticoïdes ou des immunosuppresseurs et ayant une PCR CMV significativement positive [minimum > 1 000 copies/mL] n'a pas été validé (120).

5.1.4.2 Infection à herpès simplex virus :

Les infections à HSV au cours de l'infection à VIH ont généralement une présentation clinique plus sévère que dans la population générale, car plus chronique et/ou extensive et ce d'autant que le déficit immunitaire est profond (129).

La poussée d'herpès habituelle se traduit par une éruption vésiculeuse en bouquet d'évolution courte et bénigne. Par contre, la forme cutanéomuqueuse ulcéreuse, chronique ou extensive est un marqueur clinique de sida. L'infection herpétique est observée chez 15 à 25% des patients atteints de sida (130). Cliniquement, les lésions sont des ulcérations chroniques, multiples, et confluentes.

La localisation est à prédominance génitale et anale. Elle peut aussi être observée à la peau glabre : visage, périnée, mains, jambe...

Le diagnostic repose plus sur la culture virale que sur le cytodiagnostics de Tzank, la biopsie cutanée, ou l'immunofluorescence.

Le cytodiagnostics de Tzank et l'immunofluorescence sont plus rapides mais moins sensibles et moins spécifiques que la culture (130).

Dans les localisations génitales, la biopsie s'avère nécessaire pour éliminer les autres causes d'ulcérations (tuberculose, aphte,...).

▼ Traitement curatif :

Le valaciclovir (Zélitrex® 500 mg à 1 g, 2 fois/j) peut le plus souvent être prescrit sauf dans les formes sévères et/ou extensives, surtout observées chez les sujets très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$) où l'aciclovir IV (Zovirax® 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 8 à 10 jours reste recommandé.

En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec ganciclovir), le traitement fait appel au foscarnet (Foscavir®) IV à la posologie de 90 mg/kg toutes les 12 heures (avec hyperhydratation, posologie à adapter à la fonction rénale) pendant 10 à 14 jours (131).

▼ Prophylaxie secondaire :

La prévention des récurrences est indiquée en cas de lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient ayant des $CD4 < 100/mm^3$), d'herpès chronique ou fréquemment récidivant (> 4 à 6 épisodes par an). Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os (1g/j préférentiellement en deux prises). Le risque de sélectionner des

Souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (estimé à moins de 5 %) doit néanmoins être pris en compte dans la décision d'initier cette prophylaxie secondaire.

On ne peut pas définir un seuil de $CD4$ au-dessus duquel l'arrêt de la prophylaxie pourrait être recommandé (29).

5.1.4.3 Infection à varicelle-zona :

Le zona est une infection dont l'incidence est 15 à 16 fois plus élevée chez les patients infectés par le VIH (130). Il peut survenir à n'importe quel stade de l'évolution et peut atteindre jusqu'à 30% des patients infectés par le VIH (3,33% dans notre série) (70).

Pour certains auteurs, sa fréquence serait augmentée dans les 4 à 16 semaines suivant l'initiation d'un traitement antirétroviral actif ou quand les lymphocytes CD4 remontent entre 300 et 500 cellules/mm³ (132).

Cliniquement, le zona se traduit par des vésicules cutanées dans un dermatome unilatéral. Ces vésicules se confluent puis s'érodent pouvant laisser place à des croûtes. Des douleurs résiduelles peuvent s'observer.

Les formes disséminées, définies par la présence de plus de 20 vésicules à distance du métamère atteint, peuvent survenir et sont parfois difficiles à distinguer d'une varicelle.

La forme chronique est caractérisée par des lésions atypiques, nodulaires et hyperkératosiques. Dans 1/3 des cas, elle est associée à une résistance à l'Aciclovir (130).

Le zona peut, par ailleurs, peut atteindre les muqueuses et être à l'origine d'un zona ophtalmique ou d'un syndrome de Ramsey-Hunt.

Les récurrences sont fréquentes et augmentent avec l'évolution de l'infection à VIH : 12% à 1 an, 15% à 2 ans, 25% à 3 ans et 25,6 % à 6 ans (130).

▼ Traitement curatif :

Chez les patients ayant un taux de CD4 < 200/mm³, le traitement d'une varicelle ou d'un zona fait appel à l'aciclovir (Zovirax®) IV (10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 10 jours.

Dans les atteintes viscérales, principalement neurologiques, la posologie est de 15 mg/kg toutes les 8 heures et la durée du traitement doit être prolongée (jusqu'à 21 jours voire plus). Le traitement ou le relais précoce, per os, par le valaciclovir (Zélitrex® 1 g toutes les 8 heures) n'est envisageable chez ces patients qu'en cas de manifestations peu sévères et

de réelles difficultés de mise en place ou de maintien d'une voie veineuse et son efficacité clinique doit être réévaluée précocement.

Lorsque le taux de CD4 est $> 200/\text{mm}^3$, le traitement par valaciclovir oral à la posologie de 1 g 3 fois par jour pour une durée de 10 jours est possible, soit d'emblée, soit en relais précoce d'un traitement intraveineux(29).

5.1.5 Manifestations neurologiques :

5.1.5.1 L'encéphalite à VIH :

L'encéphalite à VIH, appelée aussi complexe démentiel associé au sida ou encore complexe cognitif et moteur associé au VIH, est le plus souvent une complication tardive de l'infection.

Avant l'ère de la trithérapie, des troubles cognitifs survenaient chez 30% des patients au stade sida et 16% d'entre eux souffraient d'un authentique syndrome démentiel. L'incidence annuelle de la démence était de 7% quand le nombre de CD4 était inférieur à $200 \text{ cellules}/\text{mm}^3$. Plusieurs publications ont fait état d'une diminution de la fréquence des démences depuis l'introduction de la trithérapie (41).

Les premiers symptômes sont essentiellement des troubles de la mémoire (1cas dans notre série), des troubles cognitifs, une diminution de la concentration intellectuelle et un ralentissement mental. On retrouve aussi des troubles du comportement, une dépression, voire des manifestations psychiatriques aiguës.

A la phase évoluée, des anomalies de conscience peuvent survenir, associées à des troubles moteurs ou des crises convulsives.

La TDM cérébrale à surtout pour intérêt d'éliminer les autres causes d'atteinte du SNC, elle montre entre autre une atrophie cortico-sous corticale.

L'IRM cérébrale, examen de choix, souvent normale montre de petits hypersignaux en T2 punctiformes sous corticaux de la substance blanche à la phase précoce. Secondairement, montre une atrophie cortico-sous corticale et des

anomalies de la substance blanche en T2, punctiformes, en plages confluentes ou diffuses, sans effet de masse ni prise de contraste après injection. L'atteinte du splénium du corps calleux et des piliers postérieurs du trigone est évocatrice du diagnostic.

La PL est le plus souvent normal ou montre des anomalies modérées aspécifiques. Son intérêt est d'écartier une autre cause d'encéphalite.

Le diagnostic d'encéphalite à VIH ne sera retenu qu'après avoir éliminé toute autre cause d'atteinte du SNC par l'étude du LCR et l'imagerie.

L'objectif thérapeutique est de freiner la réplication virale dans le SNC (110). Les stades précoces sont réversibles sous traitement antirétroviral. L'évolution chez nos deux patients a été marquée par un décès chez un malade vu tardivement et d'évolution plutôt favorable avec ascension du taux de CD4 chez l'autre patient.

Il est souhaitable de choisir des antirétroviraux qui traversent la barrière hémato-méningée (BHE). Théoriquement, il s'agit de la Zidovudine, la Stavudine, la Lamivudine, l'Abacavir, la Névirapine, l'Efavirenz et l'Indinavir (111, 112). Cependant un passage faible ne présage pas obligatoirement d'une inefficacité thérapeutique. Une étude a montrée que plus le nombre d'antirétroviraux qui pénètrent dans le LCR est important, meilleur est l'impact sur la réduction de la CV dans le LCR, indépendamment même des multithérapies HAART (114).

5.1.5.2 Neuropathie périphérique :

Les neuropathies périphériques sont les complications neurologiques les plus fréquentes de l'infection par le VIH.

Elle se caractérise par un polymorphisme clinique. Les situations cliniques les plus fréquemment rencontrées sont (154) :

ü les polyneuropathies : les plus fréquentes, caractérisées par une atteinte distale, symétrique, à prédominance sensitive faite de paresthésies douloureuses.

Elles peuvent être liées au VIH, d'installation lente. Dans ce cas le traitement s'appuie logiquement sur des associations d'antirétroviraux induisant une diminution de la charge virale.

Ou d'origine iatrogène, concernent essentiellement les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (DDI, DDC, D4T), d'apparition rapide en moyenne 9 à 20 semaines après le début du traitement. Dans ce cas la modification d'une association particulièrement toxique ou le changement complet du traitement semble nécessaire.

ü les mononeuropathies isolées ou multiples (mononévrites ou multinévrites) : elles sont rares, d'installation rapide, avec une atteinte uni ou multifocale touchant les membres dans un territoire tronculaire (branches du sciatique, crural, cubital), toujours asymétriques. Les nerfs crâniens peuvent également être touchés, en particulier le nerf facial donnant lieu à une paralysie simulant une banale paralysie faciale.

A un stade tardif de l'infection VIH, des formes plus sévères de multinévrite peuvent se rencontrer, d'évolution rapide et progressive, entraînant des déficits neurologiques diffus ; le CMV peut être incriminé dans certaines de ces atteintes.

ü les polyradiculoneuropathies : elles surviennent essentiellement aux stades précoces de l'infection VIH, et sont parfois révélatrices (82).

Elles se présentent sous forme aiguë ou chronique avec constitution plus ou moins rapide d'un déficit moteur au premier plan, bilatéral et symétrique, distal et proximal, atteignant souvent les quatre membres, accompagné d'une aréflexie.

Elles ne se distinguent en rien du syndrome de Guillain-Barré, tant cliniquement qu'électrophysiologiquement. En revanche, l'étude du LCR montre à la fois une hyperprotéinorachie et une hypercytose lymphocytaire remplaçant la classique dissociation protéino-cytologique.

Dans ce cas, la corticothérapie est justifiée dans certaines formes.

ü les neuropathies dysautonomiques : elles sont très rares. Les formes sévères s'observent souvent au stade sida, et peuvent s'associer aux différentes formes de neuropathies décrites.

5.1.6 Cancers secondaires :

5.1.6.1 Maladie de kaposi :

La maladie de Kaposi (MK) est l'affection maligne la plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH (133). Avant l'utilisation de traitement antirétroviral efficace, elle survenait dans 20% des cas (134). Dans notre série, la MK était présent chez 4,16% des cas.

L'apparition des associations antirétrovirales a diminué de 30 à 60% la prévalence de la maladie dans toutes ses formes cliniques (135).

Les premiers cas ont été décrits en 1872 par Moritz Kaposi, dermatologue hongrois. Avant l'épidémie du sida, trois formes étaient connues : la forme classique du sujet âgé du pourtour méditerranéen, la forme endémique observée en Afrique équatoriale et la forme du transplanté. La forme Épidémique liée à l'infection par le VIH est aujourd'hui la forme prédominante (136).

L'hypothèse d'une cause virale à la MK fut soulevée dès le début des années 70. Ce n'est qu'en 1994 qu'un virus de la famille des gamma herpes viridae : le

KSHV ou HHV-8, est identifié et considéré comme l'agent étiologique de toutes les formes de MK. La mise en évidence du génome viral dans les lésions tumorales de toutes les formes connues de MK et la concordance entre la prévalence du HHV8 et la fréquence de MK sont des arguments très forts en faveur d'interaction entre l'infection par ce virus et la survenue d'une MK en cas d'immunodépression.

Il a également été montré que l'infection par l'HHV-8 précédait l'apparition de la maladie : séroconversion par l'HHV-8 et détection de séquences virales dans les lymphocytes du sang périphérique quelques mois ou années avant l'apparition de la maladie.

La fréquence de MK est beaucoup plus importante chez les hommes que chez les femmes et en particuliers les hommes homosexuels (dans notre série la maladie était observée chez 3 femmes soit 60% des cas).

Les aspects cliniques sont polymorphes allant des localisations cutanées limitées à des formes viscérales faisant la gravité de la MK. L'atteinte cutanée est au premier plan, inaugurale dans 90% des cas (3). La lésion élémentaire est habituellement une macule qui évolue vers une papule, un nodule, une plaque, une tumeur ulcérovégétante. Elle est typiquement bien limitée, angiomateuse, érythémateuse puis violine, classiquement indolore, non prurigineuse. Ces lésions peuvent atteindre l'ensemble des téguments en particulier le tronc, les membres (mains, pied), le visage (nez).

L'atteinte des muqueuses est observée dans plus de 50% des cas. L'atteinte est surtout buccale, gingivale ou palatine mais aussi oculaire et génitale.

La localisation digestive concerne environ 50% des cas. Le plus souvent, elle est asymptomatique, mais elle peut se traduire par des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, de perte de poids et d'hémorragie digestive. Les lésions siègent au niveau de l'œsophage, l'estomac, le duodénum, le colon et le rectum.

L'examen endoscopique est souvent très évocateur, mais la confirmation histologique est rarement apportée du fait de la profondeur des lésions (136, 137).

La localisation pulmonaire, de mauvais pronostic, représente 20 à 50% des MK. Elle coexiste avec une atteinte cutanéomuqueuse dans plus de 95% des cas.

La symptomatologie clinique est pauvre et non spécifique : toux, dyspnée, crachats hémoptysiques, fièvre prolongée (tableau présente chez un cas de nos malades).

Les signes radiologiques apparaissent tardivement. La radiographie pulmonaire montre des nodules flous, mal limités, symétriques dans les deux parenchymes, un flou périhilaire avec effacement des contours vasculaires et bronchiques, et un épanchement pleural. La TDM pulmonaire est plus discriminante avec des engrainements péribronchiques, mais c'est l'endoscopie broncho-pulmonaire qui fera le diagnostic en montrant des lésions bronchiques angiomateuses dans 50 à 70% des cas (136).

Tous les autres organes peuvent être atteints, en particulier : ganglion lymphatique, plèvre, péricarde, foie, pancréas, voie biliaire, ovaire, testicule, cœur, etc...., classiquement les atteintes cérébrales et osseuses sont rares.

Le diagnostic de certitude est histologique. Il est facile dans les formes cutanées mais reste difficile dans les formes viscérales car l'infiltration siège plutôt dans la sous-muqueuse. Si le nombre et/ou la taille des lésions augmentent ou si elles sont fonctionnellement ou esthétiquement gênantes.

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un onco-dermatologue : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 mL/0,5 cm² d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine [Velbé®] ou bléomycine ou acide rétinoïque gel topique [Panretin®]) ou radiothérapie. Une chimiothérapie systémique de 2 à 3 mois par

doxorubicine liposomale (Caelyx®) peut être discutée pour limiter la progression des lésions dans le contexte de l'IRIS.

Dans le cas de MK évoluée, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine d'une reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier, après discussion en RCP, une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement antirétroviral. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomale administrée à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines doit être préférée à la classique association adriamycine-vincristine-bléomycine, compte tenu de sa plus grande efficacité et de sa meilleure tolérance en particulier sur le plan cardiaque (138).

