

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2011

Thèse N° 069/11

**LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES AU COURS DE  
L'INFECTION À VIH :  
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET EVOLUTIFS  
(A propos de 70 cas à l'hôpital national de Niamey)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/04/2011

PAR

Mme. JAMILA ABDOURAMANE SOLI

Née le 30 Octobre 1985 à Niamey - Niger

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

Infection par le VIH - SIDA - Candidose oropharyngée - Diarrhée chronique  
Parasitose digestive

**JURY**

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Gastro-entérologie	
M. NEJJARI CHAKIB.....	} JUGES
Professeur d'Epidémiologie clinique	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. BENAIAH DAFR-ALLAH.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. AQODAD NOURDIN.....	
Professeur assistant de Gastro-entérologie	

## Liste des sigles, abréviations et acronymes

3TC :	Lamivudine
ABC :	Abacavir
ADN :	Acide désoxy-ribonucléique
AES :	Accident d'exposition au sang
ARN :	Acide ribonucléique
AZT :	zidovudine
CDC :	Center of disease control
CMH:	Complexe majeur d'histocompatibilité
D4T :	Stavudine
ddl :	Didanosine
EFV :	Efavirenz
Elisa :	Enzyme linked immunosorbent assay
gp:	Glycoprotéine
HTLV:	Human T-cell leukemia virus
Ig:	Immunoglobuline
IL:	Interleukine
IST:	Infection sexuellement transmissible
LAV:	Lymphadenopathy associated virus
mg:	Milligramme
mm <sup>3</sup> :	Millimètre cube
nm:	nanometer
NVP:	Névirapine
OMS:	Organisation mondiale de la santé
Onusida :	Programme commun des Nations unies sur le Sida

RDC : République démocratique du Congo  
Sida : Syndrome de l'immunodéficience acquise  
TDF : Tenofovir  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## Liste des iconographies

Figure 1 : Carte de la prévalence du VIH à l'échelle mondiale

Figure 2 : Evolution de la séroprévalence et du nombre de personnes infectées entre 1990 et 2007 au Maroc

Figure 3 : Evolution de la séroprévalence et du nombre de personnes infectées entre 1990 et 2007 au Niger

Figure 4 : Structure du VIH

Figure 5 : Cycle de réplication du VIH

Figure 6 : Le Niger : situation géographique

Figure 7 : Répartition des patients selon l'âge

Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 9 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Figure 10 : Répartition des patients selon le sérotype VIH

Figure 11 : Répartition des patients selon le stade OMS

Figure 12 : Répartition des patients selon le stade CDC

Figure 13 : Répartition des patients selon l'initiation ou non du traitement antirétroviral

Figure 14 : Répartition des patients selon l'évolution

Photo 1 : Candidose oropharyngée profuse chez un patient immunodéprimé

Photo 2 : Œsophagite à *C. albicans* à l'endoscopie digestive haute

Photo 3 : Œsophagite herpétique à l'endoscopie digestive haute

Tableau I : Statistiques régionales VIH/Sida en 2001 et 2009

Tableau II : Classification CDC

Tableau III : Définition du Sida, critères de Bangui

Tableau IV : Répartition des patients selon le statut matrimonial

Tableau V : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Tableau VI : Répartition des patients selon la profession

Tableau VII : Répartition des patients selon la provenance

Tableau VIII : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Tableau IX : Répartition des patients selon les signes fonctionnels digestifs

Tableau X : Fréquence des signes généraux

Tableau XI : Fréquence des signes physiques

Tableau XII : Répartition des patients selon l'état immunitaire

Tableau XIII : Résultats des examens des selles

Tableau XIV : Recherche d'une co-infection hépatite B ou C

Tableau XV : Diagnostics retenus

Tableau XVI : Répartition des patients selon les sous-classes CDC

Tableau XVII : Fréquence des traitements spécifiques reçus

Tableau XVIII : Fréquence des traitements adjuvants et symptomatiques reçus

Tableau XIX : Répartition des patients selon le régime thérapeutique

Tableau XX : Etiologies des décès

Tableau XXI : Différentes affections digestives en fonction du taux de CD4

Tableau XXII : Répartition des patients selon le stade OMS et l'évolution

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le stade CDC et l'évolution

Tableau XXIV : Evolution des patients en fonction du taux de CD4

Tableau XXV : Répartition des patients selon le stade OMS et le taux de CD4

Tableau XXVI : Tranches d'âge les plus touchées par le VIH

Tableau XXVII : Sex ratio de l'infection à VIH au Niger

Tableau XXVIII : Fréquences des types de VIH

Tableau XXIX : Prévalence de la diarrhée chronique

Tableau XXX : Prévalence des candidoses

Tableau XXXI : Etiologies des diarrhées

Tableau XXXII : Prévalence des agents infectieux retrouvés selon certaines séries

## Table des matières

Introduction .....	10
Première partie : Généralités .....	13
I- Historique .....	16
II- Epidémiologie .....	16
1. Dans le monde .....	16
2. Au Maroc.....	20
3. Au Niger.....	21
III- Virologie .....	22
1. Aspects structuraux du VIH .....	22
2. Variabilité génétique du VIH .....	24
3. Cycle de réplication du VIH.....	25
4. Mécanismes immunopathologiques de l'infection à VIH .....	28
4.1. Pathogenèse de l'infection .....	28
4.2. Les anomalies quantitatives : la lymphopénie CD4 .....	28
4.3. Les anomalies qualitatives .....	29
4.4. Muqueuse digestive et VIH .....	30
5. Les modes de transmissions du VIH.....	31
IV- Eléments d'histoire naturelle .....	37
1. Les étapes de l'histoire naturelle.....	37
2. Les facteurs de progression .....	38
3. Sujets non progressseurs à long terme .....	39
V- Manifestations digestives de l'infection à VIH et du sida .....	40
1. Atteintes œsophagiennes .....	40
1.1. Mycoses œsophagiennes.....	40
1.2. Les œsophagites virales .....	43
1.3. Autres atteintes infectieuses .....	44

1.4. Ulcères œsophagiens idiopathiques .....	44
2. Atteintes gastriques .....	45
3. Atteinte du bulbe et du duodénum .....	46
4. Atteintes grêlo-coliques .....	46
4.1. Les infections parasitaires .....	46
4.1.1. La cryptosporidiose .....	46
4.1.2. Les microsporidioses .....	47
4.1.3. L'isosporose .....	47
4.1.4. Autres parasitoses .....	48
4.2. Infections bactériennes .....	48
4.3. Infections virales .....	49
4.4. Les infections fongiques .....	49
4.5. Diarrhée d'origine tumorale .....	50
4.6. Diarrhée iatrogène des antirétroviraux .....	50
4.7. Diarrhée sans cause retrouvée .....	50
4.8. Attitude pratique .....	51
5. Les manifestations hépato biliaires .....	51
6. Les atteintes proctologiques .....	52
VI- Classifications de la maladie .....	54
1. Classification de l'OMS, 1990 .....	54
2. Classification CDC, révisée en 1993 .....	56
3. Définitions du sida .....	58
VII- Diagnostic biologique .....	60
1. Diagnostic indirect .....	60
2. Diagnostic direct .....	61
3. Attitude pratique .....	62
VIII- Traitement et prévention .....	64



1. Traitement .....	64
1.1. Objectifs du traitement .....	64
1.2. Principes de base .....	64
1.3. Critères d'éligibilité chez l'adulte et l'adolescent .....	64
1.4. Les antirétroviraux .....	65
1.5. Les régimes thérapeutiques .....	65
2. Prévention.....	65
2.1. Prévention de la transmission sexuelle .....	65
2.2. Prévention de la transmission sanguine.....	66
2.3. Prévention de la transmission verticale.....	66
2.4. Perspectives d'un vaccin .....	66
Deuxième partie : Notre étude .....	67
I-Cadre de l'étude .....	68
1. Présentation générale du Niger .....	68
2. L'hôpital national de Niamey.....	69
II-Objectifs de l'étude .....	70
III-Matériels et méthodes .....	71
1. Type d'étude et période.....	71
2. Population de l'étude et échantillonnage.....	71
3. Recueil et traitement des données .....	72
IV-Résultats.....	73
1. Données descriptives .....	73
1.1. Epidémiologie.....	73
1.2. Clinique.....	79
1.3. Examens Paracliniques .....	83
1.4. Diagnostics des affections digestives .....	86
1.5. Classifications.....	87

1.6. Thérapeutique .....	90
1.6.1. Traitements visant l'affection digestive .....	90
1.6.2. Traitements adjuvants .....	91
1.6.3. Traitement antirétroviral.....	92
1.7. Evolution .....	94
2. Données analytiques .....	96
2.1. Symptomatologie digestive et état immunitaire .....	96
2.2. Evolution en fonction du stade OMS .....	97
2.3. Evolution en fonction du stade CDC .....	99
2.4. Evolution en fonction de l'état immunitaire .....	99
2.5. Etat immunitaire et stadification OMS.....	100
Troisième partie : Discussion .....	101
I- Limites et contraintes.....	102
II- Epidémiologie générale .....	103
1. Age .....	103
2. Sexe.....	104
3. Profil socioprofessionnel .....	104
4. Type de VIH.....	105
III-Données cliniques .....	107
IV- Les étiologies.....	109
1. Les candidoses .....	109
2. Approche étiologique des diarrhées.....	110
V- Etat immunitaire .....	113
VI- Données évolutives .....	114
Conclusion et perspectives .....	115
Résumés .....	117
Références bibliographiques .....	121

# Introduction

L'infection à VIH est une maladie à potentiel épidémique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Programme commun des Nations Unies sur le sida (Onusida) estimaient en 2009 à 33,3 millions le nombre de personnes au monde vivant avec le VIH, séropositives ou atteintes du SIDA, dont la grande majorité en Afrique subsaharienne [7].

Le Niger, pays en voie de développement de l'Afrique de l'ouest, appartient à cette zone de forte endémie même si la prévalence y est encore basse relativement à certaines régions du continent. Selon la dernière enquête nationale de la santé et de la population, la séroprévalence est estimée au Niger à 0,7% chez les adultes de 15 à 49 ans [26].

L'infection à VIH est une pathologie chronique qui passe par plusieurs étapes d'évolution depuis la primo-infection jusqu'au sida, en passant par la phase de latence clinique. Le VIH tient principalement sa pathogénicité de sa capacité à détruire les lymphocytes T CD4+ et les macrophages, d'où la déficience immunitaire. Cette dernière est à l'origine des nombreuses manifestations cliniques qui peuvent marquer l'évolution. L'appareil digestif, en particulier le tube digestif, est une cible privilégiée du VIH. Les manifestations digestives au cours de l'infection à VIH sont fréquentes et polymorphes, dominées essentiellement par les infections opportunistes [6].

L'atteinte digestive au cours de l'infection à VIH peut fortement influencer l'évolution de la maladie et assombrir le pronostic (dénutrition, cachexie, déshydratation, etc.) lorsqu'elle est négligée. Par contre, l'évolution est le plus souvent favorable sous traitement. Le diagnostic de ces pathologies digestives fait appel à des moyens paracliniques le plus souvent simples et accessibles, indispensables à la définition d'une prise en charge appropriée.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les manifestations digestives au cours de l'infection par le VIH au Niger. Les objectifs secondaires étaient de :

- présenter les différents aspects cliniques des manifestations digestives au cours de l'infection à VIH ;
- connaître les principales étiologies auxquelles renvoient ces manifestations et les moyens d'y aboutir ;
- connaître les modalités de la prise en charge ;
- renseigner sur l'évolution de ces pathologies.

# **Première partie :**

# **Généralités**

## I- Historique

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

Les premiers cas de sida ont été décrits aux Etats Unis en 1981 chez de jeunes patients homosexuels masculins qui présentaient des affections graves dues à des micro-organismes normalement peu infectieux, et des maladies jusqu'alors rarissimes notamment la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et le sarcome de Kaposi. On s'est cependant aperçu très vite que ce « gay syndrom » ou immunodéficience liée à l'homosexualité n'atteignait pas que les homosexuels, mais aussi d'autres groupes notamment les hémophiles, les transfusés, les toxicomanes.

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

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

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

En 1984, l'équipe du professeur R. Gallo isole aux Etats-Unis un virus dénommé HTLV-III [3]. La caractérisation des deux isolats LAV et HTLV-III impose la

détermination de la séquence nucléotidique et montre plus tard qu'il s'agissait d'un seul et même virus, avec des variations locales.

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

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

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

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

En Afrique, les premiers cas de sida ont été signalés au début des années 1980, dans la région des grands lacs, en Ouganda et en Tanzanie [1, 6].

Au Maroc le premier cas de sida a été diagnostiqué en 1986 au service des maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd de Casablanca [4].

Au Niger, le premier cas a été décrit en mars 1987 [5].



## II- Epidémiologie

### 1. Dans le monde

L'OMS estimait en 1995 le nombre de personnes vivant avec le VIH/sida à 20 millions dans le monde [6]. En 2009, le nombre de personnes touchées est estimé à 33,3 millions [7].

La plupart des personnes infectées par le VIH vivent en Afrique subsaharienne (22,5 millions) et en Asie (4,9 millions). Cependant, l'épidémie n'épargne aucune région du monde. Même lorsqu'elle touche d'abord des groupes très exposés comme les usagers de drogues, elle a tendance à diffuser ensuite dans la population générale.

Après avoir connu un pic au milieu des années 1990, l'épidémie semble se stabiliser dans la plupart des régions du monde. La transmission hétérosexuelle reste le principal mode de transmission dans le monde. De ce fait près de la moitié des personnes vivant avec le VIH dans le monde sont des femmes.

On observe une progression inquiétante de l'épidémie en Europe de l'Est, principalement chez les usagers de drogues, en Afrique australe où se trouve l'épicentre de l'épidémie et, dans une moindre mesure, dans les pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord où les homosexuels restent très touchés par le VIH.

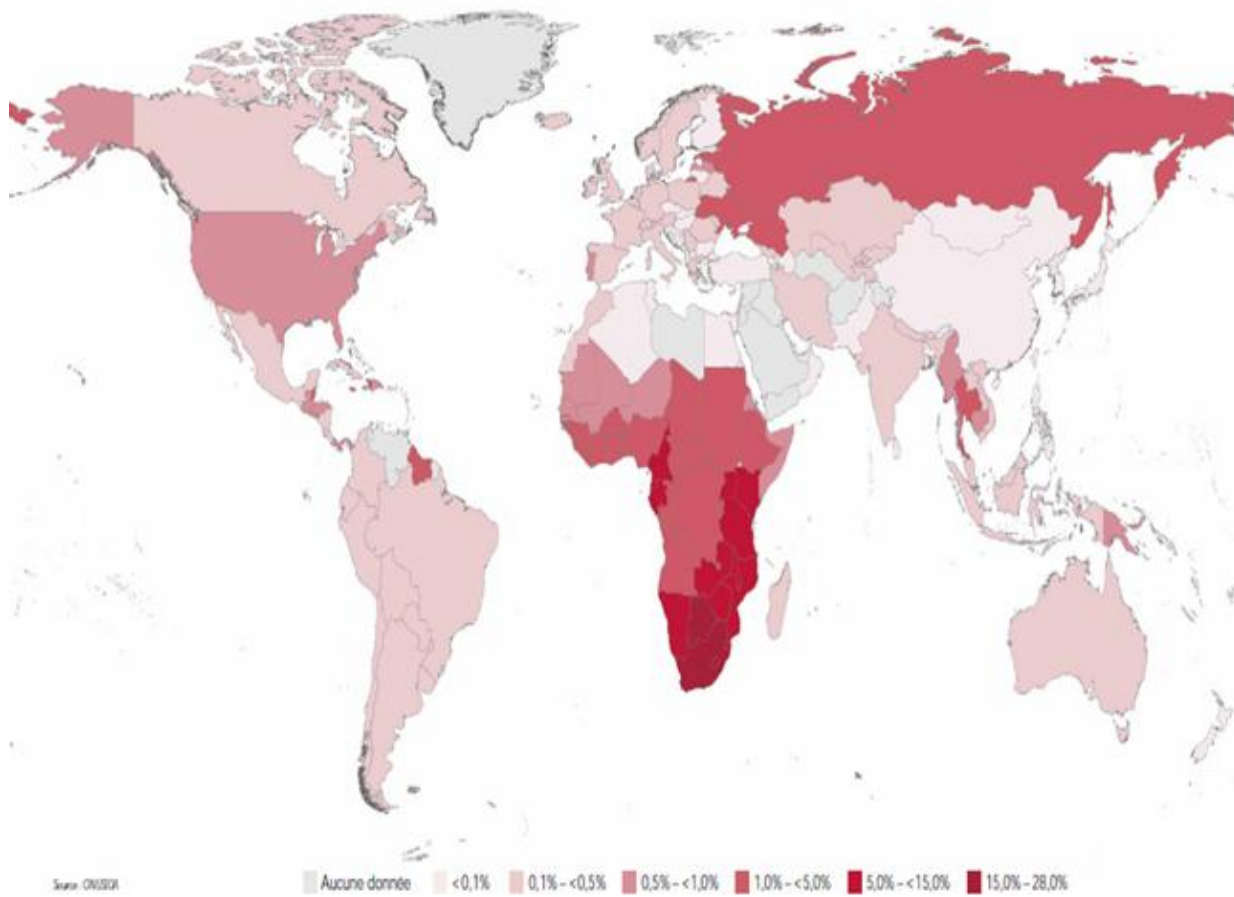


Figure 1 : Carte de la prévalence du VIH à l'échelle mondiale [7].