Une molécule voisine, la daunorubicine liposomale (Daunoxome®), peut être proposée en alternative à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec des anthracyclines (environ 50 % des patients), on peut proposer l'usage des taxanes, paclitaxel (Taxol®) et docetaxel (Taxotère®), qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 % dans cette situation (139). En Europe, seul le paclitaxel, à la dose de 100 mg/ m² tous les 15 jours, a l'AMM dans cette indication.

Les nouvelles thérapeutiques ciblées, en particulier sur l'angiogénèse, sont en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques. Récemment, un essai de phase II portant sur 17 patients évaluant le bévacizumab (Avastin®) à la dose de 15 mg/m² a montré des résultats encourageants à court terme (140).

Un essai de phase II de l'ANRS (LENAKAP) évaluera l'efficacité du lenalidomide (Revlimid®) chez des patients dont la MK progresse sous

Antirétroviraux et antracyclines.

5.1.6.2 Lymphomes non Hodgkiniens

Le lymphome non hodgkinien (LMNH), essentiellement type B, est la deuxième tumeur maligne associée au VIH par ordre de fréquence (42).

Les sujets infectés par le VIH ont 200 fois plus de risque de développer un LMNH que la population générale (141). La survenue de LMNH a représenté 4 à 5% des événements permettant le diagnostic de sida (3) (2,50% dans notre série).

Par ailleurs, l'incidence des lymphomes tardifs a augmenté parallèlement à l'allongement de la survie des patients. Entre 5 à 10% des patients infectés par le VIH développent un lymphome au cours de l'évolution de la maladie (3).

Les types histologiques rencontrés sont essentiellement le lymphome de Burkitt (37-40% des cas), le lymphome immunoblastique (19-28% des cas), et le lymphome de grade intermédiaire (29-37% des cas).

Il est caractérisé par la fréquence des atteintes viscérales et les difficultés potentielles du diagnostic différentiel avec certaines infections opportunistes. L'atteinte viscérale peut toucher tous les organes surtout l'appareil digestif (25%) (1 des cas dans notre série), notamment ano-rectal et le système nerveux central (20% des cas) (1 cas dans notre série).

Les manifestations les plus fréquentes sont la fièvre, des sueurs nocturnes, l'altération de l'état général et l'amaigrissement de plus de 10% du poids initial.

Au cours de l'infection par VIH, deux grands cadres nosologiques se distinguent (42,141): dans 1/3 des cas, les lymphomes observés à un stade précoce de l'infection VIH sont le plus souvent de type Burkitt. La présence de l'Epstein-Barr-Virus (EBV) n'est détectée que dans 30 à 40% des cas, chez des patients asymptomatiques ou présentant une adénopathie chronique.

Dans 2/3 des cas, ils sont observés à un stade tardif de l'infection VIH, dans un contexte d'immunodépression sévère ($CD4 < 100$ cellules/mm³), de type

immunoblastique pratiquement toujours liés à l'EBV. L'atteinte viscérale est la règle, ce qui a été noté dans notre série.

Le diagnostic repose sur la biopsie ganglionnaire ou des sites extra-ganglionnaires atteints.

Le LMNH cérébral primitif peut se traduire par une hémiparésie, des céphalées, des convulsions ou une altération de l'état mental.

L'imagerie cérébrale montre au scanner une discrète atteinte multifocale (63% des cas) ou unifocale (37% des cas) prenant le contraste avec zone centrale hypodense ne prenant pas le contraste. L'IRM montre des hyposignaux en T1 avant injection, des iso ou hypersignaux en T2 prenant le contraste de manière annulaire, avec œdème périlésionnel et effet de masse (142).

Cet aspect est en règle générale considéré et traité comme une toxoplasmose cérébrale et c'est seulement devant l'inefficacité du traitement de référence que se pose le diagnostic de lymphome justifiant une biopsie cérébrale de réalisation difficile.

▼ Principes du traitement

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP (adriamycine 50 mg/m² J1, vincristine 1,2 mg/m² J1, cyclophosphamide 750 mg/m² J1, prednisone 40 mg/m² J1 à J4 tous les 14 ou 21 jours) ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels le M-BACOD et l'ACVBP proposés dans des LMNH plus agressifs (avec score IPI > 1) (143,144). La supériorité du CHOP 14 (mêmes doses mais cycles raccourcis à 14 jours), démontrée chez les patients non infectés par le VIH, reste à valider chez les séropositifs.

L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab (MabThera®), à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients de moins de 60 ans non VIH. Cette association a été testée chez des sujets porteurs

du VIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085 a montré des résultats très satisfaisants chez les patients ayant des CD4 > 200 mm³ et un score IPI < 2 (145). En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant ces critères de mauvais pronostic (145, 146). L'essai nord-américain AMC 010 ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 CD4/mm³ (147).

À ce jour on peut recommander la stratégie suivante devant un lymphome diffus à grandes cellules B :

- ü patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50 mm³ et un score IPI = 0 ou 1 : six cycles de R-CHOP 21 ;
- ü patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50 mm³ et un score IPI > 1 :
 - soit six R-CHOP 14 ou 4 ACVBP (l'adjonction de rituximab à l'ACVBP est possible et en cours d'évaluation dans les lymphomes agressifs de l'adulte non infecté par le VIH), suivis d'une consolidation avec prophylaxie méningée,
 - soit chimiothérapie suivie d'intensification après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) (148) ;
- ü patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 50 mm³ : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être large, comme chez les patients non VIH.

Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe (149).

Les risques infectieux sont élevés mais des secondes rémissions durables ont été observées chez certains patients.

5.1.6.3 Maladie de Hodgkin :

L'incidence de la maladie de Hodgkin est 5 à 10 fois plus fréquente au cours de l'infection par le VIH (150, 151). Elle semble constamment associée à l'EBV et peut survenir à un moment quelconque de l'évolution, y compris à un stade de déficit immunitaire modéré.

Son expression clinique est profondément modifiée. Les formes ganglionnaires localisées sont rares, alors que les formes disséminées avec atteinte viscérale sont les plus fréquentes. L'atteinte médullaire est présente dans plus de deux tiers des cas (152, 153).

Au cours des lymphomes de Hodgkin, les formes histologiques de type cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire sont observées plus fréquemment que dans la population générale, avec une présentation souvent plus péjorative.

Cependant, en dépit de l'agressivité de la maladie chez le patient infecté par le VIH, le pronostic des patients a été amélioré ces dernières années, grâce à l'optimisation des combinaisons antirétrovirales et antitumorales (160). Dans l'enquête ONCOVIH, la proportion de patients présentant une réponse complète est de 90 % à un an.

Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothérapie (de type ABVD) et une radiothérapie complémentaire pour les stades I et II.

Il existe des régimes possibles en cas de réponse partielle ou d'échappement à discuter en RCP d'onco-hématologie(29).

5.1.7 Autres manifestations cliniques :

5.1.7.1 Atteinte cutanée :

5.1.7.1.1 dermite séborrhéique :

La dermite séborrhéique est l'une des premières manifestations cutanées décrites dans l'infection par le VIH. Sa fréquence augmente avec le degré d'immunodépression, elle peut survenir chez 30% des patients (134) (3,33% des cas dans notre série).

Le rôle pathogénique de *Malassezia furfur*, discuté du fait de l'efficacité des formes topiques de Kétoconazole, est très controversé (155).

Bien que non spécifique, son caractère chronique, extensif ou récidivant est évocateur de l'infection par le VIH. Elle réalise des lésions érythématosquameuses des zones séborrhéiques médiofaciales et du cuir chevelu, et peuvent parfois s'étendre sur le torse.

Le traitement consiste en l'application locale 2 fois par jour de dermocorticoïde de classe faible pendant une courte durée et de Kétoconazole topique (156).

5.1.7.1.2 Prurit chronique :

Il est fréquemment observé en zone tropicale (4,16% des cas dans notre série), et se complique souvent de prurigo. Les lésions prurigineuses peuvent être maculeuses voire nodulaires.

Différents traitements ont été proposés à ce prurit qui peut devenir féroce, mais sans grand effet. Ainsi, on peut utiliser des topiques émollients, des antiseptiques, des antihistaminiques, des dermocorticoïdes.

Parfois L'évolution est spontanément résolutive.

5.1.7.1.3 Leucoplasie orale chevelue :

Cette atteinte est due à la réplication d'EBV dans les cellules kératinisées épithéliales de la langue ou de la muqueuse buccale.

Elle est très évocatrice d'une infection VIH sous-jacente habituellement non traitée (157).

Il s'agit d'une atteinte muqueuse indolore qui se présente comme des plaques linéaires blanchâtres, porcelaines, discrètement en relief, présentes le plus souvent sur les bords latéraux de la langue, plus rarement sur les muqueuses jugales.

L'évolution est capricieuse avec un aspect qui change d'un jour à l'autre. Une guérison spontanée est possible.

Différents traitements peuvent être proposés : prise orale d'Aciclovir, application locale de Podophylline ou de Tétinoïne mais le plus efficace est la lutte contre le déficit immunitaire.

5.1.7.2 Coinfection VIH-hépatites virales :

5.1.7.2.1 Hépatite virale B :

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB) (par voie sanguine, sexuelle ou de la mère à l'enfant), la prévalence de la co-infection par le VHB dans la population des personnes infectées par le VIH est élevée. En 2004, on estimait en France que 37,6 % de la population atteinte par le VIH présentaient des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection ou d'un contact ancien avec le VHB (0,83% des cas chez nous) (158).

D'importantes interactions existent entre le VIH et le VHB. Ainsi l'immunodépression induite par le VIH pourrait être à l'origine d'une tolérance immunitaire, ce qui favorise la réplication du VHB.

De même, on note un passage plus fréquent de l'infection par le VHB à la chronicité et une moins bonne réponse aux traitements antiviraux chez les patients séropositifs pour le VIH.

Des études récentes ont rapporté une incidence plus élevée de la cirrhose et de la mortalité chez les patients Co-infectés VIH-VHB (159,160).

La thérapie anti-VHB par l'Interféron alpha a une réponse très faible. La Lamivudine entraîne une négativation transitoire de la réplication virale et un risque de mutation virale. L'Adéfovir dipivoxil (ADV) est efficace, y compris sur les virus résistants (161).

5.1.7.2.2 Hépatite virale C :

La co-infection par le VHC et le VIH est fréquente. Dans notre série, trois patients ont été Co-infectés par le VIH-HVC.

La prévalence dépend des modes de transmission, elle est de 40 à 90% chez les usagers des drogues intraveineuses, 60 à 85% chez les hémophiles alors qu'elle est de 4 à 8% chez les homo ou bisexuels (162).

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-fœtale (de 3 à 20 %) et sexuelle (de 0 à 3 %) du VHC par rapport à la mono-infection VHC et, d'autre part, une diminution du taux de guérison spontanée après une hépatite aiguë C (163).

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). La mortalité liée à l'hépatite chronique C continue d'augmenter, représentant 11 % des

décès en 2005 en France. Ces éléments justifient une prise en charge précoce de l'infection à VHC chez les patients infectés par le VIH (164).

Bien que les résultats des études publiées soient contradictoires, il ne semble pas y avoir de retentissement du VHC sur l'évolution de l'infection par le VIH, traitée ou non. Par contre, l'infection par le VHC augmente le risque d'infection bactérienne, virale et fongique chez les patients infectés par le VIH, notamment en cas de cirrhose (165). Enfin, des données récentes suggèrent que le VHC pourrait être un cofacteur indépendant des troubles neurocognitifs plus fréquemment observés chez les patients VIH (166).

En cas d'infection par le VIH, l'hépatite C de présentation clinique identique que chez les patients VIH négatifs, se caractérise par la fréquence de la normalité des transaminases qui peut masquer une atteinte hépatique sévère. Elle se caractérise aussi par une positivité plus faible des anticorps anti-VHC (167).

Lorsque le déficit immunitaire est sévère, on peut observer une diminution du taux des anticorps, voire leur disparition. C'est ainsi qu'au stade de sida, en l'absence de positivité des anticorps anti-VHC, la recherche de l'ARN virale par PCR doit être réalisée. L'examen histologique d'une ponction biopsie hépatique (PBH), en dehors de contre indication, permet d'évaluer l'atteinte hépatique et décider une éventuelle prise en charge thérapeutique. On peut s'en passer avec les génotypes 2 et 3 (168).

En cas de co-infection VIH-VHC, le traitement de référence est l'association Interféron pégylé/Ribavirine. Il est indiqué à partir d'un stade de fibrose (F2) et chez les sujets avec fibrose portale (F1) associée à une activité inflammatoire (A2 ou A3) (169).

5.1.7.3 Syphilis :

L'incidence de l'association syphilis et infection par le VIH est en augmentation. Dans notre série, la co-infection a été retrouvée chez 5,83% des cas.

L'interaction entre les deux infections est bien établie. Ainsi, il est estimé que la présence d'une ulcération génitale, survenant lors d'une syphilis primaire, peut accroître la possibilité de transmission du VIH de 3 à 5 ordres de grandeur (170).

Le CDC recommande donc de réaliser une sérologie VIH chez tout syphilitique et vice-versa (171). Attitude que nous avons adoptée.

Le traitement de la syphilis précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH : benzathine pénicilline G (Extencilline®) à la dose unique de $2,4 \times 10^6$ U en intramusculaire. Afin de diminuer la douleur de l'injection, il est possible d'ajouter 2 ml de xylocaïne à l'ampoule d'Extencilline®. En cas d'allergie confirmée à la pénicilline, il est recommandé de réaliser une induction de tolérance (contact avec un service spécialisé) ; à défaut, malgré la faible expérience chez les patients infectés par le VIH, deux semaines de traitement par doxycycline (100 mg deux fois/j) sont proposées. Les macrolides, dont l'azithromycine, ne sont pas recommandés compte tenu de la possible résistance du tréponème à cette classe d'antibiotiques.

En cas d'absence de décroissance significative du titre du VDRL, le traitement recommandé est de 3 injections de benzathine pénicilline G de $2,4 \times 10^6$ U en IM à 8 jours d'intervalle.

Le traitement de la syphilis tardive sans signe neurologique repose comme chez les patients non infectés par le VIH sur 3 injections de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G réalisées en IM à une semaine d'intervalle.

En cas de neurosyphilis (clinique et/ou anomalies évocatrices du LCR) ou de syphilis ophtalmique, le traitement de référence est l'administration IV de pénicilline

G cristalline aqueuse à raison de 18 à 24 x 10⁶ U/j (3 à 4 x 10⁶ U toutes les 4 heures ou en perfusion continue) pendant 10 à 14 jours. La ceftriaxone IV à la dose de 2 g par jour pendant la même durée représente une alternative possible (172).

En cas d'allergie patente aux bêtalactamines, Il faut réaliser une induction de tolérance. La prévention de la réaction d'Herxheimer par prednisone est recommandée pendant les trois premiers jours de traitement.

5.2 TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL:

5.2.1 Organisation de la prise en charge médicale des PVVIH au Maroc :

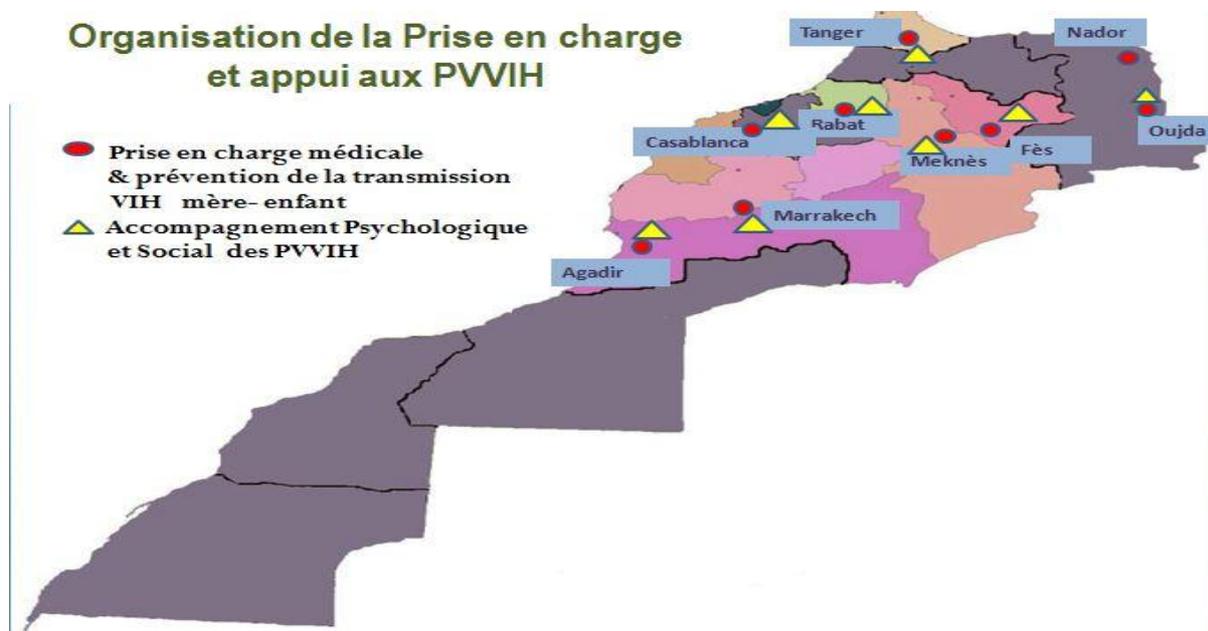
La prise en charge de l'infection à VIH/SIDA est organisé en centres référents hospitalo-universitaires(CRU) et centres référents régionaux (CR) des hôpitaux de santé publique.

Les CRU sont situés dans :

- ü Centre hospitalier Rabat-salé (service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina, service de pathologie infectieuse de l'hôpital d'enfants, le service de dermatologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V et le service de gynécologie III a la maternité Souissi) ;
- ü Centre hospitalier Ibn Rochd à Casablanca (service de maladies infectieuse ' adultes', le service de maladies infectieuses pédiatriques et le service de gynécologie A à la maternité Lalla Meryem) ;
- ü CHU Hassan II à Fès (service de médecine interne à l'hôpital des spécialités et l'hôpital Mère-enfant) ;
- ü Centre hospitalier Mohammed VI de Marrakech (service des maladies infectieuses et pneumologie à l'hôpital Ibn Nafis et l'hôpital Mère-enfant).

Les CR sont situés dans des centres hospitaliers régionaux et dans les hôpitaux militaires, qui disposent des médecins référents formés pour la prise en charge de l'infection par le VIH/SIDA, et travaille en collaboration avec les CRU. Ces

centres sont localisés au niveau des hôpitaux régionaux d'Agadir, Marrakech, Meknès et Oujda et les hôpitaux provinciaux de Tanger et Nador.



Organisation de la prise en charge des PVVIH au Maroc(24).

Les CR assurent le suivi médical et l'approvisionnement régulier des patients en ARV. Au niveau de CR, le stockage des ARV et des médicaments pour les infections opportunistes est sous la responsabilité directe de l'hôpital ou le centre est domicilié. La dispensation de ces médicaments ne peut se faire que par le médecin référent, ou le pharmacien exerçant au niveau du même service.

A cet effet, un outil de dispensation électronique (ODE) des médicaments a été mis en place au niveau de chaque centre référent.

En plus de son rôle en matière de prise en charge, le médecin référent est la personne ressource locale matière de formation et d'information des professionnels de santé de la région pour tous les aspects relatifs à l'infection par le VIH/Sida(24).

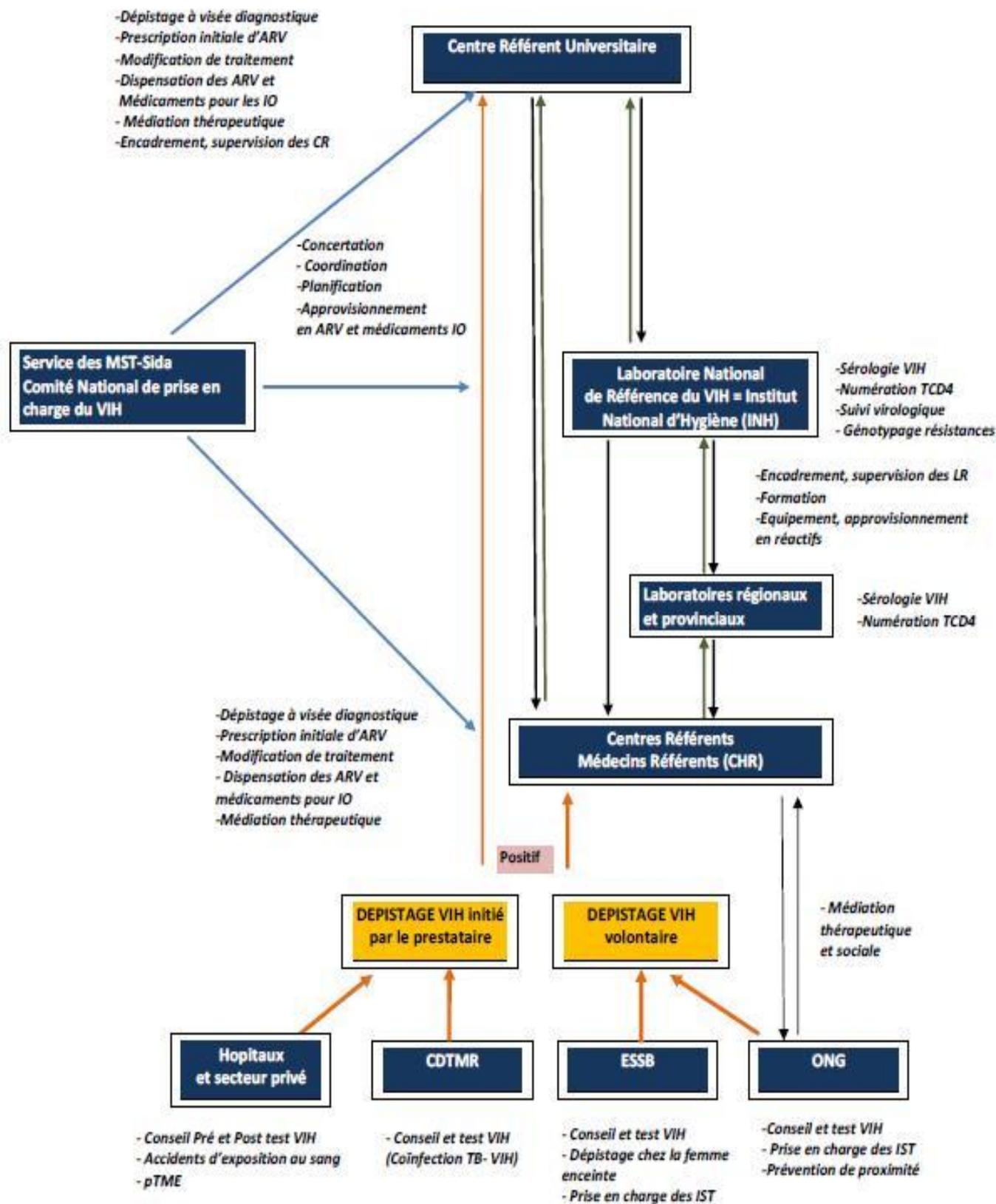
En vue d'assurer un accompagnement psychologique et social aux personnes vivant avec le VIH, les CRU et les CR collaboreront d'une manière étroite avec les ONG nationales ou locales qui disposent de compétences validées par le Comité d'accréditation de l'Appui Psychologique et Social. L'éducation thérapeutique, doit également répondre aux normes du dispositif national mis en place dans ce domaine.

En outre, il coordonne la décentralisation du diagnostic et du suivi biologiques de l'infection par le VIH, au niveau des laboratoires régionaux et provinciaux. Enfin, il approvisionne en équipements et en réactifs les laboratoires régionaux, et provinciaux.

L'organisation de la prise en charge et les relations entre les CRU, les CR, le Laboratoire National de Référence du VIH à l'Institut National d'Hygiène et les laboratoires régionaux et les structures de santé et centres d'ONG où s'effectue le diagnostic de l'infection à VIH sont résumées dans le schéma suivant :

Circuit des PVVIH au Maroc(24).

Circuit de prise en charge des personnes vivant avec le VIH



5.2.2 Initiation du traitement antirétroviral :

Après la découverte en 1983 de l'infection à VIH, il y'a eu en 1985 la mise en évidence du pouvoir inhibiteur de la réplication du VIH par la Zidovudine (Azidothymidine ou AZT). Puis d'autres analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) ont été mis sur le marché : la Didanosine (ddl), la Zalcitabine (ddC), la Stavudine (D4T) et la Lamuvidine (3TC).

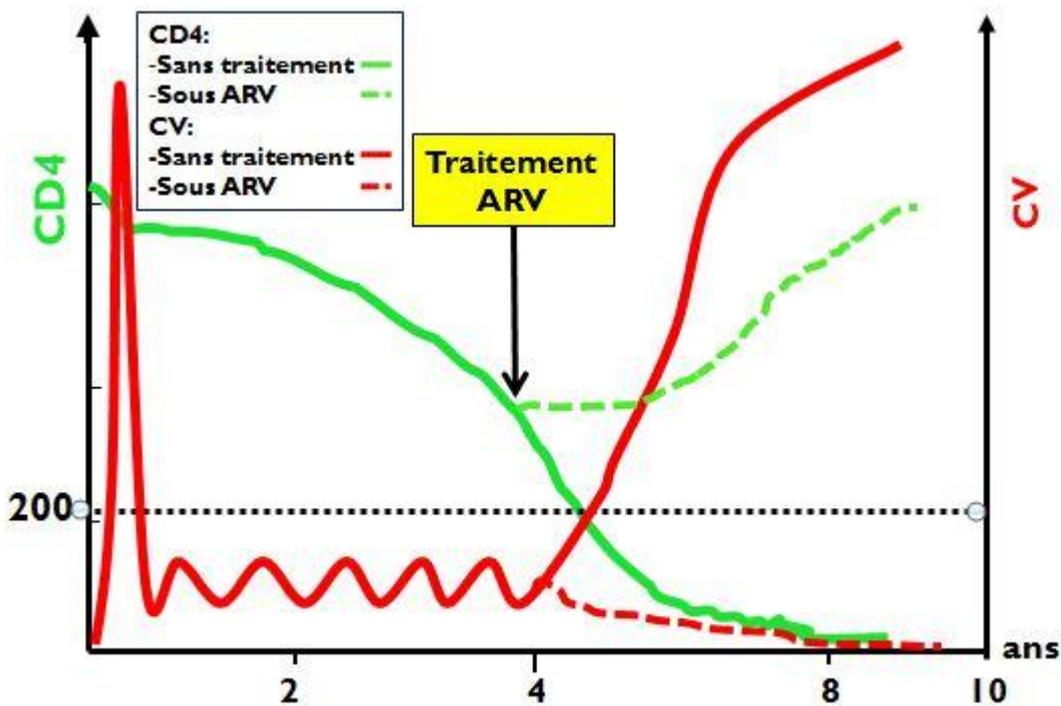


Figure 29 : Impact des ARV sur l'évolution du taux de CD4 et la charge virale.

Ces molécules utilisées en mono ou bithérapie ont prouvé leur efficacité, mais il est devenu évident qu'ils n'avaient qu'un effet partiel et temporaire.

L'avènement des antiprotéases (IP) en 1996 a permis d'affirmer l'importance d'une stratégie utilisant des associations ayant une activité antivirale la plus puissante possible. Plusieurs études ont montré l'efficacité supérieure des trithérapies antirétrovirales, avec l'inhibiteur de protéase ou l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (173, 174).

À titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le Sida en maintenant ou en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³. Dans la cohorte COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³ depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale (Lewden, CROI 2010, Abstract 527). Pour atteindre ce but, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/ml), ce qui maximalise la restauration immunitaire et minimalise le risque de sélection de virus résistants.

Au plan individuel, si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal du traitement antirétroviral, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- ü la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes,
- ü l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie,
- ü la réduction de la transmission du VIH.

Par ailleurs, dans une perspective de prévention collective, des données nouvelles suggèrent que le traitement antirétroviral pourrait constituer un outil performant de réduction du risque de transmission du VIH. Plusieurs études observationnelles ont démontré la réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les patients sous traitement antirétroviral. Dans une étude longitudinale au sein d'une cohorte de couples sérodifférents en Afrique, on a pu calculer que l'efficacité protectrice du traitement antirétroviral du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté est de 92 % (IC 95 % 43 %-99,8 %) (175).

Le souhait de réduire le risque de transmission sexuelle du VIH peut donc désormais constituer un argument recevable pour l'initiation d'un traitement antirétroviral.

Schémas thérapeutiques : les recommandations nationales :

Pour des raisons de simplification de la gestion des stocks et du processus d'achat des ARV, les prescriptions doivent être homogénéisées et simplifiées. Pour cela, il est recommandé d'adopter une stratégie thérapeutique comportant des schémas de première et deuxième ligne bien identifiés.

Le choix de l'association se fera selon plusieurs critères :

- Utilisation antérieure d'ARV
- Terrain (grossesse, hépatopathie, insuffisance rénale, neuropathie...)
- Capacité d'observance
- Interactions médicamenteuses potentielles.

Ø Schémas de première ligne :

Chez l'adulte, les schémas recommandés sont :

- En première intention² :

ü Soit ZDV + 3TC + EFV

ü Soit TDF + FTC + EFV

- En alternative :

ü Soit ZDV + 3TC + NVP

ü Soit TDF + FTC + NVP

Pour raison d'effets indésirables fréquents et pouvant être sévères, la prescription de d4T doit être abandonnée. En cas d'anémie contre indiquant la ZDV, c'est le TDF qui est recommandé.