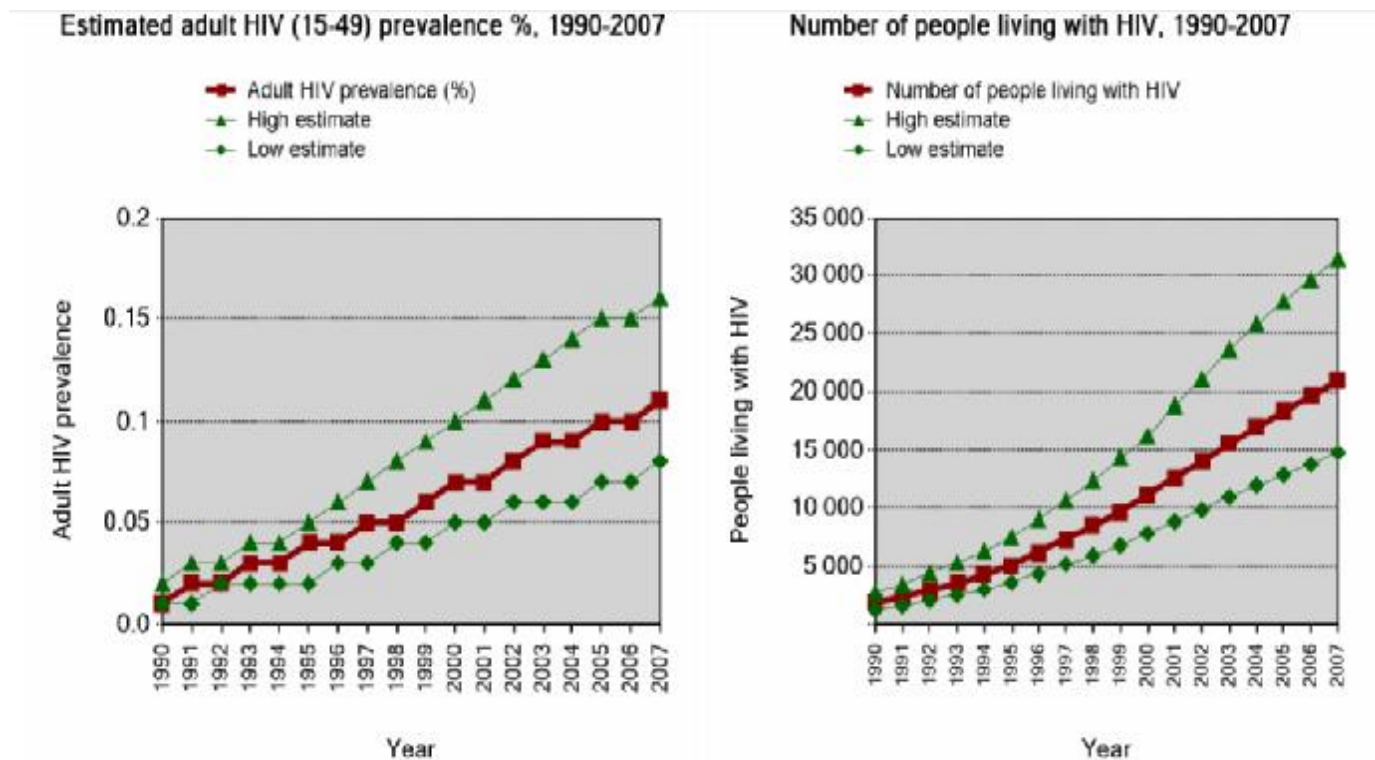
**Tableau I : Statistiques régionales VIH/sida en 2001 et 2009 [7]**

		Adultes et enfants vivant avec le VIH	Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH	% de prévalence parmi les adultes (15-49 ans)	Décès d'adultes et d'enfants liés au sida
AFRIQUE SUBSAHARIENNE	2009	22,5 millions [20,9–24,2 millions]	1,8 million [1,6–2,0 millions]	5,0 [4,7–5,2]	1,3 million [1,1–1,5 million]
	2001	20,3 millions [18,9–21,7 millions]	2,2 millions [1,9–2,4 millions]	5,9 [5,6–6,1]	1,4 million [1,2–1,6 million]
MOYEN-ORIENT ET AFRIQUE DU NORD	2009	460 000 [400 000–530 000]	75 000 [61 000–92 000]	0,2 [0,2–0,3]	24 000 [20 000–27 000]
	2001	180 000 [150 000–210 000]	36 000 [32 000–42 000]	0,1 [0,1–0,1]	8300 [6300–11 000]
ASIE DU SUD ET DU SUD-EST	2009	4,1 millions [3,7–4,6 millions]	270 000 [240 000–320 000]	0,3 [0,3–0,3]	260 000 [230 000–300 000]
	2001	3,8 millions [3,5–4,2 millions]	380 000 [350 000–430 000]	0,4 [0,3–0,4]	230 000 [210 000–280 000]
ASIE DE L'EST	2009	770 000 [560 000–1,0 million]	82 000 [48 000–140 000]	0,1 [0,1–0,1]	36 000 [25 000–50 000]
	2001	350 000 [250 000–480 000]	64 000 [47 000–88 000]	<0,1 [<0,1–<0,1]	15 000 [9400–28 000]
OCÉANIE	2009	57 000 [50 000–64 000]	4500 [3400–6000]	0,3 [0,2–0,3]	1400 [<1000–2400]
	2001	29 000 [23 000–35 000]	4700 [3800–5600]	0,2 [0,1–0,2]	<1000 [<500–1100]
AMÉRIQUE CENTRALE ET DU SUD	2009	1,4 million [1,2–1,6 million]	92 000 [70 000–120 000]	0,5 [0,4–0,6]	58 000 [43 000–70 000]
	2001	1,1 million [1,0–1,3 million]	99 000 [85 000–120 000]	0,5 [0,4–0,5]	53 000 [44 000–65 000]

<b>CARAÏBES</b>	2009	<b>240 000</b> [220 000-270 000]	<b>17 000</b> [13 000-21 000]	<b>1,0</b> [0,9-1,1]	<b>12 000</b> [8500-16 000]
	2001	<b>240 000</b> [210 000-270 000]	<b>20 000</b> [17 000-23 000]	<b>1,1</b> [1,0-1,2]	<b>19 000</b> [16 000-23 000]
<b>EUROPE ORIENTALE ET ASIE CENTRALE</b>	2009	<b>1,4 million</b> [1,3-1,6 million]	<b>130 000</b> [110 000-160 000]	<b>0,8</b> [0,7-0,9]	<b>76 000</b> [60 000-95 000]
	2001	<b>760 000</b> [670 000-890 000]	<b>240 000</b> [210 000-300 000]	<b>0,4</b> [0,4-0,5]	<b>18 000</b> [14 000-23 000]
<b>EUROPE OCCIDENTALE ET CENTRALE</b>	2009	<b>820 000</b> [720 000-910 000]	<b>31 000</b> [23 000-40 000]	<b>0,2</b> [0,2-0,2]	<b>8500</b> [6800-19 000]
	2001	<b>630 000</b> [570 000-700 000]	<b>31 000</b> [27 000-35 000]	<b>0,2</b> [0,2-0,2]	<b>7300</b> [5700-11 000]
<b>AMÉRIQUE DU NORD</b>	2009	<b>1,5 million</b> [1,2-2,0 millions]	<b>70 000</b> [44 000-130 000]	<b>0,5</b> [0,4-0,7]	<b>26 000</b> [22 000-44 000]
	2001	<b>1,2 million</b> [960 000-1,4 million]	<b>66 000</b> [54 000-81 000]	<b>0,4</b> [0,4-0,5]	<b>30 000</b> [26 000-35 000]
<b>TOTAL</b>	2009	<b>33,3 millions</b> [31,4-35,3 millions]	<b>2,6 millions</b> [2,3-2,8 millions]	<b>0,8</b> [0,7-0,8]	<b>1,8 million</b> [1,6-2,1 millions]
	2001	<b>28,6 millions</b> [27,1-30,3 millions]	<b>3,1 millions</b> [2,9-3,4 millions]	<b>0,8</b> [0,7-0,8]	<b>1,8 million</b> [1,6-2,0 millions]

## 2. Au Maroc

En 2007, l'OMS et l'Onusida estimaient la prévalence de l'infection à VIH chez l'adulte (15 à 49 ans) au Maroc à 0,1% [8]. Le nombre de personnes vivant avec le VIH était estimé à 13000 en 2001 et à 21000 en 2007. Les adultes jeunes sont les plus touchés et le mode de transmission prédominant est hétérosexuel (74%).



**Figure 2** : Evolution de la séroprévalence et du nombre de personnes infectées entre 1990 et 2007 au Maroc [8].

### 3. Au Niger

En 2007, l’OMS et l’Onusida estimaient la prévalence de l’infection à VIH chez l’adulte (15 à 49 ans) au Niger à 0,8% [9]. Le nombre de personnes vivant avec le VIH était estimé à 43.000 en 2001 et à 60.000 en 2007. Le mode de transmission prédominant est hétérosexuel.

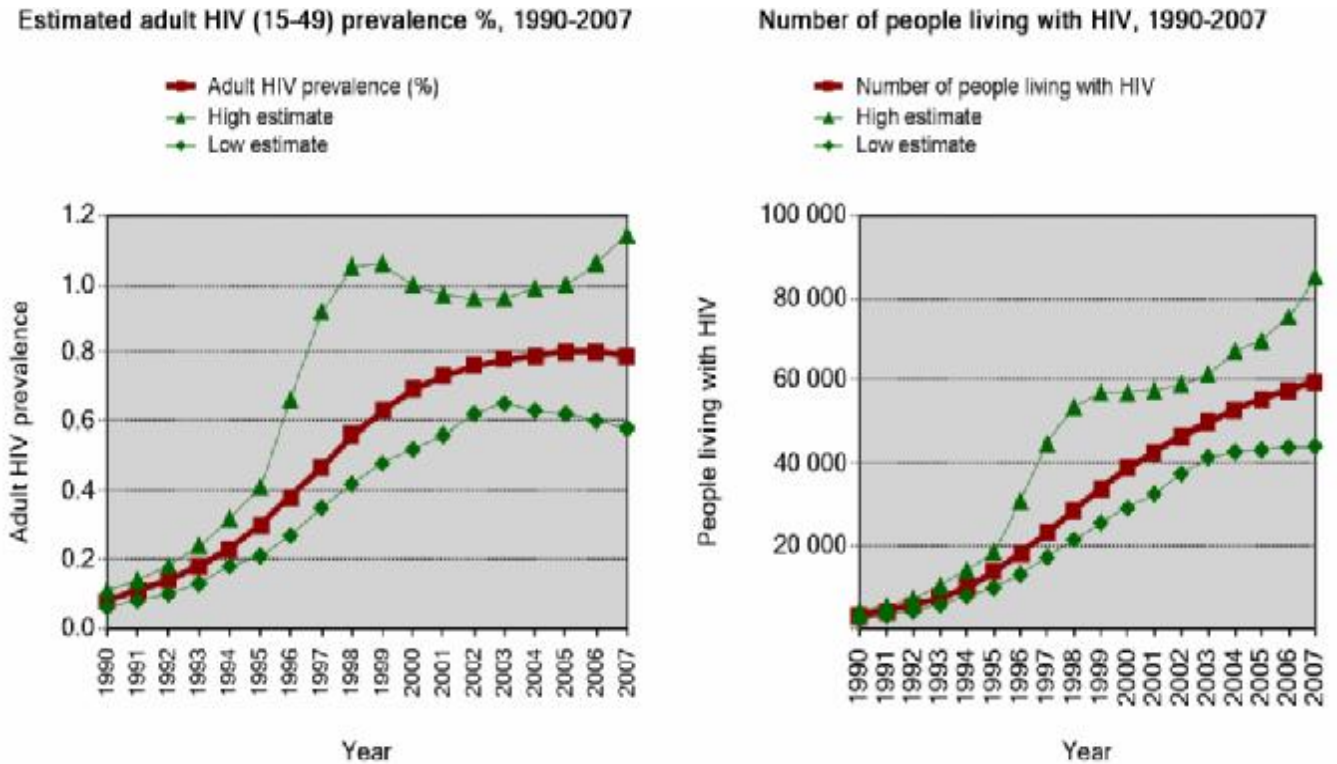


Figure 3 : Evolution de la séroprévalence et du nombre de personnes infectées entre 1990 et 2007 au Niger [9].

### III- Virologie

Les virus sont des agents infectieux caractérisés par leur incapacité à se reproduire de manière autonome. Ils doivent pour cela pénétrer impérativement dans une cellule vivante dont le métabolisme assurera l'expression du génome viral. Le VIH appartient à la famille des rétrovirus et à la sous-famille des lentivirus.

#### 1. Aspects structuraux du VIH

Le VIH est un virus enveloppé sphérique d'environ 80 à 100 nm de diamètre. L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines :

- la glycoprotéine 41 (gp 41) qui est transmembranaire ;
- la glycoprotéine 120 (gp 120) qui occupe une position plus périphérique et joue le rôle de ligand viral du récepteur CD 4 des cellules hôtes.

L'enveloppe virale dérive de la membrane cellulaire car les particules virales sont libérées de la cellule dans laquelle elles se sont répliquées par bourgeonnement. Il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de la cellule hôte, y compris des molécules du CMH. Elle est tapissée de l'intérieur par une matrice protéique constituée de la protéine 17 (p 17). La matrice entoure quant à elle la nucléocapside.

La nucléocapside est constituée d'une coque de protéine 24 (p 24) contenant les enzymes virales et le matériel génétique. Les enzymes virales sont :

- la transcriptase inverse p 64 ;
- la protéase p10 ;
- l'intégrase p 32.



Le matériel génétique est constitué de deux copies d'ARN simple brin, de polarité positive, d'environ 9200 nucléotides. Le génome du VIH est constitué d'au moins trois principales régions communes aux rétrovirus :

- le gène gag (group antigen) codant les protéines de structure internes ;
- le gène pol (polymerase) codant les enzymes nécessaires à la réplication virale ;
- le gène env (enveloppe) codant les protéines de surfaces du virion.

D'autres gènes, plus nombreux et complexes, interviennent dans la régulation de la réplication virale et dans les altérations des fonctions immunitaires.

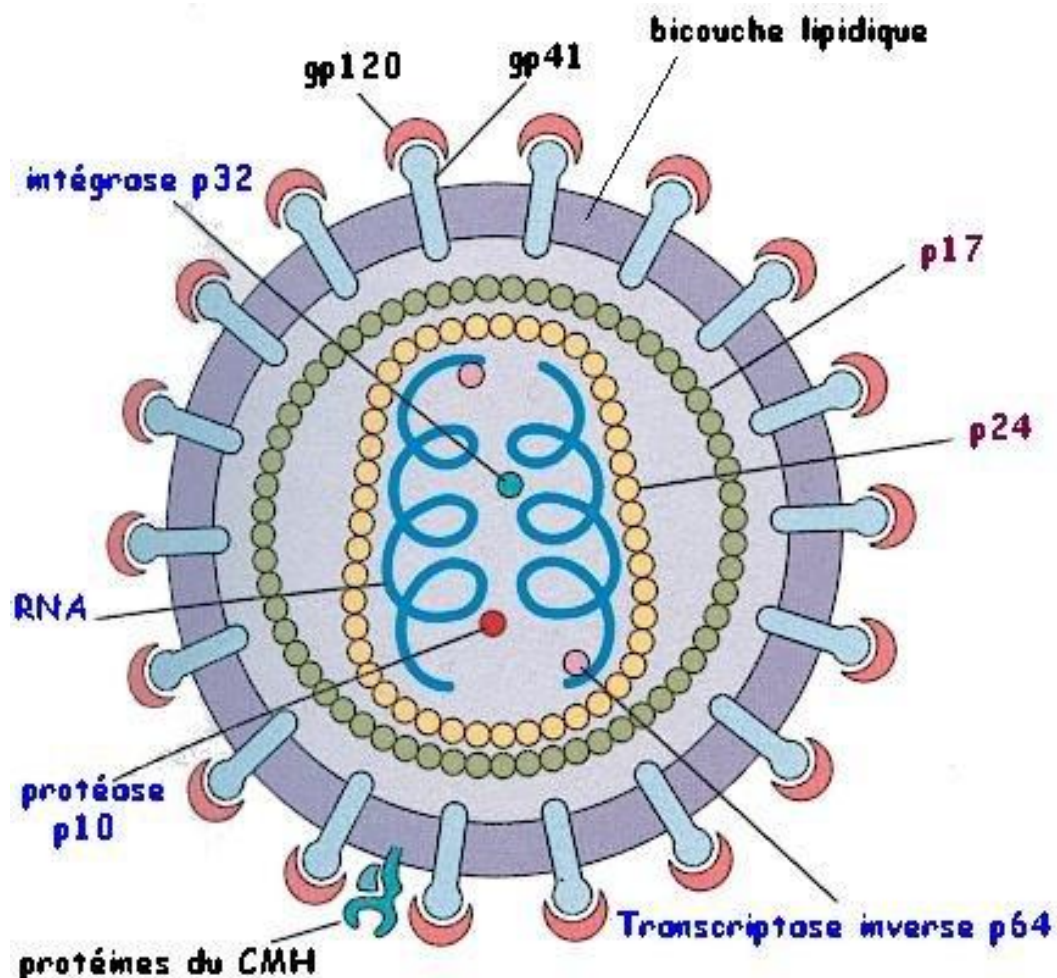


Figure 4 : Structure du VIH [10]



## 2. Variabilité génétique du VIH

Le VIH est un virus génétiquement « instable » se caractérisant par l'apparition de nouveaux virions génétiquement différents au cours des cycles de réplication. Ce phénomène est appelé variabilité génétique. Il s'agit d'une notion importante à cerner, car elle pose le problème de résistance au traitement et constitue l'un des obstacles majeurs à l'élaboration d'un vaccin efficace.

### 2.1. Mécanismes de la variabilité génétique

La variabilité génétique du VIH est liée à plusieurs mécanismes : la fréquence des mutations aléatoires, les recombinaisons génétiques et la pression de sélection.

#### 2.1.1. La fréquence des mutations aléatoires

Le taux de mutation du VIH est environ 1000 fois plus important que dans le génome humain. On estime le nombre de mutations survenant à chaque cycle viral entre 1 et 10. Ceci est dû d'une part au fait que la transcriptase inverse ne possède pas de mécanisme de détection des erreurs de réplication : c'est une enzyme peu fidèle. D'autre part chaque cellule infectée libère un grand nombre de virions, qui sont potentiellement différents les uns des autres. Ainsi, un organisme infecté abrite plusieurs variants génétiques. Il a été cependant constaté que certains gènes sont plus enclins à varier que d'autres. Le gène *env* (codant les protéines de surface) est le plus variable, alors que le gène *pol* (codant la transcriptase inverse) est le plus conservé.