En cas de coinfection par le virus de l'hépatite B (HVB), il est recommandé de prescrire un schéma comprenant deux molécules actives également sur le HVB : TDF+3TC ou TDF+FTC.

Si le médecin prescripteur juge que l'état du patient nécessite un IP d'emblée, la décision sera tributaire de la quantité d'ARV prévue à cet effet dans la commande

de l'année en cours. Cependant, dès que cela est jugé possible (charge virale indétectable), le changement de l'IP par un INNTI doit être envisagé.

les proportions relatives des schémas de première intention dépendent de commandes à venir. À partir de l'année 2011, il était prévu que la moitié de nouvelles prescription se fasse selon le schéma TDF+FTC+EFF(69). Cette attitude n'est pas encore prise très probablement faute de moyens(69).

Ø Schéma de deuxième ligne :

Au Maroc, la charge virale (CV) étant disponible en routine, elle constitue le critère principal définissant l'efficacité ou l'échec d'un traitement: une CV indétectable témoigne du succès du traitement, indépendamment des CD4. L'échec thérapeutique correspond à la situation d'une CV supérieure à 5.000 copies/ml, avec un recul d'au moins 6 mois après le début du traitement.

Il est impératif de procéder à l'analyse de l'échec: évaluer l'adhérence au traitement et le respect des précautions d'emploi des différents médicaments et rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses. Le dosage plasmatique des concentrations résiduelles peut aider à comprendre l'échec.

Avant tout changement de traitement, il est nécessaire de réaliser une deuxième CV.

Si des facteurs de mauvaise réponse thérapeutique ont été identifiés, la deuxième CV sera fait 3 à 6 mois après correction de ces facteurs. Le constat d'une efficacité permet de maintenir le même schéma thérapeutique. Si la CV est toujours supérieure à 5 000 copies/ml, le passage à un schéma de deuxième ligne est indiqué.

Il est recommandé d'avoir recours à un schéma comportant un IP boosté. Les schémas de deuxième ligne dépendent des molécules utilisées en première ligne et sont précisés sur le tableau suivant :

Schémas Première Ligne / Schémas Deuxième Ligne

ZDV + 3TC + EFV

TDF + (3TC ou FTC) + (ATV/r ou LPV/r)

ZDV + 3TC + NVP

TDF + (3TC ou FTC) + EFV

AZT + 3TC + (ATV/r ou LPV/r)

TDF + (3TC ou FTC) + NVP

Selon la littérature :

Le choix des 2 INTI de la trithérapie :

- ü L'association ténofovir + emtricitabine (Truvada®) est plus efficace sur le plan tant virologique qu'immunologique et mieux tolérée que l'association zidovudine + lamivudine (176,177).

Il faut calculer la clairance chez tous les malades avant l'initiation du traitement par Truvada®, et également de surveiller régulièrement la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois.

- ü L'association abacavir + lamivudine (Kivexa®) offre également l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance (Kivexa®, 1 cp/j). Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec l'efavirenz (178,179). Dans l'essai HEAT la non-infériorité de Kivexa® par rapport à Truvada® a été démontrée en termes d'efficacité virologique(24). Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5 % environ) est le principal inconvénient de cette association mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA B*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les sujets présentant ce groupe tissulaire (180).

ü L'association zidovudine + lamivudine (l'association la plus utilisée dans notre série) est celle pour laquelle on dispose de plus de données. Elle a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies.

Elle existe sous la forme d'une association fixe (Combivir®) à la dose d'un comprimé 2 fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale).

La toxicité mitochondriale s'exprime cliniquement par une plus grande fréquence de lipoatrophie comparativement à l'association TDF/FTC (181). En France cette association ne devrait plus être utilisée en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, recherche d'une bonne diffusion cérébro-méningée) (29).

En conclusion, selon les dernières recommandations françaises sur la prise en charge des malades infectés par le VIH :

Les associations fixes TDF/FTC ou ABC/3TC doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie.

TDF/FTC doit être préférée si la charge virale plasmatique est $\geq 5 \log_{10}$ copies/ml en particulier en cas d'association avec ATV/r ou EFV.

Lorsque la CV est $< 5 \log$ copies/ml, le choix entre ABC/3TC et TDF/FTC peut être fait au cas par cas et doit tenir compte d'éléments comme : co-infection VHB, insuffisance rénale.

L'association TDF/FTC doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou de risque de survenue d'insuffisance rénale.

L'association ABC/3TC ne peut être utilisée que chez des sujets non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

Le choix du 3^{ème} agent : IP/r vs INNTI vs INI

L'essai ACTG A5142 a comparé une trithérapie avec efavirenz avec une trithérapie avec lopinavir/ritonavir : le taux de réponse virologique était meilleur dans le bras efavirenz mais dans le bras lopinavir/r, il y avait une meilleure réponse immunologique, moins de résistance en cas d'échec et moins de lipodystrophie (195).

L'essai ACTG 5202 a comparé en double aveugle efavirenz avec atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec soit ABC/3TC soit TDF/FTC (182) (Daar E, CROI 2010, Abstract 59LB). Chez les patients ayant une charge virale < 100 000 copies ARN-VIH/ml, il n'y a pas de différence d'efficacité virologique entre ATV/r et EFV, que ce soit en association avec TDF/FTC ou avec ABC/3TC. En association avec ABC/3TC, ATV/r est mieux toléré qu'EFV. En association avec TDF/FTC, l'augmentation des lymphocytes CD4 à S48 et S96 est meilleure avec ATV/r qu'avec EFV.

En conclusion, notre attitude concorde avec celle de la littérature le 3^{ème} agent d'une première trithérapie doit être préférentiellement un IP/r ou un INNTI. Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes. Le raltegravir n'est pas recommandé de façon préférentielle comme 3^{ème} agent.

Le choix de l'INNTI : efavirenz vs névirapine :

Un seul grand essai randomisé a comparé efavirenz et névirapine dans une trithérapie comportant par ailleurs stavudine et lamivudine (183). Cet essai a montré que le taux d'échec virologique n'était pas significativement différent entre les patients recevant névirapine et ceux qui recevaient efavirenz mais l'équivalence n'a pas pu être affirmée. Des analyses complémentaires ont montré qu'il y avait

significativement plus d'éruptions cutanées sous névirapine que sous efavirenz chez les femmes ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ (184).

En conclusion, notre attitude concorde avec celle de la littérature, ainsi pour l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, il est recommandé d'utiliser préférentiellement l'efavirenz si on choisit un INNTI comme 3e agent.

Le choix de l'inhibiteur de protéase :

ü L'atazanavir/r a été évalué en comparaison au lopinavir/r dans l'essai CASTLE chez 833 patients naïfs à la dose de 300/100 mg 1 fois par jour en association avec TDF/FTC.

En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité de l'atazanavir a été démontrée. La réponse immunologique à 48 semaines est identique dans les deux bras. La tolérance lipidique est un peu meilleure pour l'atazanavir (185, 186).

ü Le darunavir/r a été évalué en comparaison au lopinavir/r dans le cadre de l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du darunavir a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans cette étude dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale > 100 000 copies/mL. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique sont meilleures (187,188).

ü Le lopinavir est coformulé avec le ritonavir (200/50 mg ou 100/25 mg par comprimé). La dose standard chez l'adulte est de 400/100 mg deux fois par jour. Un schéma en une prise par jour (800/200 mg x 1) a également

l'AMM, un essai ayant montré que ce schéma a la même efficacité immunovirologique et la même tolérance que le schéma conventionnel (189), même si sa tolérance digestive (diarrhée) est dans la pratique souvent moins bonne. En cas d'échappement virologique, les mutations de résistance ne sont sélectionnées que lentement.

ü Le saquinavir/r à la dose de 1 000 mg/100 mg deux fois par jour a été comparé au lopinavir/r dans l'essai Gemini (190) en association avec TDF/FTC. La non-infériorité du saquinavir/r a été démontrée sur le plan virologique. La tolérance lipidique est un peu meilleure, notamment pour ce qui est des triglycérides. Les échecs virologiques (2 CV consécutives > 400 c/ml à S16 ou au-delà) étaient au nombre de 11 sous SQV/r et 5 sous LPV/r (différence non significative). Une étude chez le volontaire sain a montré que saquinavir/r induit une augmentation significative de l'espace QT, ce qui impose des précautions d'emploi (QT long congénital, co-administration avec médicaments arythmogènes, coadministration avec médicaments susceptibles d'augmenter notablement l'exposition au saquinavir).

ü Le fosamprénavir/r à la dose de 700/100 mg deux fois par jour a été comparé au lopinavir/r en association avec abacavir/lamivudine. Cet essai a démontré l'absence de différence en termes de tolérance clinique et biologique entre les deux IP/r et la non-infériorité du fosamprénavir en termes d'efficacité immunovirologique à 48 et 144 semaines (205,206). La dose recommandée est de 700/100 mg deux fois par jour. L'administration à la posologie de 1 400/100 mg une fois par jour est possible sous réserve de contrôle des concentrations résiduelles d'amprénavir (191) et s'est avérée aussi efficace qu'atazanavir (300/100

mg) une fois par jour en association avec TDF/FTC dans un essai comparatif sur un petit nombre de patients (192).

ü L'indinavir/r a peu d'indications en première intention en 2008, compte tenu des autres options disponibles. Si on souhaite le prescrire, notamment pour tirer parti de sa bonne diffusion cérébrale en cas d'encéphalite à VIH, la dose recommandée est de 400 à 600 mg/100 mg ritonavir deux fois par jour, à adapter selon les résultats des dosages dans le plasma et au besoin le LCR(29).

En conclusion, il est recommandé d'utiliser préférentiellement atazanavir/r, darunavir/r ou lopinavir/r si on choisit un IP/r comme 3^{ème} agent.

A coté de ces schémas thérapeutiques, d'autres associations ont démontré leur efficacité comme la combinaison de deux antiprotéases avec 1 ou 2 inhibiteurs nucléosidiques (193).

Quant aux indications de l'instauration du traitement antirétroviral, elles restent objet de débats et d'incertitudes. Ainsi, les recommandations nationales

Concernant l'utilisation des antirétroviraux sont :

- Indépendamment du taux des CD4 pour :
 - Les patients symptomatiques ayant une affection classant au SIDA.
 - Les personnes Co-infectés par le VIH/HVB (HVB chronique active).
 - Les patients ayant une néphropathie liée à l'infection par le VIH.
 - Les patients ayant une thrombopénie sévère d'origine immunologique.
- Toute personne infectée par le VIH ayant moins de 350 TCD4 par mm³ (69)

Les recommandations françaises actuelles sont présentées dans le tableau suivant :

Situation	Recommandation
Patients symptomatiques (catégories B ou C), patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm ³	Débuter un traitement antirétroviral sans délai
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm ³	Débuter un traitement antirétroviral, sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt.
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 ≥ 500/mm ³	Données insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement Antirétroviral Il est toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes : <ul style="list-style-type: none"> -charge virale plasmatique > 100000 copies/ml -baisse rapide et confirmée des lymphocytes CD4 -co-infection par le VHC ou le VHB -âge >50 ans -facteurs de risques cardio-vasculaires. -souhait de réduction du risque de transmission Sexuelle. (29)

Les points de divergences essentiels entre les recommandations nationales et celles de France réside dans la précocité de mise en route sous traitement en France par rapport a nous et c'est probablement à cause de stock limité.

5.2.3 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL :

5.2.3.1 Observance :

L'observance est un comportement de prise du traitement avec une assiduité et une régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin. L'adhésion, ou motivation du patient pour vivre au quotidien avec son traitement, en est l'un des déterminants.

Ces notions s'intègrent aujourd'hui dans un cadre plus large de l'éducation à la santé. Le niveau d'observance requis est élevé Il a été démontré qu'une observance inférieure à 95 % augmentait fortement le risque d'échappement virologique, et que le risque d'échec croissait à mesure que l'observance diminuait (194). Les risques liés aux défauts d'observance sont l'échappement thérapeutique et le développement de virus résistants aux traitements. L'observance habituellement constatée dans les maladies au long cours est d'environ 50 % (195). Dans le contexte de l'infection par le VIH, l'étude APROCO/Copilote a mis en évidence une variation de l'observance au cours du temps (196). L'écart entre l'observance idéale et celle que parvient à atteindre la majorité des personnes « dans la vie réelle » reste important (86,51% dans notre série écart de 8,50).

Les facteurs susceptibles d'influer sur l'observance sont multiples. Ils peuvent être liés à l'efficacité du traitement, ses contraintes de prise ou à ses effets indésirables, essentiellement ceux perçus par le patient, à son adhésion à la stratégie thérapeutique, à ses conditions de vie et à leur évolution, à la présence éventuelle d'une dépression (également corrélée, de manière indépendante, à la progression clinique), à l'organisation du système de soins (compatibilité des

horaires de consultation et de délivrance des médicaments avec le mode de vie du patient) (195, 197).

L'observance ne peut pas être prédite avec fiabilité à partir de la « personnalité » ou de la situation initiale du patient. Il s'agit, au contraire, d'un phénomène largement lié au vécu du patient au cours du traitement et susceptible d'évoluer au cours du temps (198).

Le médecin qui suit le patient a un rôle de prescripteur et d'interlocuteur central (199).

La coordination et la communication entre les différents intervenants sont essentielles, afin d'éviter une juxtaposition d'interventions aboutissant, pour le patient, à une perception de morcellement de la prise en charge.

Enfin, l'éducation thérapeutique constitue un processus continu (195). Il reste impératif de planifier avec le patient, en fonction de sa situation et de ses besoins, un suivi éducatif systématique qui permettra de pérenniser les effets immédiats du programme.

5.2.3.2 Réponse immunovirologique :

Chez les patients très symptomatiques initialement, l'efficacité du traitement se traduit par une amélioration de l'état général avec reprise de poids et disparition des symptômes préexistants.

Les contrôles successifs de la charge virale s'assurent du maintien de l'indéteçtabilité. Une charge virale déteçtable impose la recherche d'un défaut d'observance et le contrôle de la charge virale. Il peut s'agir d'un « blip », qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (déteçtion d'une charge virale plasmatique comprise entre 50 et 1 000 copies/mL, le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais retrouvant une charge virale < 50 copies/mL).

La réponse immunologique sous un traitement antirétroviral efficace est jugée sur le gain des lymphocytes CD4, de l'ordre de 150 à 200/mm³ la première année, puis plus progressive. La remontée est habituellement plus lente et incomplète chez les patients âgés et/ou les patients dont l'immunodépression a été profonde et prolongée(29).

L'efficacité immunovirologique dans notre série (La charge virale est devenue indétectable dans 64 cas, soit 71,91%, avec un taux moyen de CD4 de 476/ml), est comparable à celle rapportée dans la série de GONZALEZ et al (une charge virale indétectable chez 69% des cas, et un taux moyen de CD4 de 500/ml) (200).

Diakhate N. (201), dans une étude rétrospective réalisée chez 59 patients traités par 2 INTI avec une antiprotéase, la charge virale était indétectable (< à 50 copies/mm³) dans 70.6% des cas à M6 (74,33% des cas dans notre série) et l'augmentation médiane des CD4 était de + 82 cellules/mm³ à M6 (+ 200 cellules/mm³ dans notre série).

5.2.3.3 TOLERANCE ET MODIFICATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL :

La tolérance du traitement est appréciée cliniquement (troubles digestifs, douleurs abdominales, signes cutanés, Lipodystrophie, etc....) et biologiquement (hémogramme, bilan lipidique, glycémie...).

De nombreux effets secondaires aux ARV sont régulièrement rapportés dans la littérature parmi ces effets, certains sont graves et nécessitent souvent l'interruption thérapeutique (202).

Les intolérances digestives affectent 30% des patients traités (16,61% des cas dans notre série) (202). Les troubles neuropsychiatriques ont été observés exclusivement chez les patients sous Efavirenz. Chez un patient, l'arrêt de la trithérapie a été décidé devant des troubles psychiatriques graves et dans un autre cas l'Efavirenz a été changé par l'Indinavir. La survenue de la neuropathie

périphérique a été rapportée dans 5 à 10% des patients traité par Stavudine (D4T) (1,12% des cas dans notre série) (203). Cette neurotoxicité est exacerbée lorsqu'il y'a une association au Didanosine (DDI).

Le syndrome lipodystrophique atteint 60 à 70% des patients (1,12% des cas dans notre série).

Les anomalies glucidiques se manifestent par un diabète type 2 dans 5 à 10% des cas (aucun cas dans notre série). Les anomalies lipidiques : présentes chez 30 à 50% des patients (14,60% dans notre étude), il s'agit d'une hypercholestérolémie dans 20 à 50% des cas (seulement 6,66% des cas dans notre série) et/ou d'une hypertriglycéridémie dans 15 à 70% des cas (uniquement 4,44% des cas dans notre série). ces anomalies lipidiques peuvent s'observer avec les INTI et les INNTI. L'efavirenz peut être responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total. Le ritonavir a un effet direct hépatique sur la production de VLDL. Tous les IP n'ont pas la même « toxicité » lipidique ; l'atazanavir, le saquinavir et le darunavir entraînent moins de troubles lipidiques que les autres. Cependant, le recul est limité et l'utilisation du ritonavir en « booster » suffit à modifier les paramètres lipidiques(29).

L'atteinte mitochondriale se caractérise par une élévation du taux de LDH chez 20% des patients (2,22% des cas dans notre série).

Dans notre série, la fréquence de certaines effets secondaires reste inférieure aux données de la littérature, probablement parce que la majorité de nos patients n'étaient pas sous traitement ARV pendant une durée assez prolongée.

5.2.3.4 EVOLUTION :

Les progrès dans le domaine de la thérapeutique antirétrovirale se sont traduits par la réduction de près de 75% de l'incidence des infections opportunistes, du nombre de cas de sida et du nombre de décès (3).

Les données provenant d'une cohorte de 66200 patients suivis dans 68 hôpitaux en France montrent entre le premier semestre 1996 et celui de 1997, une diminution de 50% des tuberculoses, 64% des toxoplasmoses, 68% des pneumocystoses et 80% des infections à CMV (29). Dans notre série, le pourcentage des infections opportunistes est passé de 54,44% (avant le traitement ARV) à 4,44% (après le traitement ARV).

Le développement des infections opportunistes (IO) au cours de la trithérapie survient dans 3,6 à 7,8% des cas (200, 204), (2,24% des cas dans notre série). Ces infections opportunistes apparaissent essentiellement au cours des premiers mois du traitement quand les patients ont un taux de CD4 encore bas (204). Ailleurs, la restauration immunitaire induit une réponse inflammatoire aux antigènes latents justifiant l'apparition de certaines infections opportunistes comme la tuberculose et la mycobactériose atypique (58).

Dans la littérature (200, 204, 205), les infections opportunistes rencontrées au cours des trithérapies sont les infections herpétiques (43%), la pneumocystose (24%), la toxoplasmose (4,7%), la tuberculose (4,7%) et la rétinite à CMV (4,7%).

La restauration immunitaire permet la disparition de parasites intestinaux comme les cryptosporidies et les microsporidies lors de la remontée du taux de CD4, alors qu'il n'existe pas de traitement antiparasitaire spécifique des ces infections opportunistes (223).

Pour d'autres infections virales, comme le Molluscum contagiosum ou la maladie de Kaposi, des études ont montré une évolution favorable sous traitement

antirétroviral efficace (206). Dans notre série, la guérison du sarcome de Kaposi a été notée dans 4 cas.

Frank j. (207) rapporte, dans une étude de 1255 patients traités par trithérapie, une diminution significative de la mortalité liée au SIDA qui est passé de 29,4% pour 100 patients-années en 1995 à 8,8% patients-années à la fin de l'année 1997. Dans cette même étude, l'incidence de 3 infections opportunistes majeures (pneumocystose pulmonaire, rétinite à CMV, mycobactériose atypique disséminée) est passée de 21,9 pour 100 patients-année à 3,7 (206).

Dans notre série, le pourcentage de décès chez les patients traités et non traités était respectivement de 15,00% et de 41,43%. On peut donc avancer que l'impact de la trithérapie ARV sur la survie des patients est très positif. Cependant, le nombre de décès reste encore considérable (18,33% de l'ensemble de nos patients) du fait que près de 63% des cas ont consulté pour la première fois au stade SIDA la présence de l'anémie était un facteur de risque surajouté chez nos malades décédés (63,63%) selon plusieurs études l'anémie quelque soit son degré est considéré comme facteur de surmortalité chez les malades séropositifs, Diallo DA et al dans une étude réalisée au Mali chez 133 sujets séropositifs, appariés a 133 séronégatifs a montré que La mortalité associée à l'anémie était plus élevée au cours de l'infection par le VIH qu'en l'absence d'infection par le VIH (208).

Cette complication hématologique relève principalement d'un défaut de production centrale chez les malades séropositifs, mais faute de preuve sur un meilleur cout/efficacité de son traitement par l'érythropoïétine recombinante dans notre contexte (faible revenu de nos malades), cette complication doit être une urgence privilégiant des transfusions de globules rouges.

Dans la littérature, les causes de décès sont divers, en rapport essentiellement avec les infections et les tumeurs opportunistes préexistantes ou survenant au cours

du traitement. La majorité des patients décédés était à un stade avancé de la maladie avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 50 cellules/mm³ (206). Dans notre série, les causes de décès étaient liées, dans la majorité des cas, aux affections opportunistes évolutives ou survenues au cours des trithérapies.

Dans l'enquête nationale sur les causes de décès en France, the french Survey « mortalité 2000 », chez 367 patients (209), les plus fréquentes étaient : LMNH dans 22% des cas, infection à CMV dans 21%, pneumocystose pulmonaire dans 13% des cas, toxoplasmose cérébrale dans 12% des cas (1,12% dans notre série), maladie de Kaposi dans 10% des cas (1,12% dans notre série) et la tuberculose dans 8% des cas (3,36% dans notre série).

5.3 Prévention de la transmission mère-enfant :

✓ Suivi de la femme enceinte séropositive

La prise en charge doit être pluridisciplinaire pour assurer le suivi clinique, immuno-virologique, obstétrical, psychologique et social.

Ø C'est une grossesse comportant un risque médical, nécessitant de ce fait un suivi au moins mensuel, à partir du deuxième trimestre. Le rythme du suivi échographique peut être le même que celui d'une femme non infectée par le VIH.

Ø Il faut rechercher et traiter correctement toute infection cervico-vaginale et toute IST.

Ø En plus des examens biologiques classiques, une sérologie de l'hépatite virale B et

C et un prélèvement cervico-vaginal pour examen bactériologique doivent être réalisés chez la patiente infectée par le VIH.

Ø Il est recommandé que les femmes enceintes ayant une infection à VIH soient suivies dans une structure de soins en mesure:

ü D'évaluer le degré du déficit immunitaire (numération des TCD4) et de la réplication virale (charge virale VIH). Ce bilan immunovirologique doit être réalisé au minimum trois fois pendant la grossesse, particulièrement à la 36ème semaine d'aménorrhée afin de décider du mode d'accouchement.

ü D'instaurer une prophylaxie primaire des infections opportunistes en fonction du chiffre des TCD4.

ü D'initier une thérapie antirétrovirale quand elle est indiquée.

Ø Tout geste invasif (biopsie du trophoblaste, amniocentèse, amnioscopie, cordocentèse) est contre-indiqué.

Ø Une consultation prénatale par un pédiatre formé en matière de pTME est souhaitable. Elle permettra une meilleure prise en charge du nouveau né.

✓ Traitement antirétroviral

Il est actuellement établi que la transmission verticale du VIH survient en fin de grossesse, autour de la naissance et en post-natal par l'allaitement maternel. La prophylaxie antirétrovirale réduit considérablement cette transmission. Il faut distinguer deux situations :

1. Les patientes qui n'étaient pas en cours de traitement par les

Antirétroviraux (ARV) avant le début de la grossesse:

Ø Si l'état clinique et/ou immuno-virologique de la patiente nécessite une thérapie antirétrovirale, il faut démarrer d'emblée une trithérapie.

L'association recommandée au Maroc est ZDV/3TC/IP boosté si l'âge de Grossesse est moins de 14 semaines d'aménorrhée. Au-delà de ce terme l'association l'IP boosté sera remplacée par l'Efavirenz (tératogène lorsqu'il est

prescrit pendant le premier trimestre). L'association DDI+D4T ne doit pas être prescrite (toxicité mitochondriale).

Ø Si l'état clinique et/ou immuno-virologique de la patiente ne nécessite pas de thérapie antirétrovirale, celle-ci ne sera démarrée qu'à la 14^{ème} semaine d'aménorrhée. Dans le cadre de la pTME.

L'association recommandée au Maroc dans ce cas est AZT/3TC /Efavirenz.

La surveillance clinique sera complétée par un bilan biologique comprenant hémogramme, ALAT et créatinine dès le démarrage du traitement ARV. A la 36^{ème} semaine d'aménorrhée, ce bilan sera complété par un bilan immunovirologique.

2. Les patientes qui étaient en cours de thérapie antirétrovirale avant le début de la grossesse :

Le traitement doit être poursuivi et la réponse immuno-virologique évaluée selon les règles usuelles. Cependant, l'Efavirenz doit être remplacé par un IP boosté si la grossesse date de moins de 14 semaines d'aménorrhée

3. Les patientes diagnostiquées au moment du travail

Mettre la mère sous monodose de Névirapine associée ZDV + 3TC.

pendant 7 à 10 jours. Ultérieurement, l'éligibilité maternelle à une trithérapie sera considérée en fonction des recommandations nationales.

Mettre le nouveau-né sous trithérapie pendant 6 semaines : monodose de NVP à raison 2 mg/Kg avant les 72 heures de vie et ZDV+3TC.

▼ Modalités d'accouchement

L'accouchement doit se faire à la maternité du centre référent ou du centre référent universitaire, en respectant la confidentialité et les précautions universelles pour éviter la transmission du VIH en milieu de soins.

Il faut éviter les touchers vaginaux répétés, le travail prolongé et la rupture artificielle des membranes. Les versions et la pose d'électrodes sur scalp sont contre indiquées. L'épisiotomie, le forceps et les ventouses sont à éviter au maximum.

La césarienne ne sera pas envisagée si la Charge Virale (CV) à la 36ème semaine d'aménorrhée est indétectable sous trithérapie antirétrovirale.

La césarienne est indiquée s'il existe une cause obstétricale, ou si la CV reste détectable sous thérapie antirétrovirale ou si le résultat est non disponible au moment de l'accouchement.

POINTS FORTS ET SUGGESTIONS

Points forts :

- Au Maroc Le nombre de personnes infectées par le VIH peut être estimé à 29 000 en 2012 dont seulement 6453 sont notifiés et suivies, parmi les malades séropositifs dans notre pays 80% ignorent leur statut sérologique.
- La concentration des malades dans La région Fès-Boulemane est parmi les concentrations les plus faibles dans le pays, Le nombre moyen de nouveaux cas enregistrés au niveau du centre référent (service de médecine interne CHU Hassan II à Fès) peut être estimé à 13 cas ce qui est insuffisant pour réduire le nombre des cas de séropositifs ignorant leur statut.
- L'infection au VIH-SIDA atteint préférentiellement les sujets jeunes et chez la population les plus exposée.
- Parmi les malades de notre série il y'a une proportion non négligeable des fumeurs actifs.
- Le dépistage chez le conjoint d'un patient séropositif était une circonstance de découverte fréquente de l'infection au VIH-SIDA.
- La plupart de nos malades ont découverts leur séropositivité à un stade avancé, ainsi les infections opportuniste étaient révélatrice de l'infection VIH-SIDA chez une proportion importante de nos patients ce qui retentit sur leur évolution avec une amélioration modeste et risque de mortalité considérable.

La tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente chez nos malades et dans notre pays (pays d'endémie), cette infection était un mode de révélation fréquent de la maladie cette infection est liée au décès chez la plupart de nos

patients. Les infections sexuellement transmissibles étaient fréquentes, chez les malades séropositifs.

- L'infection par le VHC touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH, et l'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue Plus rapidement vers la cirrhose. La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée a environ 7 % Chez les patients infectes par le VIH. L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.
- Malgré le bénéfice des antirétroviraux, l'incidence des tumeurs classant Sida mais aussi des cancers non classant est supérieure chez les patients infectés par le VIH à celle observée dans la population générale. Il existe une association significative entre l'immunodépression, même modérée, et le risque de survenue de tumeurs chez les personnes infectées par le VIH. L'ensemble des données épidémiologiques plaide en faveur du maintien ou de l'obtention d'un taux de CD4 > 500/mm³ pour diminuer le risque de cancer en Sus des mesures de prévention habituelles. Une réplication virale VIH non contrôlée est associée a une plus grande survenue Des lymphomes et a une moindre survie des patients traites pour ces néoplasies. Les taux de survie à 2 ans après un diagnostic de cancer restent significativement Plus faibles chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non Infectés.
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³. En dehors des situations d'urgence, la mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée avec le patient pour optimiser son adhésion au traitement.

Les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas. La persistance d'une réplication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4. Ainsi La prise en charge de la personne séropositive doit être globale, intégrant des aspects médicaux et thérapeutiques, psychologiques, préventifs et sociaux. L'éducation thérapeutique est essentielle dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. L'observance est l'un des éléments essentiels du succès thérapeutique. Les symptômes perçus et attribués au traitement par le patient, d'une part, la dépression, d'autre part, comptent parmi les facteurs majeurs influant négativement sur l'observance. La survie prolongée des patients infectés par le VIH impose l'évaluation régulière des comorbidités : complications cardio-vasculaires et métaboliques, hépatiques, rénales, osseuses, neurologiques, tumorales, toutes ces manifestations étant plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale.