#### 2.1.2. Les recombinaisons génétiques

Lorsqu'une cellule est infectée par deux variants génétiques, les séquences peuvent se recombiner, ce qui donne naissance à des formes recombinantes. Ce processus aléatoire est favorisé par les comportements à risques parce qu'ils augmentent la possibilité de contaminations multiples chez une même personne.

### 2.1.3. La pression de sélection

Les nombreux variants génétiques produits sont soumis à la sélection naturelle. Les virions incapables de se répliquer correctement sont destinés à disparaître tandis que les plus résistants aux attaques des défenses immunitaires auront tendance à mieux s'adapter à leur milieu : c'est la pression de sélection. Le même phénomène s'observe au cours d'un traitement antirétroviral. D'où l'intérêt des multithérapies qui visent à attaquer le virus simultanément au niveau de plusieurs étapes de son cycle répliatif. Ceci limite les possibilités du virus de s'adapter à son milieu.

### 2.2. Conséquences de la variabilité génétique

Du fait de la variabilité génétique, il existe un important polymorphisme génétique au sein des populations de VIH 1 et de VIH 2. Sur la base des distances génétiques entre les VIH 1 retrouvés chez les patients, une classification du VIH 1 en trois groupes appelés M, N et O, a été établie. Le groupe M (majoritaire) englobe 9 sous-groupes VIH 1 : A, B, C, D, F, G, H, J et K. Le sous-type C est largement prédominant au niveau mondial avec 50% des cas infectés par ce sous-type.

Il existe également des formes recombinantes provenant des recombinaisons génétiques chez des sujets infectés par des sous-types distincts.

Les VIH 2 sont également classés en sous types génétiquement distincts.

## 3. Cycle de réplication du VIH

La connaissance des principales étapes du cycle répliatif du VIH est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection. En outre chacune de ces étapes constitue une cible thérapeutique potentielle.

Le cycle répliatif du VIH peut être scindé en deux grandes étapes :

- l'adsorption et la pénétration du virus dans la cellule ;
- l'étape intracellulaire.

### 3.1. Adsorption et pénétration intracellulaire

Cette première étape nécessite l'interaction entre la gp 120 et des molécules de surface cellulaires : les récepteurs et co-récepteurs. Le récepteur de haute affinité est la molécule CD 4. L'interaction gp 120-CD4 n'est cependant pas suffisante pour l'entrée du virus dans la cellule cible. Elle est suivie d'un changement conformationnel de la gp 120 qui permet la reconnaissance d'autres régions particulières de cette glycoprotéine par d'autres molécules de surface cellulaires : les co-récepteurs. On peut citer parmi les co-récepteurs identifiés les molécules CXCR4 et CCR5.

L'interaction gp 120-molécules de surface cellulaires permet de démasquer la gp 41. Celle-ci s'insère alors dans la membrane cytoplasmique de la cellule cible, permettant la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire, et ainsi l'entrée du virus dans la cellule.

### 3.2. L'étape intracellulaire (figure 5)

La fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire entraîne la libération intra-cytoplasmique de la nucléocapside virale. Les phases intracellulaires du cycle répliatif du VIH sont alors les suivantes :

- La synthèse d'ADN bicaténaire : la transcriptase inverse, intimement liée à l'ARN viral, convertit cet ARN en ADN bicaténaire.
- L'import nucléaire et l'intégration de l'ADN bicaténaire au sein du génome cellulaire, grâce à l'intégrase virale.
- La transcription de l'ADN proviral intégré en ARN messager viral par l'ARN polymérase II de la cellule hôte.
- La migration de cet ARN issu de la transcription du noyau vers le cytoplasme où il est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines constitutives du VIH et pour les protéines régulatrices.
- La synthèse des protéines virales :

Dans le cytoplasme les ARN messagers viraux sont traduits en protéines virales. Les protéines virales sont synthétisées sous forme de précurseurs. Leur maturation se fait après clivage par la protéase virale.

- L'assemblage des protéines virales et l'encapsidation de l'ARN viral :

Cette étape aboutit à la formation de nouvelles particules virales qui bourgeonnent à la surface de la cellule en s'entourant au passage de la membrane cellulaire, avant d'être libérées dans le milieu extracellulaire, prêtes à infecter d'autres cellules.

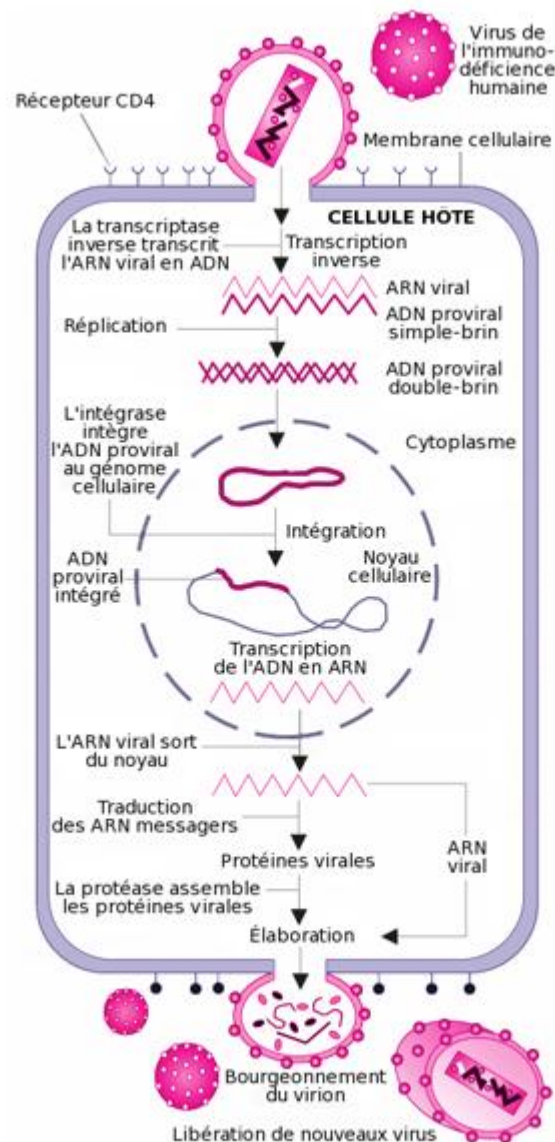


Figure 5 : Cycle de réplication du VIH [11]

## 4. Mécanismes immunopathologiques de l'infection à VIH

### 4.1. Pathogenèse de l'infection

L'infection à VIH se caractérise par sa chronicité et une production constante de virus. Le virus échappe au système immunitaire par ses capacités de variations génétiques et son intégration dans le génome des cellules infectées. Les cellules cibles du VIH sont celles qui expriment à leur surface la molécule CD4, récepteur de haute affinité de la gp 120. Ce sont :

- les lymphocytes T CD4 + (ou T *helper* ou T auxiliaires) principalement ;
- les cellules de la lignée mono-macrophagique ;
- les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, cellules de Langherans, cellules microgliales du cerveau) ;
- les cellules thymiques, de la rate, des ganglions lymphatiques.

Ainsi, le VIH infecte les cellules régulatrices de la réponse immunitaire.

Après la contamination, s'effectue une très importante multiplication virale responsable d'une virémie massive qui se manifeste parfois par une primo-infection symptomatique. L'apparition des anticorps anti-VIH et une forte réponse des lymphocytes cytotoxiques permettent de contrôler progressivement cette virémie.

Le VIH reste alors présent dans les organes lymphoïdes où il continue à se répliquer de manière chronique. Les organes lymphoïdes constituent, avec les lymphocytes T, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène telles que les cellules dendritiques, les réservoirs du virus.

### 4.2. Les anomalies quantitatives : la lymphopénie CD4

La valeur normale des lymphocytes T CD4+ varie de 600 à 1200/mm<sup>3</sup> (30 à 50% des lymphocytes circulants).

La réplication constante et importante du virus conduit à l'émergence et à la sélection de variants viraux qui échappent à la réponse immunitaire de l'hôte, d'où l'accroissement régulier de la charge virale tissulaire et circulante. Cette charge

virale croissante est considérée comme responsable de la disparition progressive des lymphocytes T CD4 +. La lymphopénie CD4 est liée à plusieurs mécanismes :

- la destruction des cellules infectées :
  - par effet cytopathogène direct du VIH
  - par la destruction des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques anti-VIH
- la destruction des cellules non infectées :
  - par apoptose (mort cellulaire programmée) consécutive à une activation chronique des cellules immunocompétentes
  - par la formation de syncytium entre les cellules infectées et les cellules non infectées.

Pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4 + détruits semblent rapidement renouvelés jusqu'à ce que les altérations des organes lymphoïdes centraux ne permettent plus leur régénération.

#### 4.3. Les anomalies qualitatives

Elles apparaissent précocement au cours de l'infection et sont liées à l'activation chronique et généralisée des cellules immunocompétentes. Il s'agit de:

- l'anergie des lymphocytes T, des lymphocytes B et des cellules présentatrices d'antigène ; la perte des capacités fonctionnelles des lymphocytes T se traduit par un déficit de production d'interleukine 2 (IL 2) d'abord en présence d'antigènes mémoires, puis d'allo-antigènes et enfin de mitogènes ;
- la déplétion sélective des lymphocytes T mémoires ;
- le déséquilibre des populations lymphocytaires CD4 Th1 et Th2 avec un déficit fonctionnel Th1 et une diminution de la production d'IL 2 ;
- la perturbation des mécanismes de présentation de l'antigène ;

- l'altération précoce des réponses prolifératives des lymphocytes T en présence d'antigènes de rappel.

Ainsi, grâce à un système de régulation complexe de sa réplication et de sa dissémination chez l'hôte, le VIH possède une remarquable capacité à se reproduire et à échapper aux contrôles de l'hôte in vivo, y compris durant les phases dites silencieuses de l'infection.

#### 4.4. Muqueuse digestive et VIH

Le tube digestif est le premier organe lymphoïde de l'organisme, et il a la particularité d'être ouvert sur le milieu extérieur. Par conséquent toute atteinte du système immunitaire s'accompagne très fréquemment de troubles digestifs dont les étiologies sont avant tout infectieuses.

Le tube digestif comporte un abondant tissu lymphoïde représenté par des macrophages et des lymphocytes localisés dans le chorion. Le VIH a été isolé dans ces cellules immunitaires mais il semble que ce soit également le cas pour les entérocytes malgré l'absence de récepteurs CD4 à leur surface. Chez le sujet sain, l'entérocyte ne représente cependant pas un site d'entrée privilégié du VIH, ce qui n'exclut pas que ce passage soit possible, lorsque la barrière épithéliale est lésée.

L'infection par le VIH est responsable d'anomalies du système immunitaire de la muqueuse digestive :

- une déplétion des populations lymphocytaires CD4+ au sein de la muqueuse digestive, plus précoce que dans le sang ;
- un déficit en IgA.

D'où la prolifération d'agents pathogènes, pour la plupart opportunistes, et la fréquence des syndromes diarrhéiques lorsque l'immunité est significativement altérée (en règle en-dessous de 200 lymphocyte CD4/ mm<sup>3</sup>).

La responsabilité du VIH lui-même dans certaines des manifestations cliniques reste discutée. Elle est évoquée devant certaines lésions dites idiopathiques. Plusieurs observations appuient cette hypothèse :

- les entérocytes infectés par le VIH sécrètent des cytokines, notamment le *Tumor necrosis factor* (TNF), qui seraient à l'origine de l'atrophie villositaire fréquemment observée dans les entéropathies à VIH ;
- une dérégulation de la sécrétion de substances neuro-endocrines serait à l'origine des troubles de la motilité intestinale et des symptômes de dysautonomie.

Les anomalies du système immunitaire de la muqueuse digestive se corrigent précocement, mais pas nécessairement complètement, sous trithérapie. La trithérapie a un effet non seulement préventif, mais également curatif lorsqu'il n'existe pas de traitement spécifique. Son délai d'action est d'environ deux mois.

## 5. Les modes de transmissions du VIH

Le VIH est un virus strictement humain. Il est présent en quantité suffisante à sa transmission dans le sang, les sécrétions sexuelles et le lait maternel. Ce qui renvoie à trois modes de transmissions qui sont à ce jour, les seuls reconnus et démontrés : la voie sexuelle, la voie sanguine, la transmission verticale.

### 5.1. La voie sexuelle

La transmission sexuelle est à l'origine d'environ 80% de tous les cas d'infection à VIH dans le monde. Pour un rapport vaginal avec un partenaire séropositif, le risque de transmission est évalué à moins de 0,1% [24, 25]. Toutefois, un seul contact sexuel, même sans aucun facteur de risque accru, peut être contaminant. Tout acte sexuel sans protection avec une personne de sérologie inconnue est considéré comme un rapport à risque.



L'importance du risque dépend d'un certain nombre de facteurs dont le sexe et l'âge du partenaire non infecté, le type d'acte sexuel, la présence d'autres IST, le stade de la maladie du partenaire infecté, et la virulence de la souche de VIH.

Une étude européenne portant sur 563 couples hétérosexuels chez lesquels un seul des partenaires était infecté au départ donne à penser que le risque de transmission est deux fois plus élevé de l'homme à la femme que vice versa [1]. Ceci est lié à deux principales causes :

- la surface de muqueuse exposée est beaucoup plus importante chez la femme ;
- le sperme contient une concentration de virus bien plus élevée que les mucosités vaginales et cervicales ;

L'âge semble jouer un rôle dans la sensibilité des femmes qui sont plus vulnérables à l'infection à VIH entre 13 et 19 ans, puis de nouveau après 45 ans. L'immaturation du col chez l'adolescente, la moindre abondance de glaire dans les voies génitales de l'adolescente et de la femme ménopausée, l'amincissement et le dessèchement de la muqueuse vaginale à la ménopause, expliquent en partie cette vulnérabilité.

Concernant le type d'acte sexuel, les rapports anaux, qu'ils soient homosexuels ou hétérosexuels, sont plus infectants que les rapports vaginaux, car il y a un plus grand risque de lésion de la muqueuse ; comme pour les rapports vaginaux, le risque est plus grand pour le partenaire récepteur. Au cours des rapports buccogénitaux, le risque de transmission du VIH est très inférieur à celui lié aux rapports vaginaux ou anaux. Les rapports sexuels pendant les règles, pour les couples dont le partenaire féminin est infecté, augmentent le risque de transmission, le virus étant présent dans le sang menstruel.

Pour toutes les formes de rapports sexuels, le risque est plus élevé dans les cas où il existe des abrasions de la peau génitale ou de la muqueuse, qu'elles soient ou non dues à une autre IST.

L'existence d'une autre IST chez l'un des partenaires potentialise le risque de transmission :

- les IST ulcératives telles que la syphilis, le chancre mou, l'herpès, par le biais de la rupture de la barrière naturelle cutanéomuqueuse ;
- les IST non ulcératives telles que la gonococcie, par le biais de l'inflammation : les cellules T et les macrophages se concentrent dans les organes génitaux, or ce sont les cellules cibles du virus.

En ce qui concerne les personnes infectées, elles sont plus contagieuses au cours de la primo-infection (avant la production des anticorps) et lorsque l'infection est très avancée (stade sida ou CD4 bas).

## 5.2. La voie sanguine

Le risque de contracter une infection à VIH au cours d'une transfusion de sang infecté est estimé à plus de 95% [1]. Le VIH se transmet avec la même facilité lorsqu'on administre des produits sanguins infectés tels que le facteur VIII non traité chez les hémophiles. La transmission par transfusion sanguine et de dérivés sanguins est actuellement extrêmement limitée par les mesures de sécurité transfusionnelle. Le risque résiduel, très faible est lié aux donneurs en phase de séroconversion.

Une peau intacte est une barrière efficace contre le virus. La transmission n'est possible qu'en cas de contact du sang infecté avec une peau lésée ou une muqueuse.

Les échanges de seringues usagées chez les consommateurs de drogues injectables représentent un mode important de transmission du VIH. Les particules

virales présentes dans une goutte de sang contaminé à l'intérieur d'une seringue sont protégées de l'air et peuvent survivre longtemps.

Un autre mode de transmission par voie sanguine est l'accident d'exposition au sang (AES) chez les professionnels de la santé : piqûre ou coupure avec du matériel contaminé (aiguille, scalpel, etc.), projection de sang ou d'un liquide souillé de sang sur une peau lésée ou une muqueuse. Le risque de transmission en cas d'AES est estimé à 0,3% [12].

Les aiguilles utilisées pour les tatouages, les piercing, l'acupuncture, les instruments de chirurgie dentaires, peuvent transmettre le virus s'ils ont été en contact avec du sang infecté et n'ont pas été stérilisés.

En cas de piqûre par une aiguille, le risque est plus élevé pour les aiguilles creuses que les aiguilles pleines. Dans tous les cas, le risque de transmission du virus par le sang est corrélé à l'importance de l'inoculum.

L'utilisation des brosses à dents, coupe-ongles, ciseaux, rasoirs des personnes infectées comporte un risque, qui est théoriquement faible, mais sur lequel on ne dispose pas de données.

### 5.3. La transmission verticale

Le VIH peut se transmettre de la mère à son enfant durant la grossesse, au cours de l'accouchement, et par le biais de l'allaitement.

Au cours de la grossesse, le risque de transmission est surtout élevé au troisième trimestre. La transmission se fait à travers la circulation transplacentaire. Le risque est de 20% si la mère ne suit pas de traitement antirétroviral, et est d'autant plus élevé que le stade de la maladie est avancé et/ou que le taux de CD4 est bas. Il est considérablement diminué si la mère suit un traitement antirétroviral pendant la grossesse, pouvant chuter en dessous de 5%.

Pendant l'accouchement, la contamination se fait par le sang et les sécrétions vaginales de la mère contenant le virus.

L'allaitement maternel est également un mode de transmission verticale, les particules virales étant présentes dans le lait maternel à des concentrations potentiellement infectantes. Le risque de transmission par allaitement maternel est estimé à 10% [12].

Il est à noter qu'un nouveau-né de mère séropositive est nécessairement positif aux tests sérologiques de dépistage du VIH pendant ses premiers mois de vie car les anticorps maternels passent dans le sang fœtal pendant la grossesse. S'il n'a pas été contaminé par le VIH, il est seulement séropositif apparent. Les anticorps maternels disparaissent définitivement au bout de 9 à 18 mois. Le bébé devient alors séronégatif. En revanche, s'il a été contaminé, il perd les anticorps maternels, développe ses propres anticorps anti-VIH et reste séropositif.

#### 5.4. Les craintes infondées

Le caractère mortel du sida et son association dans l'esprit des populations à des comportements tabous ou socialement condamnés, ont suscité un cruel mélange de préjugés et de discrimination. Cette attitude négative étant, pour une grande part suscitée par la crainte de contracter la maladie, il est aussi important de connaître les modes de transmission que les situations sans risques.

La présence du VIH a été mise en évidence dans les larmes, la sueur, l'urine et la salive. Mais seuls le sang, les sécrétions sexuelles et le lait maternel ont des concentrations suffisamment élevées pour être infectieux. En outre, pour que l'infection ait lieu, il faut que le virus pénètre dans la peau ou qu'il y ait contact direct avec une muqueuse. Le virus est par ailleurs incapable de survivre longtemps hors de l'organisme. Ainsi, les poignées de porte, les sièges des toilettes, la vaisselle, le linge, les téléphones publics, les piscines, les robinets d'eau potable, ne peuvent pas transmettre le VIH. Il n'y a aucun danger à se déplacer dans les transports en commun avec un malade du sida, à partager un repas avec lui, à échanger une poignée de main ou à le serrer dans ses bras.

Au Etats-Unis, des chercheurs ont étudié 206 personnes habitant avec une personne infectée. A l'issue de contacts étroits pendant une moyenne de 23 mois, pas une seule des personnes testées n'avait été infectée par le VIH [1].

On a craint au début que les insectes hématophages puissent transmettre le VIH. Mais l'observation épidémiologique et les travaux de laboratoire montrent clairement que les insectes ne transmettent pas le VIH.

## IV- Éléments d'histoire naturelle

Le terme d'histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH. Cette histoire naturelle est bien connue, grâce aux nombreuses études de cohortes mises en place dès les premières années de l'épidémie. Depuis cette époque, l'évolution de la maladie a changé du fait de l'introduction d'un traitement antirétroviral transformant le cours de l'infection.

### 1. Les étapes de l'histoire naturelle

L'évolution spontanée de l'infection à VIH comporte trois phases :

- la primo-infection ou phase aiguë, qui dure quelques semaines, pouvant être asymptomatique ou s'accompagner d'un tableau clinique peu spécifique ;
- la phase de latence clinique ou phase chronique, qui dure plusieurs années, caractérisée par un silence clinique qui masque une activité virale permanente ;
- la phase finale symptomatique qui dure de quelques mois à peu d'année.

Durant ces trois phases, il n'y a jamais de latence virale. Le VIH se réplique activement :

- à un niveau élevé durant la phase aiguë ;
- à un niveau plus faible mais continu, principalement dans les organes lymphoïdes, durant la phase de latence clinique ;
- avec une recrudescence de la réplication durant la phase symptomatique finale, survenant lorsque le système immunitaire est débordé.

Lors de la primo-infection, la virémie massive, comparable à celle des stades ultimes de la maladie, entraîne une large dissémination du virus dans les organes lymphoïdes et le tissu nerveux central. En outre, cette virémie massive expose à un risque majeur de transmission sexuelle. Selon une étude nord-américaine, 52 à 90%

des contaminations seraient dues à des contagions avec des sujets en période de primo-infection [13].

Au décours de la phase aiguë, la réponse immune vis-à-vis du virus permet de contrôler partiellement et pour une durée variable la réplication virale.

Plusieurs modèles mathématiques développés à partir des données de cohortes ont permis d'estimer que le délai moyen entre la séroconversion et le développement du sida était de 7 à 11 ans. Le délai de progression dans les pays du Sud fait l'objet de controverses : certaines études suggèrent une progression plus rapide que dans les pays industrialisés tandis que d'autres ne l'indiquent pas [6].

## 2. Les facteurs de progression

De nombreux facteurs influencent la progression vers le stade sida. De nombreuses études indiquent des taux de progression vers le sida d'autant plus élevés que l'âge est avancé. Cependant, les taux de progression vers le sida et la survie semblent indépendants du sexe, de la race, de l'utilisation de drogues par voie intraveineuse et du statut socio-économique.

Différentes études montrent que l'infection à VIH 2, principalement observée en Afrique de l'ouest, se caractérise par une progression plus lente, mais peu de données concernant la survie sont actuellement disponibles.

Plusieurs types de manifestations cliniques témoignent de l'aggravation du déficit immunitaire et sont hautement prédictifs d'une progression rapide vers le sida ; il s'agit de la candidose buccale, de la leucoplasie chevelue de la langue et des signes généraux non spécifiques (fièvre, amaigrissement, asthénie, sueurs nocturnes, diarrhée chronique...). En revanche, le zona, qui peut survenir pour un déficit immunitaire modéré ou absent, n'est pas prédictif d'une aggravation du déficit immunitaire.

L'hépatite chronique C, surtout le génotype 1, semble associée à une progression plus rapide vers la maladie et à une restauration immunitaire retardée

sous traitement. Elle représente désormais une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients séropositifs.

### 3. Sujets non progressseurs à long terme

Chez la grande majorité des sujets séropositifs, des signes de déficit immunitaire apparaissent dans les dix premières années suivant la séroconversion. Mais certains sujets, environ 5 à 8% demeurent asymptomatiques et conservent un taux de lymphocytes T CD4 + supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, en l'absence de toute intervention thérapeutique. Ces sujets sont dits « non progressseurs à long terme ».

Des études récentes portant sur ces sujets ont montré que leur charge virale plasmatique est basse voire indétectable, et que le taux d'ADN proviral est également bas mais détectable.

Le groupe des sujets dits non progressseurs est en fait hétérogène : certains sont véritablement non progressseurs au long cours, voire à vie, tandis que d'autres développent une détérioration beaucoup plus lente de leur système immunitaire, et se trouvent à l'extrémité de la courbe de distribution des réponses habituelles à l'infection à VIH.

Le virus qui infecte ces sujets est-il moins virulent ? Ou alors ces sujets ont-ils une réponse immunitaire particulièrement efficace face à une souche habituelle ? Des réponses définitives et complètes ne sont pas encore apportées à ces questions. Mais on sait désormais que le récepteur CCR5 aux bêta-chemokines est utilisé comme co-récepteur par les souches monocytopropes de VIH. Or il a été observé chez certains patients non progressseurs la présence d'une mutation hétérozygote du gène CCR5 qui paraît être associée à une intense activité inhibitrice anti-VIH des lymphocytes T CD8 + et à une expression réduite de CCR5 à la surface des cellules. Une mutation du gène de RANTES (bêta-chemokine) est associée à une diminution de la chute des CD4 et de la progression de la maladie.



## V- Manifestations digestives de l'infection à VIH et du sida

Quel que soit le segment du tube digestif intéressé, les manifestations digestives au cours de l'infection à VIH sont essentiellement infectieuses.

### 1. Atteintes œsophagiennes

La découverte d'une œsophagite supposée infectieuse doit faire proposer de principe la réalisation d'une sérologie VIH. Les candidoses œsophagiennes sont révélatrices de 16% des infections à VIH [6] et les atteintes virales sont également favorisées par le déficit immunitaire.

#### 1.1. Mycoses œsophagiennes

L'œsophagite rencontrée au cours de l'infection à VIH est habituellement due à *Candida albicans*, levure saprophyte commensale de l'oropharynx. La candidose œsophagienne représente la principale infection opportuniste digestive au cours de l'infection à VIH. Elle apparaît en règle lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/ mm<sup>3</sup>. Des cas de candidose œsophagienne ont cependant été décrits au cours de la primo- infection, occasionnés par le déficit immunitaire transitoire.

Les signes d'appel sont la dysphagie, l'odynophagie, les brûlures rétrosternales, parfois associées à des nausées et des vomissements. Des épigastralgies, une intolérance alimentaire, des hoquets sont possibles. Dans 20 à 80 % des cas, elle est associée à une atteinte buccale, d'où l'intérêt de l'examen de la cavité buccale. Ainsi, en présence d'une candidose buccale, l'atteinte œsophagienne est suffisamment probable pour autoriser un traitement d'épreuve. L'endoscopie digestive n'est réalisée qu'en seconde intention et permet d'objectiver en cas de candidose œsophagienne des plaques de fausses membranes blanchâtres plus ou moins épaisses et étendues, réalisant dans les cas les plus typiques l'aspect

en « rail ». En cas de doute, la biopsie, ou mieux le frottis, permettra de mettre en évidence les filaments mycéliens.

Le traitement repose sur le fluconazole à la dose de 100 à 200 mg/ jour, pendant 10 à 15 jours. Il entraîne une guérison clinique dans pratiquement 100% des cas et une éradication des levures dans 75 à 100% des cas au bout de 2 à 4 semaines.

Les alternatives thérapeutiques en cas de résistance sont, soit l'augmentation des doses de fluconazole (jusqu'à 400mg/ jour), soit l'utilisation de molécules plus récentes telles que l'itraconazole ou le voriconazole, soit enfin le recours à l'amphotéricine B par voie intraveineuse.

L'évolution sous traitement sera rapidement favorable en 3 à 5 jours. Les récurrences sont cependant fréquentes, et ce d'autant plus que l'immunodépression est importante, mais peuvent être limitées par une prévention locale grâce à des bains de bouches antifongiques quotidiens. Par contre l'utilisation d'antifongiques à doses réduites par voie générale n'est pas recommandée en raison du risque d'induction de résistance.

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



Photo1 : Candidose oropharyngée profuse chez un patient immunodéprimé



Photo 2 : Œsophagite à *C. albicans* à l'endoscopie digestive haute

## 1.2. Les œsophagites virales

Elles sont dominées par l'œsophagite à cytomégalo virus qui survient le plus souvent sur un terrain très immunodéprimé (taux de lymphocytes CD4 autour de  $50/ \text{mm}^3$ ). La présence d'ulcérations unique ou multiples, parfois de très grande taille, le plus souvent au niveau de la partie distale de l'œsophage, explique le caractère volontiers douloureux (odynophagie, douleur rétrosternale, épigastralgies) de cette atteinte. L'endoscopie est dans ce cas indispensable pour visualiser les lésions mais surtout pour réaliser des biopsies en vue d'un diagnostic de certitude (inclusion virale caractéristique et effet histopathogène). Le traitement repose sur le ganciclovir ou le foscarnet par voie intra veineuse pendant 3 semaines.

Les œsophagites herpétiques sont plus rares, prédominant également à la partie distale de l'œsophage. Elles sont caractérisées sur le plan endoscopique par des ulcérations plus superficielles et diffuses. Les biopsies sont indispensables pour confirmer le diagnostic. Le traitement repose sur l'aciclovir.

D'autres virus tels que le virus zona -varicelle, l'Epstein-Barr virus ou le Papilloma virus ont été décrits au niveau de l'œsophage, bien que leur responsabilité reste à démontrer.



Photo 3 : Œsophagite herpétique à l'endoscopie digestive haute

### 1.3. Autres atteintes infectieuses

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

### 1.4. Ulcères œsophagiens idiopathiques

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

de la corticothérapie n'est pas parfaitement codifiée mais des posologies entre 0,7 et 1mg/kg/jour de prednisone pendant environ un mois sont efficaces et sans effet délétère sur l'immunité.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ces lésions dites idiopathiques :

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

## 2. Atteintes gastriques

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

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

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

importante. Il doit être géré précocement par des conseils de fragmentation des repas.

### 3. Atteinte du bulbe et du duodénum

Toutes les lésions décrites au niveau de l'estomac peuvent se voir à ce niveau. D'autres germes tels que les mycobactéries, les microsporidies, *Isospora belli* peuvent s'y rencontrer.

### 4. Atteintes grêlo-coliques

La diarrhée est le maître-symptôme. C'est la manifestation digestive la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH. Elle affecte selon les séries, environ 50% des patients infectés dans les pays développés, jusqu'à 90% dans les pays en voie de développement. Sa caractéristique principale est la chronicité et elle est très dépendante du niveau de déficience immunitaire. Les étiologies sont essentiellement infectieuses.

#### 4.1. Les infections parasitaires

##### 4.1.1. La cryptosporidiose

*Cryptosporidium parvum* est un protozoaire parasite des entérocytes, retrouvé avant l'utilisation des anti-protéases chez 15 à 20 % des patients atteints de sida qui souffrent de diarrhée. La cryptosporidiose intestinale symptomatique survient le plus souvent lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm<sup>3</sup>. Elle se manifeste par une diarrhée abondante hydroélectrolytique, avec une nette composante sécrétoire et une malabsorption, d'évolution chronique.

Des complications à type d'amaigrissement important et une déshydratation sévère sont fréquentes. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles (mise en évidence d'oocystes de *Cryptosporidium* sp. après coloration de Ziehl-Neelsen modifiée). Il est parfois utile de répéter l'examen à plusieurs reprises car

l'élimination des oocystes peut être intermittente. Le traitement fait appel à un antiparasitaire récent, le nitazoxanide (Cryptaz®) à la posologie de 500mg 2 fois /jour pendant 30 à 45 jours. La paromomycine a une efficacité partielle probable mais non démontrée.

#### 4.1.2. Les microsporidioses

Deux espèces de microsporidioses digestives ont été identifiées chez les patients atteints de sida : *Enterocytozoon bienewisi* et *Encephalitozoon intestinalis*. Elles pourraient expliquer jusqu'à 15% des diarrhées. Le portage sain semble cependant relativement fréquent. Elles peuvent également être responsables d'une atteinte biliaire. La très petite taille de ce protozoaire intracytoplasmique rend le diagnostic de routine difficile, mais actuellement des colorations spéciales permettent de le mettre en évidence à l'examen des selles. L'albendazole utilisé dans le traitement des microsporidioses, n'a qu'une relative efficacité limitée à *E. intestinalis*, qui est de loin l'espèce la plus rare. La fumagiline semble donner de bons résultats sur *E. bienewisi*.

A noter que la restauration de l'immunité par la trithérapie entraîne, dans la plupart des cas, une disparition de la cryptosporidiose et de la microsporidiose intestinales. Des rechutes tardives ont cependant été rapportées.

#### 4.1.3. L'isosporose

*Isospora belli* est à l'origine de 15 à 20% des cas de diarrhée du sida dans les pays en voie de développement. Il s'agit souvent d'une diarrhée hydroélectrolytique de type sécrétoire, volontiers fébrile et d'évolution chronique. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique standard. L'isosporose relève d'un traitement spécifique efficace à base de cotrimoxazole à la posologie de 4g/jour pendant 10 jours. La fréquence des rechutes peut parfois justifier un traitement au long cours (1 à 2g/jour).



#### 4.1.4. Autres parasitoses

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

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

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

#### 4.2. Infections bactériennes

Les salmonelloses mineures, les shigelloses, les campylobactérioses et les yersiniose représentent 2 à 5% des causes de diarrhée au cours de l'infection à VIH. Ces infections semblent plus fréquentes chez les malades VIH positifs que dans la population générale. Elles peuvent survenir à tous les stades de la maladie. Elles sont à l'origine de diarrhées aiguës fébriles souvent glairo-sanglantes et associées à des douleurs abdominales. L'évolution de la diarrhée est parfois chronique, les formes septicémiques et les rechutes ne sont pas rares. Le diagnostic est fait par la coproculture ou les hémocultures.

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

un aspect de colite pseudo-membraneuse à la rectosigmoïdoscopie. Le métronidazole et la vancomycine par voie orale sont efficaces.

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

#### 4.3. Infections virales

L'infection à CMV peut toucher tous les segments du tube digestif. Elle est présente chez 8 à 13% des malades diarrhéiques. La symptomatologie associe diarrhée, douleurs abdominales, fièvre et parfois rectorragies. Une complication à type de nécrose ischémique, péritonite, hémorragie ou colectasie peut survenir. Le diagnostic ne peut être porté que par l'examen histologique des biopsies digestives qui met en évidence des inclusions intranucléaires ou cytoplasmiques. Le gancilovir et le foscarnet sont efficaces mais n'évitent pas les rechutes, prévenues par la trithérapie anti-VIH.

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

#### 4.4. Les infections fongiques

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

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

#### 4.5. Diarrhée d'origine tumorale

Elles sont rares. Les lymphomes non hodgkiniens sont décrits chez près de 5% des malades infectés par le VIH, dont près d'un tiers de localisations digestives. Comme chez l'immunocompétent, une diarrhée peut être présente en cas de localisation intestinale.

Le sarcome de Kaposi est de façon exceptionnelle à l'origine d'une diarrhée modérée s'il existe une atteinte intestinale étendue à l'origine d'une entéropathie exsudative.

#### 4.6. Diarrhée iatrogène des antirétroviraux

Toutes les combinaisons d'antirétroviraux peuvent, avec une fréquence variable, être à l'origine d'une diarrhée chronique et fluctuante. La prévalence de cet effet secondaire varie de 5 à 15% des cas selon la combinaison utilisée. Les médicaments les plus souvent en cause sont les inhibiteurs de la protéase, en particulier le nelfinavir, le lopinavir et le ritonavir. Il s'agit habituellement d'une diarrhée de moyenne abondance non fébrile, avec peu de retentissement sur l'état général, sensible aux ralentisseurs de transit, et qui s'inscrit dans un tableau clinique riche ressemblant à celui des troubles fonctionnels intestinaux.

Ces effets indésirables peuvent être à l'origine d'une mauvaise observance. Il est par ailleurs démontré qu'ils sont corrélés à la concentration plasmatique des anti-protéases. Il est donc recommandé de réaliser un dosage de la concentration résiduelle en cas de plaintes. La réduction de la posologie en cas de surdosage permet souvent une amélioration des symptômes digestifs. Dans certains cas on peut être contraint d'abandonner la molécule pour cette raison.

#### 4.7. Diarrhée sans cause retrouvée

Dans 10 à 30% des cas, aucune étiologie n'est retrouvée à la diarrhée. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer ces « entéropathies à VIH » : présence de germes non encore identifiés, déséquilibre de la flore saprophyte,

troubles de la motricité par atteinte neurovégétative, implication du VIH (qui reste cependant très discutée). La trithérapie anti-VIH semble efficace.

#### 4.8. Attitude pratique

La plupart des auteurs recommandent une attitude pragmatique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces diarrhées chroniques, en réservant les examens endoscopiques aux situations où les examens coprologiques répétés restent négatifs et où un traitement antibiotique empirique (métronidazole, quinolones, etc.) est resté inefficace. L'utilisation large de médicaments symptomatiques diversement associés (argiles, acétorphan, lopéramide, etc.) est souvent indispensable. Une décontamination digestive (néomycine, paromomycine) est licite. Cette stratégie n'est évidemment acceptable que dans les situations cliniques où une infection à CMV n'est pas envisagée a priori.

Par ailleurs, il est indispensable de prendre en compte très précocement les conséquences nutritionnelles de ces diarrhées et de compenser les pertes caloriques et hydro-électrolytiques, de façon à prévenir un amaigrissement qui ne peut être que préjudiciable à l'état immunitaire.

### 5. Les manifestations hépato biliaires

Les hépatites virales chroniques (B, C, D, G...) sont fréquentes chez les sujets infectés par le VIH en raison des modes de transmission similaires. En raison de l'immunodépression, elles se caractérisent par une évolution plus rapide vers la cirrhose et une moins bonne réponse au traitement par interféron [15].

D'autres germes tels que le CMV, les mycobactéries, certaines mycoses ont été rapportés sur des biopsies hépatiques.

Les cholangites et les cholecystites alithiasiques ne sont pas rares et semblent liées à la présence de microsporidies, de cryptosporidies, ou du CMV. Elles sont souvent asymptomatiques, révélées par une cholestase biologique.

## 6. Les atteintes proctologiques

Les lésions proctologiques sont fréquentes chez les sujets infectés par le VIH. Souvent délabrantes, elles sont liées soit à l'immunodépression, soit aux pratiques sexuelles.

### 6.1. Les lésions ulcérées

Les ulcérations herpétiques sont fréquentes, souvent confluentes et extensives mais superficielles. Leur caractère très douloureux est évocateur au point que toute ulcération douloureuse doit faire évoquer le diagnostic et peut justifier un traitement d'emblée. Le traitement fait appel à l'aciclovir, aux antalgiques et à la désinfection locale. Les récurrences sont fréquentes et l'évolution vers la chronicité possible.

Le CMV est moins fréquemment en cause. Il est responsable d'ulcérations anales ou rectales plus profondes, à bords surélevés. Le traitement repose sur le ganciclovir ou le foscarnet.

Les germes impliqués dans les IST tels que *Treponema pallidum* peuvent être en cause. Des cas d'ulcérations tuberculeuses à mycobactéries atypiques ou dues à des parasites (leishmanies) ont été rapportés.

Les ulcères idiopathiques sont assez fréquents puisqu'ils représentent environ un tiers des cas. Comme dans les ulcères idiopathiques œsophagiens, le VIH a pu être mis en évidence dans ces lésions. Le traitement est symptomatique : application de xylocaïne, infiltration de corticoïdes, voire alimentation parentérale ou colostomie de décharge dans les formes très extensives [14].

### 6.2. Les lésions tumorales

Les condylomes, dus à Human papilloma virus, sont très fréquents et doivent être systématiquement recherchés. Ils peuvent dégénérer en cancer épidermoïde, ce qui justifie leur destruction régulière par cryothérapie, photocoagulation ou électrocoagulation.

Le cancer épidermoïde anal est particulièrement fréquent chez les patients infectés par le VIH. Les formes planes et ulcérées peuvent être trompeuses, d'où les biopsies systématiques. Le traitement repose sur la radiothérapie parfois associée à la chimiothérapie, voire une exérèse chirurgicale dans certains cas.

La maladie de Kaposi et les lymphomes non hodgkiniens déjà évoqués, peuvent avoir une localisation au niveau de la marge anale, du canal anal ou du rectum.

## VI- Classifications de la maladie

Le CDC (Center of Disease Control) d'Atlanta avait proposé dès 1987 une classification de l'infection qui fut révisée en 1993, et qui comporte trois stades de sévérité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir simultanément à deux stades ni de revenir au cours de son évolution, à un stade classant antérieur. Cette classification, basée à la fois sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes CD4, est devenue la référence internationale, du moins lorsque la numération des lymphocytes CD4 est disponible en routine. L'OMS a quant à elle proposé une autre classification en quatre stades devenue la plus utilisée.

### 1. Classification de l'OMS, 1990

Cette classification demeure la plus utilisée car elle est adaptée aux pays à ressources limitées. La version suivante ne concerne que les adolescents et les adultes.

-Stade clinique 1 :

1. Patient asymptomatique
2. Adénopathies persistantes généralisées

Degré d'activité 1 : Patient asymptomatique, activité normale

-Stade clinique 2 :

3. Perte de poids inférieure à 10% du poids corporel
4. Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire)

5. Zona au cours des 5 dernières années

6. Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures Et/ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale

-Stade clinique 3 :

7. Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel
8. Diarrhée chronique inexplicée pendant plus d'un mois
9. Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) pendant plus d'un mois
10. Candidose buccale
11. Leucoplasie chevelue buccale
12. Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente
13. Infections bactériennes sévères

Et/ou degré d'activité 3 : patient alité moins de la moitié de la journée pendant le dernier mois

-Stade clinique 4 :

14. Syndrome cachectisant du VIH
15. Pneumopathie à *Pneumocystis carinii*
16. Toxoplasmose cérébrale
17. Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée pendant plus d'un mois
18. Cryptococcose extrapulmonaire
19. Cytomégalovirose (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques
20. Herpès cutanéomuqueux pendant plus d'un mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée.
21. Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
22. Toute mycose endémique généralisée
23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons
24. Mycobactériose atypique, généralisée
25. Septicémies à salmonelles non typiques
26. Tuberculose extrapulmonaire



- 27. Lymphome
- 28. Sarcome de Kaposi
- 29. Encéphalopathie à VIH

## 2. Classification CDC, révisée en 1993

C'est la référence au niveau international. Elle est basée à la fois sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes CD4.

Tableau II : Classification CDC

Nombre de lymphocytes CD4	Catégories cliniques		
	A	B	C
>500/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200-499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
<200/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

Les catégories cliniques A, B et C sont définies comme suit.

### Catégorie A :

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C :

- infection VIH asymptomatique ;
- lymphadénopathie généralisée persistante ;
- primo-infection symptomatique.

### Catégorie B :

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
- elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH. Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :
  - angiomatose bacillaire ;
  - candidose oropharyngée ;
  - candidose vaginale, persistante, fréquente, ou qui répond mal au traitement ;
  - dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ ;
  - syndrome constitutionnel : fièvre ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) ou diarrhée  $\geq$  à 1 mois ;
  - leucoplasie chevelue de la langue ;
  - zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ;
  - purpura thrombocytopénique idiopathique ;
  - salpingites 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  $\geq$  à 1 mois ;
- infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions) ;

- rétinite à CMV (avec altération de la vision) ;
- encéphalopathie due au VIH ;
- infection herpétique, ulcères chroniques  $\geq$  à 1 mois, ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne ;
- histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire ;
- isosporidiose intestinale chronique ;
- sarcome de Kaposi ;
- lymphome de Burkitt ;
- lymphome immunoblastique ;
- lymphome cérébral primaire,
- infection à Mycobactérium avium ou kansasii, disséminée ou extrapulmonaire
- infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire ;
- pneumonie à Pneumocystis carinii ;
- pneumopathie bactérienne récurrente ;
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
- septicémie à Salmonella non typhi récurrente ;
- toxoplasmose cérébrale ;
- syndrome cachectique dû au VIH.

### 3. Définitions du sida

Dans la classification de l'OMS le stade 4 correspond au stade sida, alors que dans la classification CDC, c'est la catégorie C qui correspond au sida. Il est intéressant de noter que pour les pays tropicaux, la tuberculose pulmonaire, à la différence de la tuberculose extra-pulmonaire, n'est pas une manifestation de sida.

La faible disponibilité de critères pronostiques biologiques et même parfois de tests sérologiques en zone intertropicale au cours de la première décennie de l'épidémie, ont conduit l'OMS à proposer en 1985 une définition du sida basée sur

une classification dite de Bangui. Cette classification n'est guère plus utilisée dans de très nombreux pays à ressources limitées (qui utilisent désormais la classification de l'OMS).

Tableau III : Définition du sida, critères de Bangui

Critères majeurs	Critères mineurs
-Amaigrissement > 10%	-toux persistante > 1 mois
-Diarrhée chronique > 1 mois	-Dermatite prurigineuse généralisée
-Fièvre continue ou intermittente > 1 mois	-Zona récidivant
	-Candidose oropharyngée
	-Infection herpétique chronique ou disséminée
	-Lymphadénopathie généralisée

Le sida est reconnu par l'existence d'au moins deux signes majeurs avec au moins un signe mineur, en l'absence de cause connue d'immunodépression. Le sarcome de Kaposi disséminé et la méningite à cryptocoque étant des critères suffisants pour affirmer le sida.

## IV- Diagnostic biologique

L'infection à VIH peut être diagnostiquée de deux manières :

- soit directement en mettant en évidence le virus ou l'un de ses antigènes ;
- soit indirectement par la détection des anticorps dirigés contre le VIH.

Le diagnostic sérologique indirect reste l'approche la plus pertinente et la plus accessible. La méthode directe peut être utile dans les situations d'échec du diagnostic indirect, en particulier pendant la fenêtre sérologique.

### 1. Diagnostic indirect

#### 1.1. Les tests de dépistage

Les méthodes de référence pour la visualisation sont actuellement les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA qui nécessitent seulement quelques heures et donnent des résultats reproductibles. Ces tests sont actuellement très sensibles et spécifiques.

Par ailleurs des tests dits rapides, permettant une réponse en quelques minutes par lecture visuelle, sont également disponibles, avec cependant une moins bonne sensibilité que les tests ELISA classiques au cours de la primo-infection.

Il est important de noter que tous les tests de dépistage sérologique doivent obligatoirement comporter un double test ELISA (deux types d'antigènes différents). Tous ces tests comportent un faible risque de faux positif, en dépit des progrès les plus récents. Cette limite impose, en cas de positivité ou de discordance, le recours à des tests de confirmation.

## 1.2. Les tests de confirmation

Ils doivent être réalisés en cas de test ELISA positif ou douteux. Le Western blot est la technique de référence pour la confirmation sérologique. Il utilise comme réactif une membrane de nitrocellulose sur laquelle des protéines virales ont été déposées en bande après avoir été séparées par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire.

Des tests « immunoblot », comparables au Western blot, sont également agréés comme réactif de confirmation.

## 2. Diagnostic direct

Il peut se faire par trois méthodes :

- la recherche de l'antigène p 24, essentiellement utilisée en cas de suspicion de primo-infection ;
- l'isolement du VIH en culture cellulaire, qui peut être intéressant pour le diagnostic chez le nouveau-né de mère infectée;
- la détection des acides nucléiques viraux.

Toutes les méthodes de diagnostic direct peuvent être utilisées à des fins quantitatives, pour estimer le niveau de réplication du VIH dans l'organisme infecté à travers deux paramètres : la charge virale (virémie plasmatique) et l'ADN proviral (virus intégré dans les cellules sanguines mononucléées).

La charge virale est utilisée pour le suivi thérapeutique des patients. Elle est exprimée en copies/ml ou sous forme logarithmique.

### 3. Attitude pratique

#### 3.1. Indications du dépistage

Le dépistage du VIH est obligatoire et légal lors des dons de sang, d'organe, de tissu, de cellules (sperme) ainsi que lors d'accidents d'exposition au sang (AES) chez les professionnels de la santé. Dans tous les autres cas, il n'est pas obligatoire et ne doit être pratiqué qu'avec l'accord préalable du patient.

Il doit être systématiquement proposé dans les cas suivants :

- lors de l'examen prénuptial ;
- lors d'une déclaration de grossesse ;
- devant un facteur de risque de contamination
- devant des signes cliniques ou biologiques évocateurs de l'infection à VIH.

Le dépistage peut être également réalisé à la demande du patient (dépistage volontaire), même en l'absence tout signe clinique ou biologique évocateur et de tout facteur de risque apparent.

#### 3.2. Hiérarchisation des tests et interprétation : cas général de l'adulte.

Le dépistage s'effectue simplement par un double test ELISA. Si ce premier test est négatif et que le sujet n'a pas de facteur de risque, des investigations supplémentaires ne sont pas nécessaires.

Si par contre il existe une potentielle contamination récente ou un tableau clinique évocateur de primo-infection, l'antigénémie p24 est indiquée en plus de la sérologie. Si ces deux tests sont négatifs, il faut refaire une sérologie tous les mois pendant trois mois après la contamination potentielle, avec des conseils de prévention et interdiction des dons de sang avant les résultats définitifs. En pratique, des résultats négatifs après ce délai indiquent l'absence d'infection, s'il n'existe plus d'exposition.

Si le test ELISA initial est positif ou dissocié, on a recours à un Western blot ou un immunoblot comme test de confirmation. La présence sur le test de confirmation réalisé sur un second prélèvement, de bandes remplissant les critères de positivité permet d'affirmer la séropositivité tout en déterminant le sérotype VIH1 ou VIH2.

Un western blot indéterminé (présence de bandes ne remplissant pas les critères de positivité) peut traduire une séroconversion VIH1 en cours, une infection VIH2 avec des anticorps donnant des réactions croisées, ou une réactivité non spécifique vis à vis de certaines protéines virales. Il faut dans ce cas pratiquer un western blot VIH2 et refaire un western blot VIH1 ou VIH2 après quelques semaines ; si le western blot reste indéterminé ou se négative, le diagnostic d'infection à VIH est exclu.

Un test de confirmation complètement négatif malgré un test ELISA initial positif ou dissocié renvoie très probablement à une réaction non spécifique. Il convient cependant de réaliser un western blot de contrôle.



## VII- Traitement et prévention

### 1. Traitement

#### 1.1. Objectifs du traitement

Le traitement antirétroviral vise à rendre la charge virale indétectable et d'obtenir une restauration immunitaire par l'augmentation du taux de lymphocytes CD4. Les objectifs cliniques sont l'amélioration de la qualité de vie, l'accroissement de la survie, la diminution des hospitalisations et des décès du fait de la réduction de la fréquence des infections opportunistes.

#### 1.2. Principes de base

L'instauration du traitement antirétroviral n'est pas une urgence. Il doit être longuement expliqué au patient : bénéfices du traitement, importance de l'observance, conséquences de l'inobservance, effets secondaires. Le traitement doit être encadré par un suivi clinique et biologique obligatoire afin d'en apprécier l'efficacité et la tolérance.

Une élévation de la charge virale sous traitement impose (avant d'envisager le changement de molécule pour échec thérapeutique) d'éliminer d'abord les causes d'ascension transitoire de la charge virale : arrêt thérapeutique temporaire, grossesse, vaccination, infection intercurrente.

Lorsque l'arrêt du traitement s'impose, il faut interrompre toute la combinaison pour éviter la sélection de résistances vis-à-vis des molécules maintenues.

#### 1.3. Critères d'éligibilité chez l'adulte et l'adolescent

- Patient symptomatique appartenant à la catégorie C (CDC) ou au stade 4 (OMS) quel que soit le taux de lymphocytes CD4 ;
- Patient paucisymptomatique appartenant à la catégorie B (CDC) ou aux stades 2 ou 3 (OMS) avec des lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup> ;

- Patient asymptomatique ayant des lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.

#### 1.4. Les antirétroviraux

Les antirétroviraux sont classés selon leur mécanisme d'action. On distingue :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dont les plus utilisés sont la zidovudine (AZT), la didanosine (ddI), la lamivudine (3TC), la stavudine (d4T), l'abacavir (ABC), et le ténofovir (TDF) ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment la névirapine (NVP) et l'éfavirenz (EFV)
- les inhibiteurs de la protéase : indinavir, saquinavir, fosamprénavir, atazanavir, tipranavir, duranavir et ritonavir ;
- les inhibiteurs de fusion dont le seul utilisé est l'enfuvirtide.

#### 1.5. Les régimes thérapeutiques

La thérapeutique de référence reste l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Le régime thérapeutique de première ligne fait appel à :

- zidovudine (AZT) ou stavudine (d4T)
- lamivudine (3TC)
- efavirenz (EFV) ou névirapine (NVP).

## 2. Prévention

### 2.1. Prévention de la transmission sexuelle

Le préservatif masculin constitue le socle de ce volet de la prévention primaire. Il réduit le risque de transmission d'environ 80% [27,28]. La circoncision masculine a apporté les preuves de son efficacité dans la prévention de la transmission du VIH de la femme à l'homme à travers des études récentes. Elle permet une réduction du risque d'environ 60% [23, 29, 30].

## 2.2. Prévention de la transmission sanguine

Il s'agit essentiellement des mesures de sécurité transfusionnelle et de la prophylaxie post-exposition par l'AZT après un AES, qui réduit le risque de transmission de 80% [12, 23, 31].

## 2.3. Prévention de la transmission verticale

Le traitement des femmes enceintes séropositives permet de réduire significativement le risque de transmission à l'enfant.

## 2.4. Perspectives d'un vaccin

Un vaccin anti-VIH constituerait un outil de prévention majeur et sans précédent dans le contrôle de l'épidémie. Malheureusement, le développement d'un candidat-vaccin se heurte depuis plus de 25 ans à de nombreux obstacles dont notamment l'exceptionnelle variabilité génétique du VIH, sa latence apparente, sa séquestration dans les ganglions et les autres réservoirs. Alors que l'élaboration d'un vaccin anti-VIH semblait de plus en plus irréaliste, trois publications en 2009 et 2010 sont venues changer la donne [32, 33, 34]. L'essai clinique de phase III (RV 144) mené en Thaïlande sur plus de 16.000 volontaires a montré une efficacité de la stratégie vaccinale avec une diminution des cas chez les sujets ayant reçu le vaccin comparativement à ceux ayant reçu un placebo. Cependant de nombreux travaux restent à entreprendre pour parvenir à un vaccin efficace et bien toléré, utilisable à grande échelle.

# Deuxième partie :

## Notre étude

## I-Cadre de l'étude

### 1- Présentation générale du Niger

Le Niger, avec une superficie de 1.267.000 km<sup>2</sup>, est un pays continental complètement enclavé au cœur de l'Afrique de l'Ouest, à mi-chemin entre la Méditerranée et le golf de Guinée. Il est limité :

- au nord par l'Algérie et la Libye ;
- à l'est par le Tchad ;
- au sud par le Nigeria et le Bénin ;
- à l'ouest par le Burkina Faso
- et au nord-ouest par le Mali.

Le Niger est une terre de contact entre l'Afrique du nord et l'Afrique subsaharienne. Situé au cœur du Sahel, il se caractérise par des conditions climatiques extrêmes.

La population nigérienne était estimée à 12,9 millions en 2006. C'est une population jeune, majoritairement rurale, et multiethnique. Les nigériens sont essentiellement de confession musulmane (99%).

C'est un pays francophone ayant Niamey pour capitale.



Figure 6 : Le Niger : situation géographique

## 2- L'hôpital national de Niamey

Créé en 1922, l'Hôpital National de Niamey est le plus grand centre hospitalier du pays. Il a une capacité d'accueil théorique de 1000 lits dont 800 lits fonctionnels.

Il renferme plusieurs spécialités réparties en six départements :

- département de médecine et spécialités médicales ;
- département de chirurgie et spécialités chirurgicales ;
- départements des urgences et d'anesthésie-réanimation ;
- département de neuro-psychiatrie ;
- département d'appui médico-technique ;
- département assurance qualité.

## II-Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail était de déterminer les manifestations digestives de l'infection par le VIH au Niger, ainsi que le profil épidémiologique des patients concernés.

Les objectifs secondaires étaient de :

- présenter les différents aspects cliniques des manifestations digestives au cours de l'infection à VIH ;
- connaître les principales étiologies auxquelles renvoient ces manifestations et les moyens d'y aboutir ;
- connaître les modalités de la prise en charge ;
- renseigner sur l'évolution de ces pathologies

### III-Matériels et méthodes

Notre étude a été menée dans les services suivants de l'Hôpital National de Niamey (HNN) : médecine B1, service d'hépatogastro-entérologie, et service d'infectiologie.

#### 1- Type d'étude et période

Il s'agit d'une étude prospective et rétrospective de type descriptif. La partie prospective a été réalisée sur la période allant du 01 /01/08 au 31/07/08, soit une durée de 7 mois. Les cas inclus dans la partie rétrospective remontent au 01/ 01/ 2000.

#### 2- Population de l'étude et échantillonnage

L'étude concerne les patients séropositifs hospitalisés dans les services de médecine B1, d'hépatogastro-entérologie et d'infectiologie de l'Hôpital National de Niamey, ainsi que les patients séropositifs suivis au niveau de ces services. Le groupe de patients inclus a été obtenu par un échantillonnage accidentel, sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion ci-dessous définis.

Sont inclus dans l'étude tous les sujets séropositifs, suivis ou hospitalisés, des deux sexes, âgés de 15 ans et plus, présentant une manifestation digestive. La sérologie VIH des patients a été réalisée au laboratoire de l'Hôpital National de Niamey. Le dépistage a été fait par un test Elisa rapide, le Determine HIV 1 et 2. On a eu recours pour la confirmation à un test Immuno blot. Dans les cas où le test Elisa rapide initial était douteux, un test Elisa classique, le Geenscreen, a été réalisé avant l'Immuno blot.



Sont considérés comme manifestations digestives dans le cadre de cette étude :

- une diarrhée chronique ;
- un syndrome œsophagien ;
- une candidose oropharyngée ;
- un syndrome tumoral abdominal ;
- une atteinte proctologique.

Sont exclus de cette étude les patients séronégatifs, les patients ne présentant pas une manifestation digestive, et les patients âgés de moins de 15 ans.

### 3- Recueil et traitement des données

Une fiche d'enquête a été préalablement établie et a permis de recueillir les informations utiles dans le cadre de cette étude par l'observation directe des patients et à partir de leur dossier médical. Les paramètres étudiés sont :

- l'identité ;
- le motif d'hospitalisation ;
- les antécédents ;
- les paramètres cliniques anamnestiques et physiques ;
- les données des examens complémentaires ;
- le diagnostic retenu ou fortement suspecté ;
- les modalités de prise en charge et l'évolution.

Le traitement des données ainsi recueillies sera effectué grâce à un logiciel Epi-info.

## IV-Résultats

### 1. Données descriptives

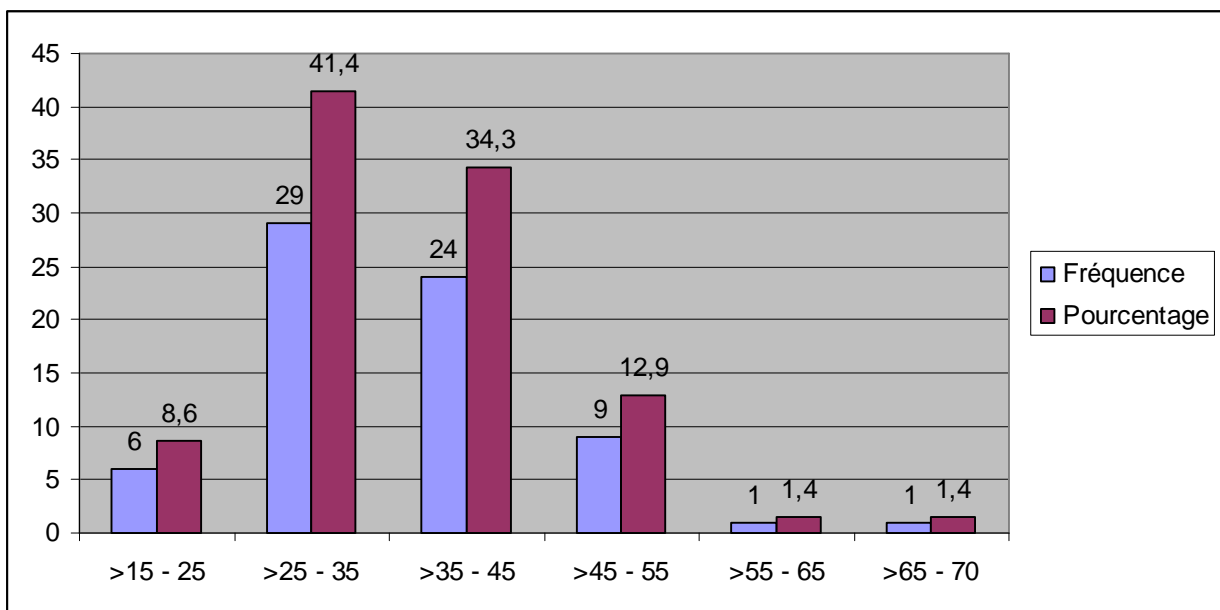
#### 1.1. Epidémiologie

Notre échantillon de 70 patients représentait 43,2% des patients suivis pour infection à VIH.

##### 1.1.1. Répartition des patients selon l'âge

L'âge des patients variait entre 16 et 66 ans. La moyenne d'âge était de 36,7 ans avec un écart-type de 9,6 et l'âge médian était de 35,5 ans.

La tranche d'âge la plus importante était cumulativement celle de 25 à 45 ans qui représentait 75,7 % de l'échantillon, soit 53 patients sur 70. Les autres tranches d'âge étaient relativement moins concernées et l'affection devenait rare après 55 ans où elle ne représentait que 2,8 % de l'échantillon (figure 7).



**Figure 7** : Répartition des patients selon l'âge (n= 70)

### 1.1.2. Répartition des patients selon le sexe

L'échantillon était à légère prédominance masculine. Trente sept (52,9%) de nos patients étaient des hommes ; les femmes représentaient 47,1 % (n= 33) de l'échantillon (figure 8).

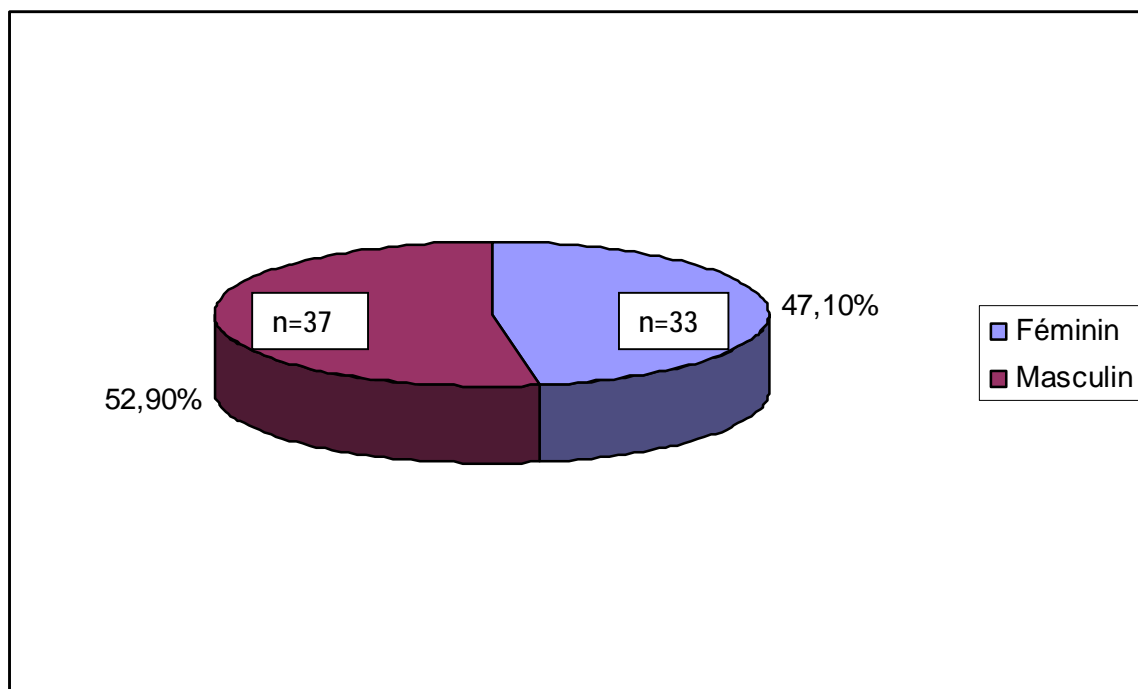


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe (n= 70).

### 1.1.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Les femmes étaient plus nombreuses dans les tranches d'âge  $\leq 35$  ans tandis que les hommes représentaient la grande majorité dans les tranches d'âge  $\geq 35$  ans. Sur les 35 patients ayant au plus 35 ans (âge médian), 25 étaient des femmes, soit 71,4%. Les hommes quant à eux représentaient 77,1 % des patients ayant plus de 35 ans (figure 9).

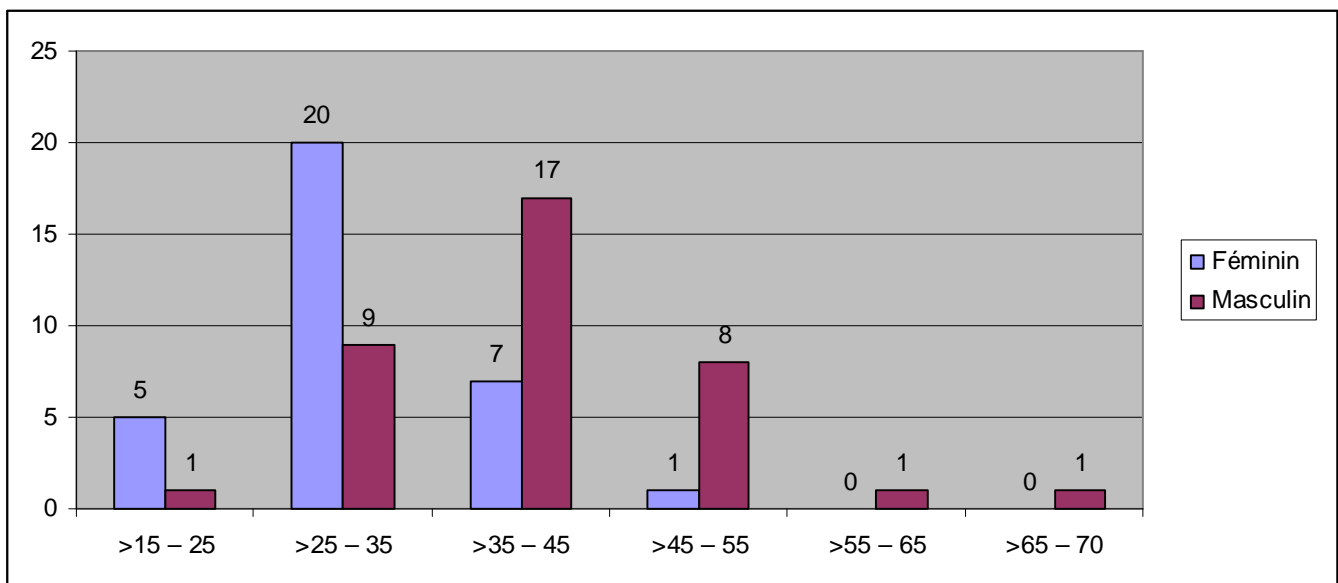


Figure 9 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe (n=70).

#### 1.1.4. Répartition des patients selon le statut matrimonial

Les mariés étaient les plus nombreux de notre échantillon et représentaient 61,4% (n= 43).

Tableau IV : Répartition des patients selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Fréquence	Pourcentage
Célibataire	14	20,0%
Marié (e)	43	61,4%
Divorcé (e)	6	8,6%
Veuf (e)	7	10,0%
Total	70	100,0%

#### 1.1.5. Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Sur les 61 patients (87% de l'échantillon) pour lesquels cette information était disponible, 39 patients (63,9 %) étaient sans instruction ou n'avaient qu'un niveau d'instruction primaire (tableau V).

Tableau V : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Fréquence	Pourcentage
Sans	20	32,8%
Primaire	19	31,1%
Secondaire	11	18,0%
Supérieur	9	14,8%
Coranique	2	3,3%
Total	61	100,0%

### 1.1.6. Profession des patients

Les ménagères étaient les plus nombreuses et représentaient 25,4 % (n=16) de l'échantillon, correspondant à 48,4 % des femmes. Les autres professions les plus représentées étaient les commerçants et exodants (19 % ; n=12), les fonctionnaires (12,7 % ; n=8) et les agriculteurs (7,9 % ; n=5). Les sans emploi représentaient 7,9 % (n=5). (Tableau VI).

**Tableau VI : Répartition des patients selon la profession**

Profession	Fréquence	Pourcentage
Ménagère	16	25,4%
Commerçant/ exodant	12	19,0%
Fonctionnaire	8	12,7%
Agriculteur	5	7,9%
Enseignant	3	4,8%
Chauffeur	2	3,2%
Coiffeur	2	3,2%
Couturier	2	3,2%
Gardien	2	3,2%
Elève / étudiant	1	1,6%
Maçon	1	1,6%
Militaire	1	1,6%
Mécanicien	1	1,6%
Boucher	1	1,6%
Pompiste	1	1,6%
Sans	5	7,9%
Total	63	100,0%

### 1.1.7. Répartition des patients selon la provenance

Les patients provenaient de Niamey, qui est le cadre de notre étude, dans 61,4 % des cas (n=43). La région de Dosso représentait 14,3 % (n= 10) et celle de Tillabery 10 % (n=7). Les patients provenant de l'étranger étaient au nombre de 5 et représentaient 7,1 % des cas (tableau VII).

**Tableau VII** : Répartition des patients selon la provenance

Provenance	Fréquence	Pourcentage
Niamey	43	61,4%
Dosso	10	14,3%
Tillabery	7	10,0%
Tahoua	2	2,9%
Agadez	1	1,4%
Diffa	1	1,4%
Maradi	1	1,4%
Ghana	1	1,4%
Libye	1	1,4%
Nigeria	1	1,4%
Togo	2	2,9%
Total	70	100,0%

## 1.2. Clinique

### 1.2.1. Motif d'hospitalisation

Les motifs d'hospitalisation les plus fréquents sont de loin l'altération de l'état général (55 % ; n=38), la diarrhée chronique (31,9 % ; n=22) et la fièvre au long cours (29 % ; n=20), suivis par la dysphagie (7,2 % ; n=5). (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Motif	Fréquence	Pourcentage
AEG	38	55,0%
Diarrhée chronique	22	31,9%
Fièvre au long cours	20	29,0%
Dysphagie	5	7,2%
Candidose oropharyngée	3	4,3%
Syndrome anémique sévère	2	2,9%
Syndrome cachectique	2	2,9%
Polyadénopathie	1	1,4%
Paraparésie	1	1,4%
Syndrome dysentérique chronique	1	1,4%
Proctalgies	1	1,4%
Epigastralgies	1	1,4%
Vomissements + diarrhée	1	1,4%



### 1.2.2. Les signes fonctionnels

La symptomatologie digestive présentée par les patients inclus dans notre étude était constituée des signes représentés dans le tableau IX. La diarrhée était le symptôme le plus fréquent, présent chez 70 % des patients (n=49).

Tableau IX : Répartition des patients selon les signes fonctionnels digestifs

Signes fonctionnels digestifs	Fréquence	Pourcentage
Diarrhée	49 / 70	70,0%
Dysphagie	23 / 70	32,8%
Vomissement	17 / 70	24,3%
Douleur abdominale	15 / 70	21,4%
Nausée	15 / 70	21,4%
Pyrosis	6 / 70	8,6%
Hémorragie digestive	3 / 70	4,3%

### 1.2.3. Les signes généraux

En dehors de la pâleur cutanéomuqueuse retrouvée chez 42,8 % (n=30) des patients, chacun des autres signes généraux était présent chez plus de 70 % des patients. L'amaigrissement était le plus constant, retrouvé chez 94,3 % de nos patients (n=66).

Tableau X : Fréquence des signes généraux

Signes généraux	Fréquence	Pourcentage
Amaigrissement	66 / 70	94,3%
Asthénie	62 / 70	88,6%
Fièvre	57 / 70	81,4%
Anorexie	52 / 70	74,3%
Pâleur cutanéomuqueuse	30 / 70	42,8%

#### 1.2.4. Les signes physiques

Les signes les plus fréquemment retrouvés par l'examen clinique étaient la candidose orale (52,9 %), les plis de déshydratation et de dénutrition (28,6 %) et la sensibilité abdominale (20 %). L'examen somatique retrouvait par ailleurs des lésions dermatologiques dans 49,9 % des cas (dont un herpès dans 11,4 % des cas), un ictère dans 7,1 % des cas et des adénopathies superficielles dans 15,7% des cas.

Tableau XI: Fréquence des signes physiques

Signes physiques	Fréquence	Pourcentage
Candidose orale	37 / 70	52,9%
Autres lésions orales	2 / 70	2,8%
Sensibilité abdominale	14 / 70	20,0%
Hépatomégalie	4 / 70	5,7%
Splénomégalie	2 / 70	2,9%
Masse abdominale	1 / 70	1,4%
Ascite	1 / 70	1,4%
Pli de déshydratation	20 / 70	28,6%
Pli de dénutrition	20 / 70	28,6%
Ictère	5 / 70	7,1%
Herpes cutanéomuqueux	8 / 70	11,4%
Condylomes génitaux	1 / 70	1,4%
Autres lésions cutanées	26 / 70	37,1%
Adénopathies périphériques	11 / 70	15,7%

### 1.3. Examens Paracliniques

#### 1.3.1. Répartition des patients selon le sérotype de VIH

L'infection par le VIH 1 était nettement majoritaire et concernait 66 de nos 70 patients soit 95,7 %. Le VIH 2 représentait seulement 4,3 % de nos patients et aucune association VIH 1 + VIH 2 n'a été observée.

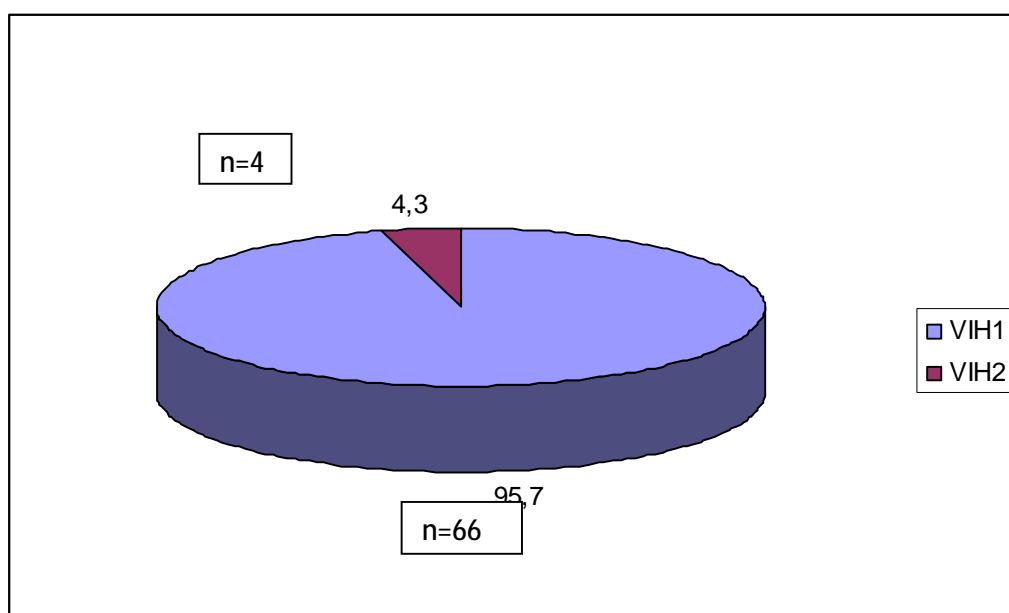


Figure 10 : Répartition des patients selon le sérotype VIH (n=70).

### 1.3.2. Répartition des patients selon le taux de CD4

La numération CD4 était disponible pour 69 patients (99% de l'échantillon). La majorité de nos patients avait un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/ mm<sup>3</sup> (65,2% ; n=45).

**Tableau XII** : Répartition des patients selon l'état immunitaire

Taux de CD4	Fréquence	Pourcentage
< 100	45 / 69	65,2 %
100- 350	19 / 69	27,5 %
> 350	5 / 69	7,2 %

### 1.3.3. Résultats des examens coprologiques

Une coproparasitologie et/ou une coproculture a été réalisée chez 17 patients, soit 24% de l'échantillon. Cette recherche est restée négative près d'une fois sur deux. Les agents pathogènes retrouvés sont représentés dans le tableau XIII.

**Tableau XIII** : Résultats des examens des selles

Recherche négative	8 / 17	47,0 %
Salmonella	1 / 17	5,8 %
E. coli	1 / 17	5,8 %
Isospora belli	1 / 17	5,8 %
Giardia intestinalis	2 / 17	11,7 %
Levures	2 / 17	11,7 %
Amibiase + G. intestinalis	1 / 17	5,8 %
Amibiase + levures	1 / 17	5,8 %

#### 1.3.4. Co-infection hépatite B et C

Seuls 11 de nos patients ont bénéficié d'une antigénémie Hbs, soit 15,7 % de l'échantillon. Sur ces 11 patients, un seul était positif soit 9,1 % des patients chez qui l'exploration a été faite. Ces résultats sont identiques pour l'hépatite C (tableau XIV).

Au total, nous avons retrouvé un cas de co-infection VHB-VIH et un cas de co-infection VHC-VIH. Aucun cas de co-infection VHB-VHC-VIH n'a été enregistré.

Tableau XIV : Recherche d'une co-infection hépatite B ou C

Sérologie	Positif	Négatif
AgHbs	1 / 11	10 / 11
AcVHC	1 / 11	10 / 11

#### 1.4. Diagnostics des affections digestives

Les diagnostics étaient de loin dominés par la diarrhée chronique (37,2%), la candidose oropharyngée (34,3%) et l'association candidose oropharyngée + diarrhée chronique (10 %).

A noter que le seul cas d'ascite décelé n'était pas en rapport avec une affection digestive. Il a conduit au diagnostic d'insuffisance rénale terminale dont l'évolution a par ailleurs été fatale.

Tableau XV : Diagnostics retenus

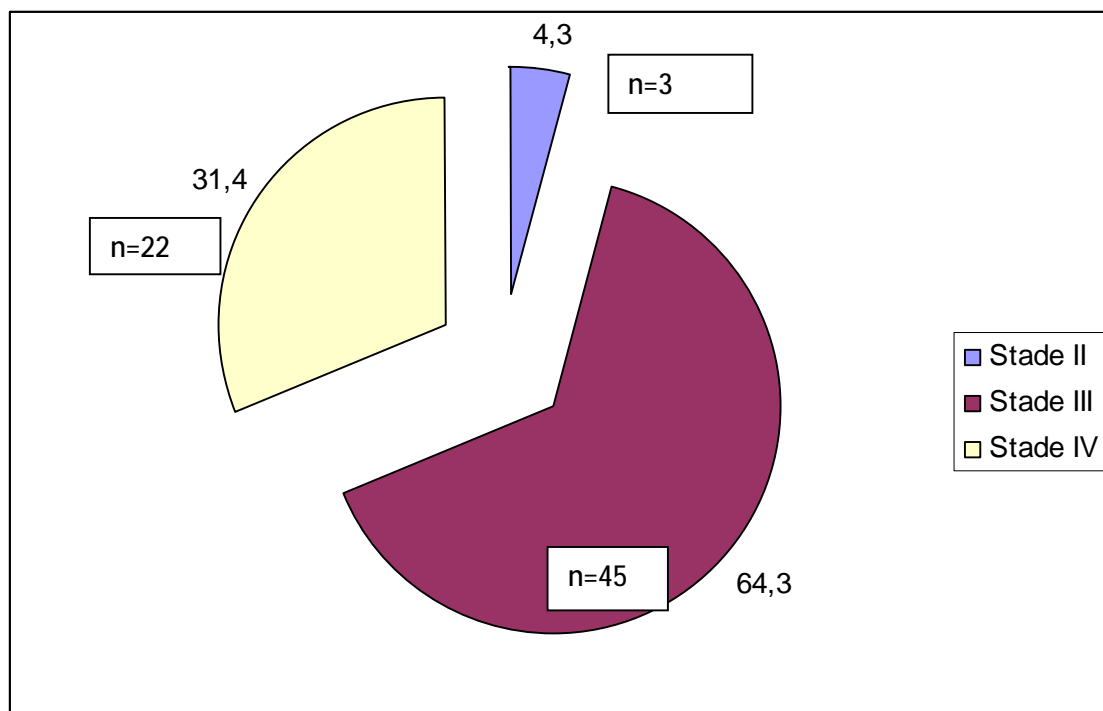
Diagnostic retenu	Fréquence	Pourcentage
Candidose oropharyngée	24	34,3%
Candidose oesophagienne	2	2,9%
Candidose orale + levures (selles)	2	2,9%
Candidose + amibiase	1	1,4%
Amibiase + lambliaose	1	1,4%
Salmonellose	1	1,4%
Giardia intestinalis	2	2,9%
Isospora belli	1	1,4%
E. coli	1	1,4%
Candidose oropharyngée +diarrhée chronique	7	10,0%
Diarrhée chronique	26	37,2%
Syndrome dysentérique chronique	1	1,4%
Maladie de Kaposi	1	1,4%
Total	70	100,0%

## 1.5. Classifications

### 1.5.1. Répartition des patients selon le stade OMS

Le stade III était le plus important, englobant 64,3 % des patients (n=45).

Aucun patient n'a été classé stade I (figure 11).



**Figure 11** : Répartition des patients selon le stade OMS (n=70).



### 1.5.2. Répartition des patients selon le stade CDC

Le stade C était majoritaire et englobait 58,2 % des 67 patients pour lesquels le stade CDC a pu être précisé.

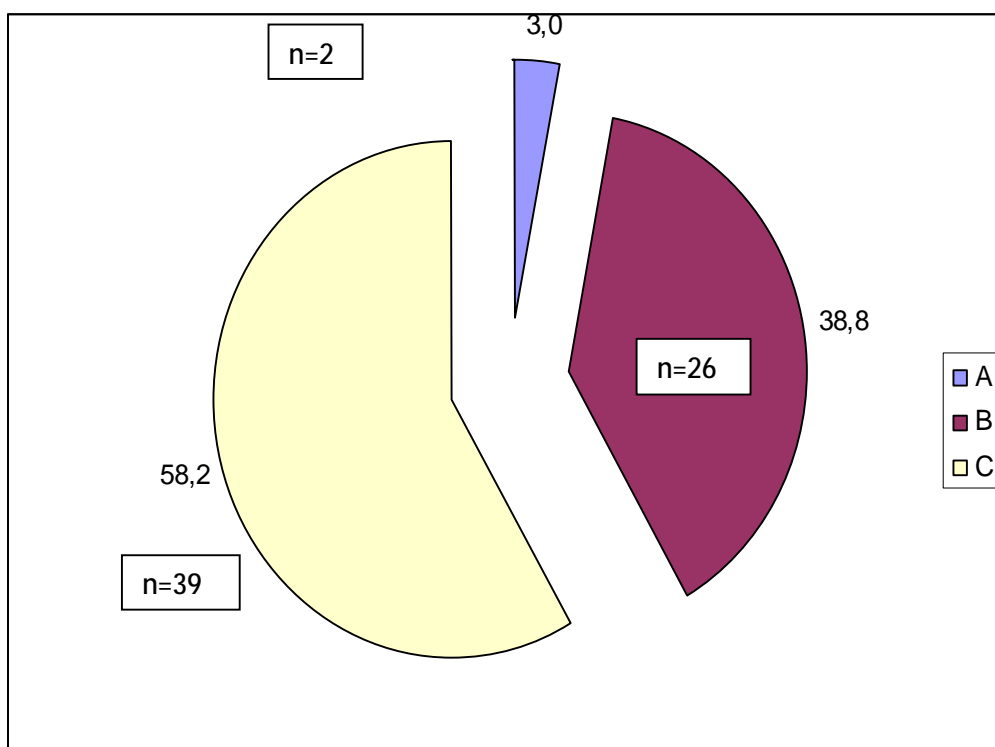


Figure 12 : Répartition des patients selon le stade CDC (n=67).

La répartition des patients au sein des différentes sous-classes CDC est représentée par le tableau XVI. La sous-classe C3 était majoritaire avec 53,7 % des cas (n=36).

**Tableau XVI** : Répartition des patients selon les sous-classes CDC

Stade CDC	Fréquence	Pourcentage
A1	0	0,0%
A2	2	3,0%
A3	0	0,0%
B1	0	0,0%
B2	5	7,5%
B3	21	31,3%
C1	0	0,0%
C2	3	4,5%
C3	36	53,7%
Total	67	100,0%

## 1.6. Thérapeutique

### 1.6.1. Traitements visant l'affection digestive

Les traitements spécifiques reçus par les patients sont résumés dans le tableau suivant, mais pratiquement tous avaient reçu du cotrimoxazole.

Tableau XVII : Fréquence des traitements spécifiques reçus

Molécules	Fréquence	Pourcentage
Fluconazole	16 / 70	22,8 %
Miconazole	1 / 70	1,4 %
Nystatine	2 / 70	2,8 %
Amphotéricine B	8 / 70	11,4 %
Cotrimoxazole	63 / 70	90,0 %
Métronidazole	15 / 70	21,4 %
Albendazole	1 / 70	1,4 %
Ceftriaxone	2 / 70	2,8 %
Ciprofloxacine	11 / 70	15,7%
Amoxicilline + acide clavulanique	1 / 70	1,4 %

### 1.6.2. Traitements adjuvants

Le tableau XVIII illustre les traitements adjuvants administrés aux patients.

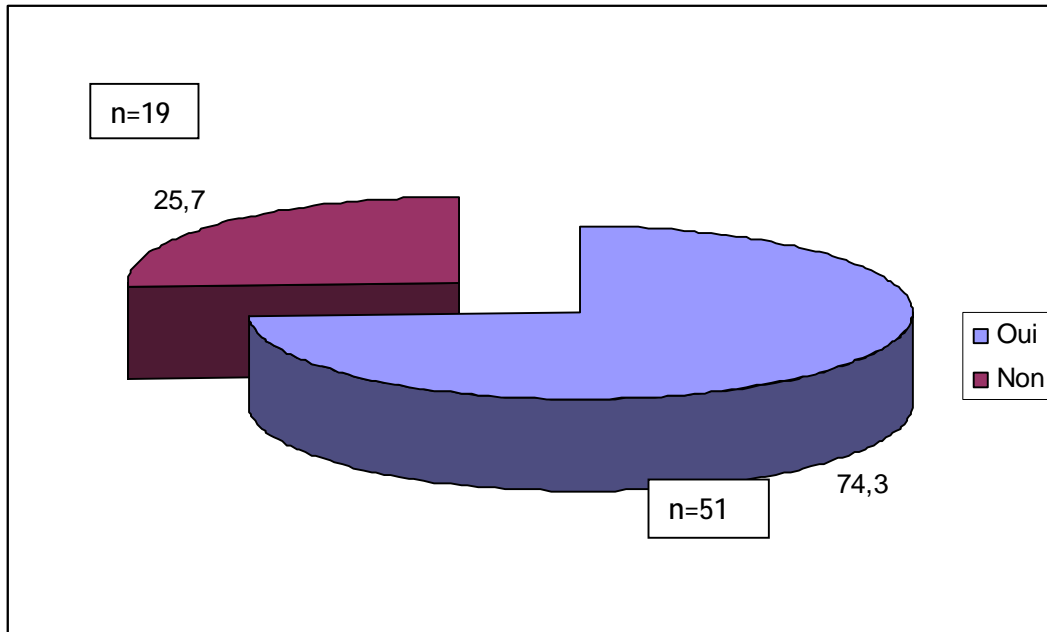
Tableau XVIII : Fréquence des traitements adjuvants et symptomatiques reçus

Traitements	Fréquence	Pourcentage
Réhydratation parentérale	44	62,8 %
Lopéramide	2	2,8 %
Racécadotril (Tiorfan®)	1	1,4 %
Argiles antidiarrhéiques	7	10,0 %
Anti-émétiques	6	8,5 %
Cimétidine	1	1,4 %
Pansements gastriques	1	1,4 %
Acide folique	2	2,8 %
Fer	2	2,8 %
Paracétamol	3	4,2 %
Complexes multivitaminiques	2	2,8 %

### 1.6.3. Traitement antirétroviral

#### 1.6.3.1-Initiation du traitement antirétroviral

Le traitement antirétroviral a été initié pour 51 patients, soit 74,3 % des cas inclus. Les patients chez qui le traitement antirétroviral n'a pas été instauré ne remplissaient pas les critères d'éligibilité au traitement.



**Figure 13** : Répartition des patients selon l'initiation ou non du traitement antirétroviral

### 1.6.3.2 Répartition des patients selon le régime thérapeutique

Le protocole D4T-3TC-Névirapine était le plus utilisé, correspondant à 64,7% (n=37) des patients ayant reçu une thérapeutique antirétrovirale

Tableau XIX : Répartition des patients selon le régime thérapeutique

Protocole	Fréquence	Pourcentage
AZT-3TC-Efavirenz	1	2,0%
AZT-3TC Indinavir/ritonavir	1	2,0%
AZT-3TC-Névirapine	11	19,6 %
D4T-3TC-Efavirenz	1	2,0%
D4T-3TC-Névirapine	37	64,7%
Total	51	100,0%

### 1.7. Evolution

Quatre cinquièmes (n=66) des patients ont favorablement évolué au cours du suivi avec une rémission de la symptomatologie digestive et une amélioration de l'état général. Un cinquième (n=14) de l'échantillon a eu une évolution défavorable. Nous déplorons 13 décès (18,5%) parmi les 70 malades inclus dans cette étude.

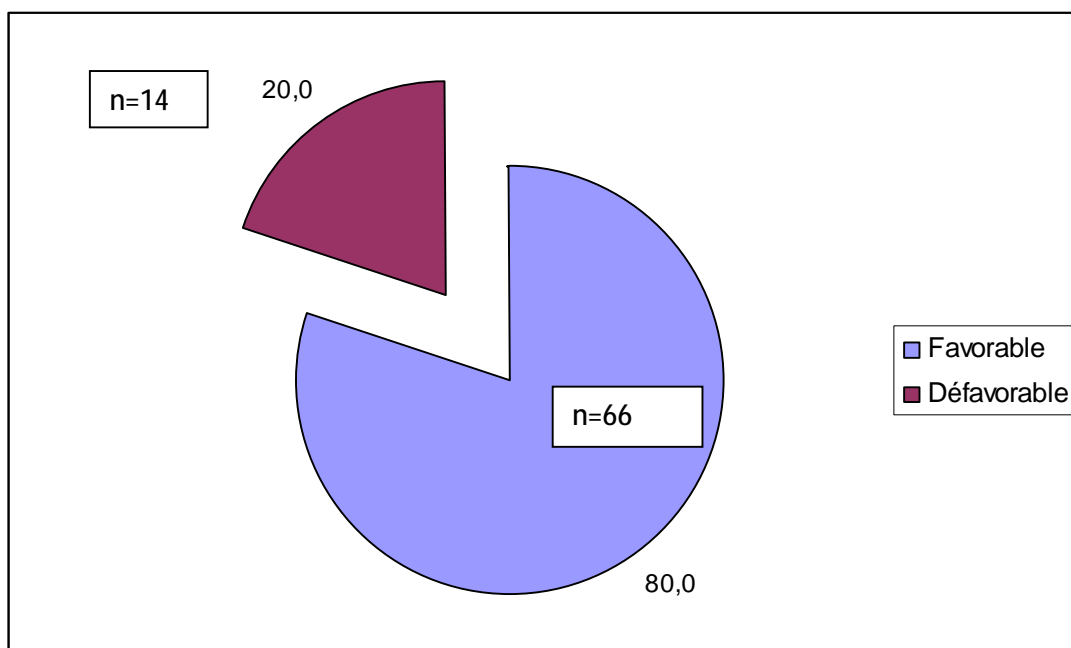


Figure 14 : Répartition des patients selon l'évolution (n=70)

Les décès étaient dus essentiellement à la dénutrition profonde et aux infections opportunistes extra-digestives.

Tableau XX : Etiologies des décès

Etiologies	Fréquence	Pourcentage
Dénutrition, cachexie	6 / 13	46,1%
Tuberculose	3 / 13	23,0%
Toxoplasmose cérébrale	1 / 13	7,7%
Septicémie	1 / 13	7,7%
Pneumopathie sévère	1 / 13	7,7%
Insuffisance rénale terminale	1 / 13	7,7%
Total	13 / 13	100%



## 2. Données analytiques

### 2.1. Symptomatologie digestive et état immunitaire

Les différentes pathologies semblent plus fréquentes quand le taux de CD4 est bas. Mais l'association n'était pas statistiquement significative ( $p=0,21$ ).

TableauXXI : Différentes affections digestives en fonction du taux de CD4 (n=69 ;  $p=0,21$ )

CD4 \ Diagnostics	<100/mm <sup>3</sup>	100-350	>350/mm <sup>3</sup>	Total
Candidose oropharyngée	17	5	2	24
Candidose œsophagienne	2	0	0	2
Candidose orale+levures	1	1	0	2
Candidose +amibiase	1	0	0	1
Amibiase + lambliase	1	0	0	1
Salmonellose	1	0	0	1
Lambliase	1	1	0	2
Candidose oropharyngée+ Diarrhée chronique	5	2	0	7
Diarrhée chronique	15	10	2	27
Syndrome dysentérique chronique	0	0	1	1
Maladie de kaposi	1	0	0	1
Total	45	19	5	69

## 2.2. Evolution en fonction du stade OMS

L'évolution était d'autant plus favorable que le stade OMS était précoce. Tous les patients classés stade II ont évolué favorablement. Quatre vingt neuf pourcent des patients classés stade III ont évolué favorablement contre seulement 59,1 % des patients stade IV et ce de manière significative ( $p=0,01$ )

**Tableau XXII** : Répartition des patients en fonction du stade OMS et de l'évolution  
(n= 70 ; p= 0,01)

Evolution Stade OMS	Défavorable	Favorable	Total
II	0	3	3
III	5	40	45
IV	9	13	22
Total	14	56	70

### 2.3. Evolution en fonction du stade CDC

Les stades CDC précoces ont une évolution nettement meilleure que les stades tardifs. Aucun patient classé A ou B n'a évolué défavorablement. Tandis qu'un tiers des patients classés C ont eu une évolution défavorable.

**Tableau XXIII :** Répartition des patients selon le stade CDC et l'évolution

(n= 67 ; p=0,07)

Stade CDC \ Evolution	Evolution		Total
	Défavorable	Favorable	
A2	0	2	2
B2	0	5	5
B3	0	21	21
C2	0	3	3
C3	13	23	36
Total	13	54	67

#### 2.4. Evolution en fonction de l'état immunitaire

Les patients ayant un taux de CD4 bas ont eu une évolution le plus souvent défavorable et de manière significative.

Tableau XXIV : Evolution des patients en fonction du taux de CD4

(n=69 ; p=0,07).

Evolution CD4	Défavorable	Favorable	Total
< 100	12	33	45
100-350	1	18	19
> 350	0	5	5
Total	13	56	69

## 2.5. Etat immunitaire et stadification OMS

Il n'y avait pas d'association entre le taux de CD4 et le stade OMS ( $p=0,2$ )

Tableau XXV : Répartition des patients selon le stade OMS et le taux de CD4

( $p = 0,2$ )

stade OMS CD4	II	III	IV	Total
$\leq 100$	1	27	17	45
100-350	1	14	4	19
$\geq 350$	1	3	1	5
Total	3	44	22	69

# Troisième partie :

## Discussion

## I- Limites et contraintes

Notre étude a été en grande partie limitée par la faible disponibilité voire l'absence de certains examens complémentaires indispensables pour établir des diagnostics précis et mettre en œuvre les traitements spécifiques adéquats. Ce qui nous a contraints pour un nombre non négligeable de cas, à retenir des diagnostics de présomption et à traiter de manière empirique.

Aussi, compte tenu de la perception très négative de l'infection à VIH par les populations, certains aspects épidémiologiques, notamment la recherche des comportements sexuels à risque, n'ont pas pu être caractérisés de façon précise, la majorité de nos patients ayant fait preuve de très peu de coopération, ou de beaucoup de pudeur quand il s'agissait des femmes.

Notons par ailleurs que nous nous référons essentiellement dans cette discussion à des travaux et études menés en zone tropicale pour rester le plus fidèle possible à l'environnement, au mode de vie, au niveau de développement socio-sanitaire, et obtenir ainsi des comparaisons significatives.

## II- Epidémiologie générale

### 1. Age

Dans notre série, l'affection est plus fréquente entre 25 et 45 ans, 53 de nos patients faisant partie de cette tranche d'âge, soit 75,7%. La moyenne d'âge étant de 36,7 ans. Nous retrouvons un profil similaire dans d'autres études, comme l'indique le tableau XXVI.

Tableau XXVI : Tranches d'âge les plus touchées par le VIH

Pays et année	Age moyen	Tranches les plus touchées	Pourcentage
Niger, 1992 [68]	36 ans	-25 à 44 ans	72,9%
Burkina Faso, 1997[70]	34,9 ans	-21 à 40 ans	78,3%
Niger, 2007[69]	37 ans	-30 à 49 ans	70,7%
France 2009[66]	38,2 ans	-25 à 49 ans	73%
Notre étude	36,7 ans	-25 à 45 ans	75,7%

Ainsi, l'infection touche essentiellement les adultes jeunes, sexuellement actifs. Par contre elle est relativement rare avant 20 ans et après 50 ans.



## 2. Sexe

Notre étude a concerné 52,9% d'hommes contre 47,1% de femmes, soit un sex ratio proche de 1, avec une légère prédominance masculine. L'épidémiologie mondiale du VIH montre une tendance à la féminisation de l'infection en Afrique subsaharienne. Le tableau XXVII montre cette tendance à la féminisation à travers la diminution progressive du sex ratio hommes/ femmes sur des études successives.

Tableau XXVII : Sex ratio de l'infection à VIH au Niger

	Sex ratio Homme/Femme
Niger, 1992[68]	7
Niger, 2007 [69]	2
Notre étude	1,1

Cette évolution pourrait en partie s'expliquer par la plus grande vulnérabilité de la femme à l'infection, pour des raisons physiologiques et anatomiques déjà évoquées dans la première partie de ce travail (voir modes de transmission du VIH), et par le mode de transmission hétérosexuel largement prédominant.

Ce constat est à l'opposé de la situation dans les pays développés, où la tendance est une augmentation du sex ratio en faveur des hommes, en raison d'une progression de l'épidémie chez les homosexuels masculins. En France il est passé de 1,3 en 2003 à 1,9 en 2008 [67].

## 3. Profil socioprofessionnel

Le profil socioprofessionnel de nos patients montre que l'infection se rencontre dans toutes les catégories professionnelles, avec cependant une prédilection pour les personnes à niveau socio-économique bas.

La faiblesse du niveau d’instruction de nos patients (55,7% ont au plus un niveau primaire) reflète très probablement une mauvaise connaissance du VIH/ Sida. En effet, selon l’enquête démographique et de santé à indicateurs multiples 2006 [26], 83% des femmes nigériennes et 95% des hommes ont entendu parler du sida. Cependant, seulement 13% des femmes et 19% des hommes ont une connaissance « complète » du VIH/sida (c’est à dire qu’ils savent qu’on peut réduire le risque de contracter le virus en utilisant des préservatifs et en limitant les rapports sexuels à un seul partenaire fidèle qui n’est pas infecté, que le sida ne peut pas être transmis en partageant le repas d’un malade, ni par des pouvoirs surnaturels, et qu’une personne semblant en bonne santé peut avoir le virus du sida).

#### 4. Type de VIH

95,7% de nos patients étaient infectés par le VIH 1 contre seulement 4,3% de cas d’infection à VIH 2. Aucune association n’a été observée. La nette prédominance du VIH 1 a été retrouvée par plusieurs autres études.

Tableau XXVIII : Fréquence des types de VIH

	Nombre de patients	VIH 1	VIH 2	VIH 1+VIH 2
Niger, 1992 [68]	48	81,1%	6, 3%	12,6
Mali, 2002 [71]	434	87,1%	8,1%	4,8%
Gabon, 2006 [72]	6313	91,2%	1,5%	7,4%
Niger, 2007 [69]	58	89,7%	–	10,3%
France 2008[67]	4883	96%	2%	–
Notre série	70	95,7%	4,3%	–

La faible prévalence du VIH 2 après plus de deux décennies d'épidémie suggère que ce virus est beaucoup moins transmissible que le VIH 1. Les données épidémiologiques dont on dispose actuellement sur le VIH 2 montrent qu'il a une pathogénicité moindre que celle du VIH-1. Il a été isolé en 1985 chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest. Depuis cette date, l'épidémie liée au VIH 2 reste confinée à cette région [39]. Les patients infectés par le VIH 2 dans les pays occidentaux sont très majoritairement originaires d'Afrique sub-saharienne [65-67]. Des études de cohortes au Sénégal suggèrent que le risque de transmission sexuelle du VIH-2 est 5 à 9 fois plus bas que celui du VIH-1. La transmission du VIH-2 de la mère à l'enfant est significativement moindre que celle du VIH-1. Enfin, chez les sujets infectés, le taux de progression vers le sida est plus faible que lors de l'infection à VIH-1. Il a été démontré que les patients infectés par le VIH-2 ont une charge virale moindre que les patients infectés par le VIH-1, à taux de CD4 comparables [35].

### III- Données cliniques

Dans notre série, l'altération de l'état général, la diarrhée chronique, et la fièvre au long cours sont les motifs d'hospitalisation/ consultation les plus fréquents, respectivement retrouvés chez 55%, 31,9% et 29% des patients.

Les plaintes fonctionnelles sont quant à elles dominées par la diarrhée (62,8%).

Tableau XXIX : Prévalence de la diarrhée chronique

	Nombre de patients	Population de l'étude	Prévalence de la diarrhée
France, 1987 [80]	87	Stade sida+ signes digestifs	62%
Niger, 1992 [68]	48	Stade sida	77%
Mali, 2002 [71]	434	Stade sida	80,1%
Niger, 2007 [69]	58	VIH+ signes digestifs	94%
RDC, 2007 [73]	50	Stade sida	22%
Notre étude	70	VIH+ signes digestifs	62,8 %

Cette grande fréquence de la diarrhée peut s'expliquer d'une part par le fait que le tube digestif est l'une des cibles privilégiées du VIH, d'autre part un biais d'échantillonnage. En effet dans les différentes études mentionnées, les patients

inclus sont soit au stade de sida- maladie, soit porteur d'une symptomatologie digestive.

Selon Weber R. et al. [65], l'incidence de la diarrhée évaluée sur une cohorte suisse de patients infectés par le VIH est de 14,2 pour 100 personnes/année. La probabilité de développer une diarrhée dans l'année en cours est estimée à 48,5% pour les patients ayant un taux de CD4 < 50/mm<sup>3</sup>. A noter que cette étude concernait des patients séropositifs quel que soit le stade de l'infection. Ces chiffres indiquent que la diarrhée reste relativement fréquente même dans les pays occidentaux chez les personnes infectées par le VIH.

Les autres plaintes fonctionnelles digestives que nous avons recensées sont la dysphagie (32,8%), les vomissements (24,3%), les nausées (21,4%), les douleurs abdominales (21,4%), le pyrosis (8,6%), et l'hémorragie digestive (4,3%). Ces signes ont été également retrouvés, à des fréquences plus ou moins variables, par plusieurs séries en Afrique subsaharienne [68, 69, 71-73], en Asie [75] et en Europe [59,65]. Nous en concluons que la symptomatologie digestive est riche et polymorphe au cours de l'infection par le VIH. Le caractère trainant, récidivant, rebelle au traitement symptomatique et capricieux de ces signes doit interpeller l'attention du clinicien, surtout s'ils s'inscrivent dans un contexte de signes généraux chroniques.

## IV- Les étiologies

### 1. Les candidoses

Le diagnostic de candidose (oropharyngée, œsophagienne, seule ou associée à une autre affection) a été retenu au total chez 36 patients, soit 51,2% de l'échantillon. Cependant notre série ne nous semble pas permettre une distinction fiable entre candidose oropharyngée simple et candidose œsophagienne, du fait du nombre réduit de fibroscopies réalisées. Par conséquent nous ne pouvons écarter le risque de surestimer l'une aux dépens de l'autre. Ainsi la valeur prédictive positive de la dysphagie associée à la candidose oropharyngée dans le diagnostic de candidose œsophagienne n'a pas pu être évaluée.

Tableau XXX : Prévalence des candidoses

	Nombre de patients	Population de l'étude	Prévalence de la candidose
France, 1987 [80]	87	Stade sida+signes digestifs	42%
Niger, 1992 [68]	48	Stade sida	38%
Burkina Faso, 1997 [70]	83	VIH+diarrhée chronique	64,6%
Mali, 2002 [71]	434	Stade sida	50%
Niger, 2007 [69]	58	VIH+signes digestifs	50%
Notre série	70	VIH+ signes digestifs	51,2%

## 2. Approche étiologique des diarrhées

Quarante neuf de nos patients présentaient une diarrhée, soit 70%. Après la recherche étiologique, ces cas se répartissent comme l'indique le tableau XXXI. Notons que seuls 17 patients avaient bénéficié d'exams coprologiques et que cette recherche est restée négative près d'une fois sur deux.

Les cas de diarrhée transitoire correspondent à 5 patients qui présentaient une diarrhée au moment de leur observation directe, mais qui a été spontanément résolutive et n'a pas motivé d'enquête étiologique.

Le cas de syndrome dysentérique chronique correspond à un patient chez qui la recherche étiologique est restée négative.

Le diagnostic de maladie de Kaposi digestive a été retenu chez un seul de nos patients. A défaut de l'histologie, nous nous sommes basé sur la présentation typique du tableau : patient de sexe masculin âgé de 37 ans, présentant une localisation cutanée de la maladie de Kaposi, avec diarrhée, rectorragies et masse abdominale. La faible prévalence de cette pathologie sur notre série (2%) diverge de celle observée dans les pays occidentaux malgré la systématisation des trithérapies antirétrovirales. En France le sarcome de Kaposi représente 7 à 10% des pathologies inaugurales du sida entre 2007 et 2009 [66, 67].

Les 33 cas de diarrhée chronique englobent les cas où la recherche est restée infructueuse et les cas où le bilan n'a pas pu être réalisé.

Tableau XXXI : Etiologies des diarrhées

Etiologie	Fréquence	Pourcentage
Diarrhée transitoire	5	10,2%
Levures	2	4,1%
Giardia intestinalis	2	4,1%
Entamoeba hystolytica+ levures	1	2%
Isospora belli	1	2%
Giardia intestinalis+ Entamoeba hystolytica	1	2%
Salmonella typhi	1	2%
E. coli	1	2%
Maladie de Kaposi digestive	1	2%
Syndrome dysentérique chronique	1	2%
Diarrhée chronique	33	67,6%
Total	49	100,0%



Tableau XXXII : Prévalences dans agents infectieux retrouvés selon certaines séries

	Burkina 1997 [70]	Suisse 1999 [65]	Mali 2000 [78]	Ethiopie 2009 [74]	Inde 2010 [75]	Notre série
Cryptosporidium	7,2%	11 à 15