Les suggestions :

Mettre en œuvre une politique de dépistage de l'infection à VIH permettant de traiter tous les patients qui relèvent de la recommandation de mise sous traitement, ce qui conduirait à une amélioration de la santé des personnes atteintes et permettrait d'espérer un meilleur contrôle de l'épidémie, ce dépistage doit être ciblé et régulier dans certaines populations ayant une forte incidence d'infection à VIH. La répétition régulière de ce dépistage devrait permettre le diagnostic de primo-infections et d'infections récentes et conduire à une prise en charge plus précoce. Une proposition d'un dépistage systématiquement aux partenaires sexuels des personnes infectées par le VIH.

- Dépister les IST au décours de toute prise de risque sexuel et au minimum annuellement la syphilis chez les sujets ayant des partenaires sexuels multiples
- proposer un sevrage tabagique en tenant compte de la motivation et des comorbidités associées, en s'aidant des consultations spécialisées de tabacologie.
- développer les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique conjointe des pathologies infectieuses et tumorales des patients VIH.
- Continuer la recherche systématique des infections opportunistes latentes et surtout celle de la tuberculose chez tout patient nouvellement diagnostiqué, avant l'introduction du traitement ARV surtout chez les malades très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm$).
- continuer à prescrire une prophylaxie systématique (pneumocystose, toxoplasmose), chez les malades avec $CD4 < 200/ml$, et réaliser un fond

d'œil et une PCR CMV tous les 1 à 3 mois chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$).

- Considérer le traitement ARV comme outil de prévention, et ainsi augmenter en parallèle la capacité de prise en charge de personnes dépistées dans le système de soins
- Commencer un traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH atteints d'une néoplasie et naïfs d'antirétroviraux, quel que soit le taux des lymphocytes CD4, et initier lors de toute chimiothérapie une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose, de la toxoplasmose et éventuellement de l'infection à CMV ou HSV.
- Rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB lors de la découverte d'une infection par le VIH et de maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets séronégatifs dont l'exposition au risque persiste.
- Renforcer des messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC notamment chez les usagers de drogues et les homo- ou bisexuels.
- Vacciner contre l'hépatite B :
 - 1) les patients non immunisés, y compris revacciner les personnes non répondeuses à un premier protocole vaccinal.
 - 2) les personnes de la famille ou de l'entourage d'un patient porteur du VHB, après dépistage.
- commencer un traitement antirétroviral sans délai chez les patients symptomatiques (catégories B et C de la classification CDC 1993), en tenant compte du traitement éventuel d'une infection opportuniste et des interactions possibles, ainsi que chez les patients asymptomatiques ayant

un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm³ ou < 15%. recourir préférentiellement à une trithérapie comportant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP/r. prendre en compte l'antériorité thérapeutique, en termes de résistance et de tolérance, avant de changer un traitement mal toléré.

- réaliser une synthèse hospitalière au moins annuelle, faisant le point sur l'infection par le VIH, son traitement, ses complications, les comorbidités.
- renforcer les consultations spécifiques dédiées à l'éducation thérapeutique.
- prévenir et prendre en charge les complications métaboliques, lipidiques ou glucidiques, passant par l'éducation hygiéno-diététique et l'aide au sevrage tabagique, la modification du traitement antirétroviral et un traitement spécifique hypolipémiant ou agissant sur le métabolisme glucidique si nécessaire.

CONCLUSION

D'après la présente étude, le profil aussi bien épidémiologique que clinique de nos patients est intermédiaire entre celui des pays de l'occident et celui des pays d'Afrique sub-saharienne.

Ainsi, la contamination de nos patients était due essentiellement à des rapports hétérosexuels, mode de contamination prédominant dans les pays d'Afrique. Viennent en second lieu les rapports "homo/bisexuels" et l'usage de drogue intraveineuse, mode de transmission prédominant en occident.

Au plan clinique, la fréquence de la tuberculose dans notre série est retrouvée également dans les séries africaines.

Au plan thérapeutique, l'impact des trithérapies sur l'évolution de l'infection à VIH a été jugé positif. L'utilisation des combinaisons antirétrovirales a permis d'obtenir une diminution de l'incidence des infections opportunistes, une amélioration de la survie et la qualité de vie des patients. Cependant, la fréquence des effets indésirables, la durée longue du traitement et la mauvaise observance constituent des contraintes thérapeutiques pouvant aboutir à l'échec thérapeutique.

Le programme d'éducation thérapeutique mis en œuvre à partir de l'année 2009, semble avoir permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints de l'infection par le VIH dans un pays à ressources limitées. Le partenariat entre le service de maladies infectieuses et l'association de lutte contre le sida (ALCS) constitue incontestablement un des aspects ayant favorisé la réussite d'un tel programme dans notre contexte.

L'évolution vers le décès de 18,33% de nos patients est due essentiellement au retard de consultation et donc du diagnostic.

La création d'un hôpital de jour, facilitation de l'accès à la consultation, diffusion large de l'information et de dépistage par des campagnes itératives vont permettre à remédier à ce retard.

RESUMES

RESUME

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des Retroviridae et au genre lentivirus, ce virus est responsable d'une pandémie mondiale avec plus de 33 Millions des sujets contaminés.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur l'évaluation de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH-SIDA au sein du centre référent de la région Fès-Boulmane (service de médecine interne de CHU Hassan II de Fès) Sur une période de 27 mois (du septembre 2003 au 31 décembre 2012). L'objectif de cette étude est de mettre en évidence la fréquence de patients infectés par le VIH notifiés au niveau du service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès, Rechercher les facteurs de risque de l'infection par le VIH, Décrire les circonstances de découverte de l'infection par le VIH, Elaborer les stratégies thérapeutiques actuelles de l'infection à VIH et la surveillance des malades sous traitement antirétroviral, et Chercher les principales complications survenues chez les malades séropositifs.

Durant cette période, le diagnostic de l'infection à VIH a été retenu chez 127 patients.

L'âge moyen des patients était de 33,47 ans. Au fil des années le nombre des femmes a augmenté progressivement arrivant à 45,78%, et Les patients étaient de sexe masculin dans 54,22% des cas.

Les facteurs de risque sont largement dominés par les relations sexuels non protégés représentant 78,% des cas, suivies par les relations "homo/bisexuelles" dans 1,67% des cas et l'usage de drogue intraveineuse dans 1,67% des cas.

Au moment du diagnostic, 52,50% des patients étaient au stade SIDA.

Les infections opportunistes retrouvées étaient une tuberculose dans 23,33% des cas, une candidose oropharyngée dans 8,33%, œsophagienne dans 1,66% des cas, une pneumocystose pulmonaire dans 5,00% des cas, une toxoplasmose cérébrale dans 5,00% des cas, une cryptococcose dans 0,83% des cas et une rétinite à cytomégalovirus dans 6,66% des cas.

Les atteintes tumorales étaient une maladie de Kaposi (MK) dans 4,16% des cas, un lymphome cérébral et un lymphome de burkitt dans 1 et deux cas respectivement.

Cent huit patients ont été traités par une trithérapie ARV durant 16 mois en moyenne.

A l'inclusion, le taux moyen de CD4 était de 207,16 cellules/mm³ et la charge virale moyenne était de 557.567 copies/ml. Les anomalies biologiques avant l'initiation du traitement étaient dominées par l'anémie présente dans 25,64% des cas. L'impact du traitement a été jugé positif dans 86,51% des cas. La réponse immunovirologique chez 77 patients, après 9 mois en moyen, a montré un taux moyen de CD4 à 307 cellules/mm³. La charge virale était indétectable dans 71,91% des cas.

L'adhérence au traitement a été facilitée par la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique à partir de l'année 2009 pour les patients traités.

Le décès est survenu chez 22 patients, 10 (46,46%) étaient sous traitement ARV et 12 (54,54%) ne l'étaient.

SUMMARY

The human immunodeficiency virus belongs to the family Retroviridae and the genus Lentivirus, this virus is responsible for a global pandemic with more than 33 million infected subjects.

This work is a retrospective study evaluating the care of people living with HIV-AIDS referral center in the region Fez-Boulmane (Internal Medicine CHU Hassan II of Fez) Over 27 months (September 2003 to 31 December 2012). The objective of this study is to highlight the frequency of patients infected with HIV reported at the Department of Internal Medicine University Hospital Hassan II of Fez, search risk factors for HIV infection, describe the circumstances discovery of HIV, Develop current treatment strategies for HIV infection and monitoring of patients on antiretroviral therapy, and major complications occurred Search in patients with HIV.

During this period, 127 patients were HIV-infected. Initially.

The average age of patients was 33, 47 years. Patients were male in 67, 5% of the cases, Over the years the number of women has increased steadily reaching 45.78%, and the patients were male in 54.22% of cases.

Risk factors are largely dominated by heterosexual relationships representing 91.66% of cases, followed by relations "homo / bisexual" in 1.67% of cases and intravenous drug use in 1.67% of cases.

At the time of diagnosis, 52, 50% of the patients were at the stage of AIDS.

Opportunistic infections were found in 23.33% of tuberculosis cases, candidiasis in oropharynx 8.33%, 1.66% in esophageal cases, pulmonary pneumocystosis in 5.00% of cases, cerebral toxoplasmosis in 5, 00% of cases, cryptococcosis in 0.83% of cases, and cytomegalovirus retinitis in 6.66% of cases.

Violations were tumor Kaposi's sarcoma (MK) in 4.16% of cases, cerebral lymphoma and Burkitt's lymphoma in one and two cases, respectively.

One hundred and eight patients were treated with triple ARV therapy for 16 months on average.

At the time of treatment beginning of ART, The average CD4 T cells count was 207,16 cells/mm³ and the average of viral load was 557.567 copies/mm³. Laboratory abnormalities before the initiation of treatment were dominated by anemia present in 25.64% of cases. The impact of treatment was considered positive in 86.51% of cases. Immunovirological response in 77 patients after 9 months on average, showed a mean CD4 count of 307 cells / mm³. Viral load was undetectable in 71.91% of cases.

An educational program to improve the treatment adherence from the year 2009 of HIV patients was introduced.

Among 22 patients who were dead, 10 (46,46%) were treated by ART and 12 (54,54%) were not.

ملخص

فيروس نقص المناعة المكتسبة ينتمي الي عائلة الـرتروفيريدي نوع الـنتي فيريس وهذا الـفيروس مسؤول عن (وباء عالمي مع اكثر من 33 مليون شخص مصاب), وهذا العمل هو عبارة عن دراسة بأثر رجعي علي تقييم الاعتاء بالأشخاص المصابين بهذا الـفيروس في المركز المرجعي لمنطقة فاس بولمان (قسم الطب الباطني في المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس) خلال فترة من 27 شهر (من شتمبر 2003 الي 31 دجمبر 2012) الهدف من هذه الدراسة هو احصاء حالات الاصابة بـفيروس نقص المناعة المكتسبة المسجلة في قسم الطب الباطني بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس والبحث عن عوامل خطر الاصابة بهذا الـفيروس وتطوير استراتيجيات العلاج الحالية ومراقبة المرضي تحت العلاج الثلاثي والبحث عن اهم المضاعفات لدي المرضي المصابين بهذا لـفيروس .

في الفترة الممتدة ما بين سبتمبر 2003 و دجمبر 2012 تم تشخيص اصابة 127 شخص بـفيروس نقص المناعة المكتسبة.

وكان متوسط العمر لدى المرضي 33.74 سنة ولوحظ زيادة في نسبة عدد النساء المصابات بهذا الداء مع مرور السنوات لتنتقل هذه النسبة إلى 45,78% بينما ظلت نسبه الاصابه لدى الرجال طاغية بنسبه 54,22%

وتعتبر العلاقات الجنسية الغير المحمية العامل الخطورة الاكثر بنسبه 78% من الحالات يليها اللواط بنسبه 1,67% من الحالات واستعمال المخدرات عن طريق الحقن 1,67% من الحالات

عند تشخيص المرض كان 52,50% من المرضي في مرحله السيدا

كانت التعقعات الانتهازية عبارة عن داء السل 23,33% من الحالات وداء التهاب البلعوم المبيضى 8,33% داء المكتيسات الرئوى 5% داء المقوسات 5% داء المستخفيات السماوى 5% والتهاب الشبيكيه بالحمى مضخمه الخلايا ب 6,60% من الحالات.

كانت حالات الاصابه بالسرطان عبارة عن مرض كابوزى فى 4,16% لمفوم دماغى فى حاله واحده ولمفوم بيركيتى فى حالتين.

108 حاله تم علاجها عن طريق العلاج الثلاثى خلال 16 شهر فى المتوسط.

عند بداية العلاج كان معدل الخلايا اللمفاوية"ت" يناهز 207,16 خلية /مم³ وكان معدل الشحنة الفيروسية 557567 نسخة /مم³ وكان العرض البيولوجى المهيمن لدى المرضى قبل بداية العلاج هو فقر الدم بنسبة 25,64% من الحالات وكان مفعول العلاج ايجابيا عند 86,51% من الحالات .

بعد معدل 9 اشهر من العلاج كان معدل نسبة اللمفاويات "ت" CD4 هو 307 خلية /مم³ نسبة المرضى ذوى الشحنة الغير المكشوف عنها 71,91% من الحالات.

تم انجاز برنامج للتربية العلاجيه ابتداء من العام 2009 لتسهيل متابعة المرضى للعلاج. سجلت 22 حالة وفاة من بينهم 10 كانوا تحت العلاج الثلاثى بينما 12 لم يتم علاجه .

REFERENCES

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Scie* 1983;220:868-71.
2. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Scie* 1986; 233:343-6.
3. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. *Lancet* 1981; 2:598-600.
4. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009; 15:871-2.
5. Freed E.O. HIV-1 replication. *Somat. Cell Mol. Genet.* 2001; 26:13-33.
6. L. Larrouy, F. Brun-Vézinet, D. Descamps, et Al. Sites de clivage de gag et résistance du VIH aux inhibiteurs de la protéase. *Antibiotiques* 2010; 12:100-106.
7. Mc Grath K.M., Hoffman N.G and Al. Using HIV-1 sequence variability to explore virus biology. *Virus Res*, 2001, 76: 137-160.
8. Ramirez BC, Simon-Loriere E, Galetto R, et al. Implications of recombination for HIV diversity. *Virus Res* 2008; 134:64-73.
9. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
10. Ramirez BC, Simon-Loriere E, Galetto R, et al. Implications of recombination for HIV diversity. *Virus Res* 2008; 134:64-73.
11. Levy JA. Infection by human immunodeficiency virus-CD4 is not enough. *N Engl J Med* 1996; 335:1528-30.
12. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nat Med* 1996; 384: 529-34.
13. Penny Lewthwaite, Ed Wilkins. Natural history of HIV/AIDS. *Medicine* 2005 ; 33:6.

14. OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel recommandations pour une approche de santé publique ; 2006.
15. CDC. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings 2006.
16. Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, et al. HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. Lancet 1994; 343:1393-4.
17. Zouhair S, Roussin-Bretagne S, Moreau A, et al. Group O human immunodeficiency virus type 1 infection that escaped detection in two immunoassays. J Clin Microbiol 2006;44:662-5.
18. HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Modalités de réalisation des tests de dépistage, Octobre 2008.
19. Kline RL, McNairn D, Holodniy M, et al. Evaluation of Chiron HIV-1/HIV-2 recombinant immuno-blot assay. J Clin Microbiol 1996; 34:2650-3.
20. Brahim Admou, Laila Zougaghi, Nabila Sora, et Al. Profils western-blot et stades cliniques chez les patients séropositifs au VIH au Maroc. Rev Fr lab 2009;416 :19.
21. Koeck JL, Dubrous P, Coulot P et al. Problèmes posés par l'interprétation des tests western-blot VIH-1 en 1997. Rev Fr lab 1997; 294:69-73.
22. Ming Guan. Frequency causes and new challenges of indeterminate results in western blot confirmatory testing for antibodies to human immunodeficiency virus. Clin Vaccine Immunol 2007; 14(6):649-59.
23. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic | 2012.
24. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE. Programme de lutte contre le sida Situation épidémiologique du SIDA au Maroc 2012

25. InVS. : Bulletin épidémiologique hebdomadaire (n°43-44 29 novembre 2011)
Numéro thématique : L'infection à VIH-sida en France en 2009-2010 : découvertes de séropositivité, admissions en ALD et pathologies inaugurales de sida.
26. ONUSIDA. : Fiche d'information régionale 2012
27. SAKHRAOUI S. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine au Maroc Thèse méd., Casablanca, 1998 ; n° : 138.
28. Mr. Kamal ANAGJOUN. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS DES PATIENTS AYANT UNE INFECTION A VIH/SIDA ORIGINAIRES DE LA VILLE DE MARRAKECH. 2006 thèses num : 243
29. YENI P. (sous la direction de). Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'Experts. Paris: Médecine Sciences, Flammarion, 2010, 27 p.
30. Unified Interagency Information-statistics System of the Federal Statistics Agency of the Russian Federation:2012.
31. HOEN B. Primo-infection par le VIH. In: GIRARD P.-M., KATLAMA C., and PIALOUX G. VIH. 7e ed. Dion, 2007, 71-73.
32. ONUSIDA Le point sur l'épidémie du SIDA en décembre 2004 : Moyen-Orient et Afrique du Nord. 14 décembre 2004.
33. Bénard A, Tessier JF, Rambeloarisoa J et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour: prospects for prevention? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10: 378-383.
34. Duval X, Baron G, Garelik D et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. Antivir Ther, 2008, 13 (3): 389-397.

35. ZANNOU D.M., KINDE-GAZARD D., VIGAN J., ADE G., SEHONOU J.J., ATADOKPEDE F. et al. Profil clinique et immunologique des patients infectés par le VIH dépistés à Cotonou, Bénin *Méd. Mal. Infect.*, 2004 ; 34 :225-228.
36. MARLINK R.G., TLOU S.D. Clinical spectrum and treatment of HIV-related diseases. 2nd edition. In: Essex M., Mboup S., Kanki P.J., editors. *AIDS in Africa*. New York: Kluwer academic/Plenum publishers, 2002; p.297-457.
37. MAYAUD C., CADRANEL J. AIDS and the lung in a changing world *thorax*, 2001; 56: 423-6.
38. ROSENBAUM W. Le SIDA Impact médecin hebdo- Les dossiers du praticien. SIDA : guide pratique, 1995 : 24-29.
39. OKOME-NKOUMOU M., MBOUNJA-LOCLO M.E., KOMBILA M. Panorama des affections opportunistes au cours de l'infection par le VIH, Gabon : synthèse. *Cahier d'études et de recherches francophones/santé* 2000 ; 10 (5) : 329-37.
40. AUBRY D., BIGI RIMANA F., NDABANEZE E. Les aspects actuels du syndrome d'immunodéficience acquise de l'adulte. A propos de 300 cas observés en deux ans à Bujumbura (Burundi) *Méd. Afr. Noire*, 1990 ; 37(10) : 898-901.
41. SACKTOR N. The epidemiology of human immunodeficiency virus- associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J. Neurovirol*, 2002; 8 (suppl 2): 115-21.
42. ODILE H., LOIC G. Epidémiologies des tumeurs malignes associées à l'infection par le VIH. *Bull. Canc*, 2003; 90 (5): 387-92.
43. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, Klotman ME, Klotman PE: Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007, 21:2101-2103 ;

44. Lucas GM, Mehta SH, Atta MG, Kirk GD, Galai N, Vlahov D, Moore RD: End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS* 2007, 21:2435-2443.
45. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, Gatell J, Phillips AN, Ledergerber B, Lundgren JD, EuroSIDA Study Group: Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010, 24:1667-1678.
46. DANET S., HAURY B. Ministère de la Solidarité de la Sante et de la Protection Sociale. Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques. (D.R.E.E.S.) L'état de sante de la population en France, rapport 2007. Paris : 2008,246p.
47. Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 714-7.
48. WISDOM A., HAWKINS D., Atlas de poche des maladies sexuellement transmissibles. Paris : Médecine Sciences, Flammarion, 2004, 336 p.
49. CENTRE FOR DISEASES CONTROL Impact of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *US MMWR* 1987; 36: 1-155.
50. PODZAMCZER D., CASANOVA A., SANTAMARIA P. Esophageal candidiasis in the diagnosis of HIV-infected patients. *JAMA* 1988; 259 (9): 1328-9.
51. ANTINORI A., AMMASSARI A. Clinical criteria versus endoscopy in the diagnosis of Candida esophagitis ET various HIV-1 disease stages. *Endoscopy* 1995; 27 (5): 371-6.
52. MINAMOTO GRACES Y., ROSENBERG AMY S. Fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Med. Clin. North Am.*, 1997; 81 (2): 381-409.

53. PAPPAS P.G., REX J.H, SOBEL J.D. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin. Infect. Dis., 2004; 161-189.
54. MAENZA J.R., KERNLY J.C., MOORE R.D. Risk factor for fluconazole resistant candidiasis in HIV-infected patients. J. Infect. Dis., 1996, 173: 219-225.
55. H. Harmouche, W. Ammouri. La co-infection VIH-Tuberculose. Rev Méd intern 2009. 30: 273-S276.
56. Girardi E, Sabin CA, Monforte AA, et al. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. CID 2005; 41:1772-82.
57. MARCHAND C., HIMMICH H., MAAROUFI A., SOHIER N., CHAMBON J.F., GAGNAYRE R. Mise en oeuvre et évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique (2000-2001) pour les patients atteints du VIH à Casablanca, au Maroc. Cahier Santé, 2005 ; 15 (2) : 2-8.
58. HARRIES A., HARGREAVES N., KEMP J. Deaths from tuberculosis in sub-saharan Africa countries with a high prevalence of VIH-1. Lancet 2001; 357: 1519-23.
59. COLEBUNDERS R., LAMBERT M.L. Management of co-infection with HIV and TB. BMJ 2002; 324: 802-3.
60. CORBETT E.L. WATT C.J., WALKER N., MAHER D., WILLIAMS B.G., RAVIGLIONE M.C. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interaction with the HIV epidemic. Archives of internal medicine, 2003; 163: 1009-1021.
61. BADRI M., EHRLICH R., WOOD R. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2001; 5: 225-32.
62. Guidelines. For Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, NIH, and the HIV Medicin Association of the Infectious Diseases Society of America, 2009.

63. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents Recommendations for a public health approach 2010.
64. HAVLIR D.V., BARNES P.F. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 367-73.
65. HARRIES A., HARGREAVES N., KEMP J. Deaths from tuberculosis in sub-saharan Africa countries with a high prevalence of VIH-1. Lancet 2001; 357: 1519-23.
66. K. Lacombe, P.-M. Girard. Traitement et prévention des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH : mise au point en 2004. Partie 2 : infections bactériennes, virales et fongiques. Méd. Mal Infect 2004 ; 34 : 246-256.
67. Rose DN. Short-course prophylaxis against tuberculosis in HIVinfected persons. A decision and cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1998; 129:779-86.
68. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. Ann Intern Med 2002; 137:640-7.
69. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE. Révision de la Stratégie nationale de diagnostic et de prise en charge du VIH-SIDA. Circulaire du 135 NOV 2012.
70. ROZENBAUM W. Le SIDA : Guide infection à VIH 2001 Impact médecin, 2001; 54-75.
71. STEN J., PARROT A., CADRANEL J., MAYAUD C. Infection à pneumocystis carinii: clinique. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Mal. Inf., 1996; 10: 591-8.
72. CHOUAID C., HOUSSET B. Stratégies diagnostiques de la pneumocystose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH. Analyse décisionnelle et conséquences medico-économiques. Rev. Mal. Resp., 1996, 13:265-275.
73. MASLO C., GIRARD P.M. Pneumocystose pulmonaire et toxoplasmose cérébrale chez le sujet infecté par le VIH. Rev. Prat., 1996, 46: 2109-2111.

74. HYGNES W.T. Prevention and treatment of pneumocystis carinii pneumonia. Ann. Rev. Med., 1991, 42: 287-93.
75. LACOMBE K., GIRARD P.M. Traitement et prévention des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH. Med. Mal. Infect., 2004; 34: 239-245.
76. NAVIN T., RIMLAND D., LENNOX J. Risk factors for community-acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. J. Infect. Dis., 2000, 181: 158-64.
77. PIKETTY C., GILQUIN J., KAZATCHIKINE M. Accoutumance au triméthoprim-sulfaméthoxazole chez les malades infectés par le VIH. Ann. Méd. Int., 1996, 147 (5): 327-330.
78. LEOUNG G., STAFORD J.F., GIORDANO M.F. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. J. Infect. Dis., 2001; 184: 992-997.
79. NATH A., SINAI A.P. Cerebral toxoplasmosis. Curr. Treat. Option Neurol., 2003; 5: 3-12.
80. GIRARD P.M., LANDMAN R., GAUDEBOUT C. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N. Engl. J. Med., 1993; 328 (21): 1514-20.
81. DEQUIROS J.C.L.B., MIRO J.M., PENA J.M. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. N. Engl. J. Med., 2001; 344 (3): 159-67.

82. FURRER H., OPRAVIL M., ROSSI M. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of pneumocystis carinii pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS*, 2001, 15: 501-507.
83. BOUREE P., DUMAZEDIER D., MAGDELEINE C., SOBESKY G. Toxoplasmose cérébrale et sida à la Martinique. *Méd. Trop.*, 1997, 57, 259-261.
84. MORLAT PH., RAGNAUD J.M., GIN H., LACOSTE D., BEYLOT J., AUBERTIN J. La toxoplasmose cérébrale au cours du SIDA. *Méd. Mal. Infect.*, 1993;23: 183-189.
85. Navia BA, Petito CK, Gold JW, Cho ES, Jordan BD, Price RW. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol.* 1986 Mar;19(3):224-38.
86. Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC, Creed L. Movement disorders and AIDS. *Neurology.* 1987;37:37-41.
87. Sanchez-Ramos JR, Factor SA, Weiner WJ, Marquez J. Hemichorea-hemiballismus associated with acquired immune deficiency syndrome and cerebral toxoplasmosis. *Mov Disord.* 1989;4(3):266-73.
88. Loft BJ, Remington J. AIDS commentary toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis.* 1988;157:1-6.
89. Tse W, Cersosimo MG, Gracies JM, Morgello S, Olanow CW, Koller W. Movement disorders and AIDS: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004 Aug;10(6):323-34.
90. CINGOLANI A., DE LUCA A., AMMASSARI A. PCR detection of toxoplasma gondii DNA in CSF for the differential diagnosis of the AIDS-related focal brain lesions. *J. Med. Microbiol.*, 1996, 45: 472-6.

91. KATLAMA C., DE WIT S., O'DOHERTY, VAN GLABEKE N., CLUMECK AND ENTA STUDY GROUP. Pyriméthamine-sulfadiazine versus pyriméthamine-clindamycine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin. Infect. Dis., 1996; 22: 268-75.
92. FERNANDEZ-MARTIN J., LEPOR C., MORLAT P., MEYOHAS M.C., CHAUVIN J.P., VILDE J.C. Pyrimethamine-clarithromycine combination for therapy of acute toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother, 1991; 35: 2049-52.
93. MUSSINI C., PEZZOTTI P., GOVONI A. Discontinuation of primary prophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. J. Infect. Dis., 2000; 181: 1635-42.
94. ZELLER V., TRUFFOT C., AGHER R. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminate mycobacterium avium complex infection and toxoplasmic encephalitis. Clin. Infect. Dis., 2002; 34: 662-7.
95. Furrer H, Opravil M, Rossi M et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of Pneumocystis carinii pneumonia : prospective multicentre study. AIDS, 2001, 15 : 501-7.
96. Lederberger B, Mocroft A, Reiss P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy: Eight European Study Groups. N Engl J Med, 2001, 344 : 168-74.
97. Bertschy S, Opravil M, Cavassini M et al. Discontinuation of maintenance therapy against Toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to antiretroviral therapy. Clin Microbiol Infect, 2006, 12: 666-71.

98. Walker AS, Ford D, Gilks CF et al. Daily cotrimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy; an observational analysis of the Dart cohort. *Lancet*, 2010, 375: 1278-86.
99. MUSSINI C., LETTOANG P., LAUTIER-FRAU M., ZERDOUN E., ZAZOUN L., ROBINET M. et al. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am. J. Ophthalmol.*, 1992; 114 (02): 130-5.
100. DROMER F. Cryptococcose. *Rev. Prat.*, 2001; 51: 738-41.
101. JELLINGER K.A., SENTINEK U., DRLICEK M., BOHM G., STEURER A., LINTNER F. Neuropathology and general autopsy finding in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol.*, 2000; 100: 213-20.
102. DUPONT B., CREWE BROWN H.H., WESTERMANN K. Mycoses in AIDS. *Med. Mycol.*, 2000; 38 (suppl 1): 259-67.
103. PERFECT J.R., CASADEVALL A. Cryptococcosis. *Clin. Infect. Dis. North Am.*, 2002; 16: 837-74.
104. VAN DER HORST C.M., SAAG M.S., CLAUD G.A. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337:15-21.
105. SAAG M.S., GRAY BILL R.J., LARSEN R.A. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 710-719.
106. LARSEN R.A., BOZZETTE S.A., JONES B.E. Fluconazole combined with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 1994; 19: 741- 747.
107. GRAY BILL J.R., SOBEL J., SAAG M.S. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 47-54.

108. SAAG M.S., CLOUD G.C., GRAYBILL J.R. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-Associated cryptococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 28: 291-196.
109. ABERG J.A., PRICE R.W., HEEREN D.M. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy of disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome: following immunologic response to antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2002; 185: 1102-1179.
110. MOCROFT A., KATLAMA C., JOHNSON A.M. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet*, 2000; 356: 291-6.
111. CLIFFORD D.B. AIDS dementia. *Med. Clin. North Am.*, 2002; 86: 537-50.
112. FOUDRAINE N.A., JURRIAANS S., WEVERLING G.J. Durable HIV-1 suppression with indinavir after failing lamivudine-containing double nucleoside therapy: a randomized controlled trial. *Antivir. Ther.*, 2001; 6: 55-62.
113. DE LUCA A., CIANCIO B.C., LARUSSA D. Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals. *Neurology*, 2002; 59: 342-7.
114. SACKTOR N., TARWATER P.M., SKOLASKY R.L. Multicenter for AIDS cohort study (MACS). CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing. *Neurology*, 2001; 57: 542-4.
115. VAN DER HORN G.J., MEENKEN C., REISS P., DESMET M.D. Effects of protease inhibitors on the course of CMV retinitis in relation to CD4 + lymphocyte responses in HIV+ patients. *Br. J. Ophthalmol.*, 1998; 82 (9): 988-90.

116. STUDIES OF OCCULAR COMPLICATIONS OF AIDS. Research group and the ACTG group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: the ganciclovir cidofovir cytomegalovirus retinitis trial. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001, 131: 456-45.
117. Lalerazi J, Lindley J, Walmsley S et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of Cytomégalovirus retinitis. *J Acquir Immun Def Synd*, 2002, 30 : 392-400.
118. Jouan M, Saves M, Tubiana R et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Restimop Study Team. *AIDS*, 2001, 15: 23-31.
119. Salmon-Ceron D, Mazon MC, Chaput S et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, 14: 1042-9.
120. Wohl D, Kendall M, Andersen J et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia : results of ACTG protocol A 5030. *HIV Clin Trials*, 2009, 10 : 143-52.
121. JANOFF E.N., LIMAS C., GEBHARD R.L., PENLEY K.A. Cryptosporidial carriage without symptoms in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.*, 1990; 112 (1): 75-6.
122. Gargala G. Drug treatment and novel drug target against *Cryptosporidium*. *Parasite*, 2008, 15: 275-81.

123. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES et al. Paromomycin : no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. Clin Infect Dis, 2000, 31: 1084-92.
124. EEFTINCK SCHATTENKERK J.K., VAN GOOL T., VAN KETEL R.J. Clinical significance of small-intestinal microsporidiosis in HIV-1 infected individuals. Lancet, 1991; 337 (8746): 895-8.
125. CARR A., MARRIOT D., FIELD A. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet, 1998; 351: 256-260.
126. Molina JM, Chastang C, Goguel J et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS. A randomized double-blind controlled trial. J Infect Dis, 1998, 177: 1373-7.
127. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C et al. Fumagillin for treatment of intestinal microsporidiosis in immunocompromised patients : a randomized double-blind controlled trial (ANRS 090). New Engl J Med, 2002, 346: 1963-9.
128. Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C et al. Isosporiasis in patients with HIV-infection in the HAART era in France. HIV Medicine, 2008, 9; 126-30.
129. Stewart JA, Reef SE, Pellett PE et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 1995, 21: 114-20.
130. CAUMES E. Infection à herpès simplex virus et varicelle-zona au cours de l'infection par le VIH. Med. Mal. Infect., 1998; 28: 245-52.
131. Balfour HH, Benson C, Braun J et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. J Acquir Immun Defic Syndr, 1994, 7 : 254-60.

132. COSTNER M., COCKERELL C.J. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch. Dermatol.*, 1998; 134: 1290-2.
133. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*, 2006, 20: 1645 -1654.
134. ODILE H., LOIC G. Epidémiologies des tumeurs malignes associées à l'infection par le VIH. *Bull. Canc*, 2003; 90 (5): 387-92.
135. IVES N., GAZZARD B., EASTERBOOK P. The changing pattern of AIDS-defining illness with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J. Infect. Dis.*, 2001; 42: 134-9.
136. FRANCOIS B., CELESTE L. Le sarcoma de Kaposi. *Bull. Canc.*, 2003; 90 (5): 393-8.
137. KROWN S.E. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: pathogenesis course and treatment. *AIDS*, 1988; 2: 71-80.
138. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS*, 2004,18 : 1737-1740.
139. Gill PS, Tulpule A, Espina BM et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1999, 17 : 1876-1883.
140. Uldrick T, Wyvill K, Kumar P et al. A phase ii study targeting vascular endothelial growth factor with the humanized monoclonal antibody bevacizumab in the treatment of patients with HIVassociated Kaposi sarcoma. 17th CROI, San Francisco 2010. Abstract 31.
141. HAMILTON-DUTOIT S.J., RAPHAEL M., AUDOIN J. In situ demonstration of Epstein-Barr virus smale RNAs (EBER1) in AIDS-related lymphoma: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood*, 1993; 82: 619-24.

142. THURNHER M.M., RIEGER A., KLEIBL P. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuro-radiology*, 2001; 43: 29-35.
143. Tilly H, Lepage E, Coiffier B et al. Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003, 102: 4284-4289.
144. Mounier N, Spina M, Gabarre J et al. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of 485 Patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood*, 2006, 107 : 3832-3840.
145. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24 : 4123-4128.
146. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol*, 2008, 140: 411-419.
147. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized Phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*, 2005, 106: 1538-1543.
148. Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous Stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium study 020. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14: 59-66.

149. Mounier N, Spina M, Spano JP. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Current HIV Research*, 2010, 8: 141-6.
150. SPANO J.P., ATLAN D., BREAU J.L., FARGE D. AIDS and non AIDS related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. PART I. Kaposi's sarcoma, non-hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Intern. Med.*, 2002; 13: 170-9.
151. DAL MASO L., SERRAINO D., FRANCESCHI S. Epidemiology of HIV-associated malignancies in developed and developing countries. *Eur. J. Cancer*, 2001; 37: 1188-201.
152. GERARD L., GALICIER L., BOULANGER E. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003; 17: 81-7.
153. SPINA M., SANDRI S., TIRELLI U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr. Opin. Oncol.*, 1999; 11: 592-6.
154. VERMA A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *Peripher. Nerv. Syst.*, 2001; 6: 8-31.
155. WILKER J.R., NIEBOER C., WILLEMZE R. Quantitative skin cultures of pityrosporum yeasts in patients seropositive for the human immunodeficiency virus with and without seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992; 27: 37-9.
156. PALLANGYO K.J. Cutaneous finding associated with HIV disease including AIDS: experience from sub-Saharan Africa . *Trop. Doct.*, 1992; 22 (suppl 1): 35-41.
157. LIFSON A.R., HILTON J.F., WESTENHOUSE J.L. Time from HIV seroconversion to oral candidiasis or hairy leucoplakia among homosexual and bisexual men enrolled in three prospective cohort. *AIDS*, 1994; 8: 73-9.

158. Larsen C, Pialoux G, Salmon D et al. Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH, France, juin 2004. Bull Epidemiol Hebd, 2005, 23 : 109-112.
159. THIO C. L., SEABERG E.C., SKOLASKY R.J., PHAIR J., NISCHER B., MUNOZ A. et al. Multicenter AIDS cohort study. HIV-1, Hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the multicenter cohort study (MACS). Lancet 2002, 14; 360: 1921-6.
160. COLIN J.F., CAZALS6HATEM D., LORIOT M.A., MARTINOT-PEIGNOUX M., PHAM B.N., BUCHBINDER S. et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology, 1999; 29: 1306-10.
161. BENHAMOU Y., BOCHET M., THIBAUT V., CALVEZ V., FIEVET M.H., VIG P. et al. Safety and efficacy of adéfovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus. Lancet, 2001; 358: 718-23.
162. ZYLBERBERG H., POL S. Reciprocal interactions between HIV and HCV infections. Clin. Infect. Dis., 1996; 23: 1117-25.
163. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. J Hepatol, 2006, 44 : S28-34.
164. Singal AK, Anand BS. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review. World J Gastroenterol, 2009, 15: 3713-3724.
165. D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A et al. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. Clin Infect Dis, 2009, 49: 612-622.
166. Alberti A, Clumeck N, Collins S et al. Short statement on the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol, 2005, 42 : 615-624.

167. REY D., HASSAIRI N., PARTISANI M., JACQUEMIN C., KEMPF G., DEMAUTORT E. et al. Séroprévalence du virus de l'hépatite C par tests ELISA et RIBA de 2ème génération chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.
168. CONFERENCE DE CONSENSUS DE PARIS (1-2 mars 2005) Traitement de la co-infection VHC-VIH J. Hepatology, 2005 ; 42 : 1-8.
169. POL S., VALLET-PICHARD A., FONTAINE H. Hepatitis C and HIV co-infection at the era of HAART. J. virol. Hepatitis, 2002; 9: 1-8.
170. JANIER M. Le point sur les maladies sexuellement transmissibles (MST). La lettre de l'infectiologue, 2002; 17: 211-16.
171. HOOK E.W. Syphilis and HIV infection. J. Infect. Dis., 1989; 160 (3): 530-534.
172. Zetola N.M, Klausner JD. Syphilis and HIV infection. Clin Infect Dis, 2007, 44 : 1222-8.
173. MORALES-RAMIREZ J. Multicenter randomized, open label study to compare the antiretroviral activity and tolerability of efavirenz (EFV) + Indinavir versus EFV + Zidovudine + Lamivudine versus IND + ZDV + 3TC a 369 weeks. 18th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Diego, CA, 1998, Abst. No: 1-103.
174. SCOTT M., HAMMER. Acontrolled trial of two nucleoside analogues plus Indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell current of 200 percube millimeter or less. N. Engl. J. Med, 1997; 337: 725-733.
175. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis [In Process Citation]. Lancet, 2010, 375 (9731): 2092-2208.
176. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. N Engl J Med, 2006, 354 (3): 251-260.

177. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47 (1) : 74-78.
178. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults [In Process Citation]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 (7): 1038-1146.
179. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P et al. Abacavir once or twice-daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once-Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 38 (4) : 417-425.
180. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358 (6): 568-579.
181. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006, 354 (3): 251-260.
182. Riddler SA, Haubrich R, Di Rienzo AG et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 358 (20): 2095-2106.
183. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV- 1 therapy. *N Engl J Med*, 2009, 361 (23): 2230-2240.
184. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: arandomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004, 363 (9417): 1253-1263.

185. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twicedaily Lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*, 2008, 372 (9639): 646-655.
186. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53 (3) : 323-332.
187. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1 infected patients at week 48. *AIDS*, 2008, 22 (12) : 1389-1397.
188. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in Treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis [In Process Citation]. *AIDS*, 2009, 23 (13) : 1679-188.
189. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naive subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50 (5): 474-481.
190. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50 (4): 367-374.

191. Ruane PJ, Luber AD, Wire MB et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (2): 560-565.
192. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*, 2008, 5: 5.
193. MORALES-RAMIREZ J. Multicenter randomized, open label study to compare the antiretroviral activity and tolerability of efavirenz (EFV) + Indinavir versus EFV + Zidovudine + Lamivudine versus IND + ZDV + 3TC a 369 weeks. 18th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Diego, CA, 1998, Abst. No: 1-103.
194. Paterson DL, Swindels S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in Patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 2000, 133: 21-30.
195. WHO. Adherence to long-term therapies, Evidence for action, 96-101, World Health Organization, Genève, 2003.
196. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral Therapy: results from the French National APROCO Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 28 : 232-239.
197. Duran S, Spire B, Raffi F et al. Self reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIVinfected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials*, 2001, 2: 38-45.
198. Spire B, Duran S, Souville M et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIVinfected Patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med*, 2002, 54: 1481-1496.

199. Morin M. De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique : contributions et perspectives des sciences sociales.

L'observance aux traitements contre le VIH/Sida. Mesure, déterminants, évolution. 5-20. ANRS éd. 2001. Paris.

200. GONZALEZ-CASTILLO J. Opportunistic episodes in patients infected with the human immunodeficiency virus during the first 6 month of HAART Med. Clin., 2001; 117 (3): 81-4.

201. DIAKHATE N., GUEYE F.N. Faisabilité, efficacité, observance au traitement antirétroviral en Afrique. 12e CISMA 2001, Abst. No: 10DT3-5.

202. PIROTH L., GRAPPIN M., WALDNER A.C. Les arrêt pour intolérance des traitements par inhibiteurs de la protéase au VIH. Presse médicale, 1998; 28 (8): 381-5.

203. CARR A., MARRIOT D., FIELD A. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet, 1998; 351: 256-260.

204. RODRIGUEZ-ROSADO R., SORIANO. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. Antivir. Ther., 1998 ; 3 (4) : 229-31.

205. Lalerazi J, Lindley J, Walmsley S et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of Cytomégalo virus retinitis. J Acquir Immun Def Synd, 2002, 30 : 392-400.

206. MURPHY M., ARMSTRONG D., SEPKOWITZ K. Regression of AIDS-related Kaposi sarcoma following treatment with an HIV-1 protease inhibitor. AIDS, 1997; 11: 261-2.

207. FRANK J., PALALLA M., DILANY M.S. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV. N. Engl. Med., 1998; 338: 853- 860.

208. Diallo DA, Baby M, Dembélé M, Kéita A, Sidibé AT, Cissé IAH, Diop CT, Maïga II, Traoré AK & Traoré HA . Fréquence, facteurs de risque et valeur pronostique de l'anémie associée au VIH/sida chez l'adulte au Mali Bull Soc Pathol ExoT 2003 ; 96 (2) 123-127 ;

209. DELFRAISSY J.F.Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2004 Paris : Flammarion, Médecine-sciences, 2004 : 227-54.

ABREVIATIONS

AMM	: autorisation de mise sur le marché
ARV	: antirétroviral
ATU	: autorisation temporaire d'utilisation
AZT	: azidotumidine
BAV	: baisse de l'acuité visuelle
CD4	: cluster de différenciation 4
CD8	: cluster de différenciation 8
CDC	: centre of diseases contrôle
CMV	: cytomégalovirus
CO	: monoxyde de carbone
D4T	: stavudine
DELM	: direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies
DIV	: drogue intraveineuse
EBV	: Epstein Barr virus
HAART	: traitement antirétroviral hautement actif
HHV-8	: human herpes virus
HSV,VZV	: herpes simplex virus , virus de varicelle zona
HTIC	: hypertension intracrânienne
HTLV-1	: human T lymphotropic virus
INNTI	: inhibiteur non nucleosidique de la transcriptase inverse
INTI	: inhibiteur nucleosidique de la transcriptase inverse
InVS	: institut de veille sanitaire
IP	: inhibiteur de la protéase
IP/r	: inhibiteur de la protéase potentialisé par ritonavir
IPI	: index pronostique international

IRIS	: syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
IRM	: imagerie par résonance magnétique
KSHV	: Kaposi's sarcoma-associated herpes virus
LCR	: liquid cephalorachidien
LT4	: lymphocytes type T4
MSP	: ministère de la santé
MT	: mycotuberculosis
OMS	: organisation mondiale de la santé
PCR	: réaction en chaine par polymérase
PL	: ponction lombaire
PVVS	: personnes vivant avec le VIH-SIDA
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
SIDA	: syndrome d'immunodéficience humaine acquise
SNC	: système nerveux central
TC	: toxoplasmose cérébrale
TDM	: tomodensitométrie
TDR	: test de dépistage rapide
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine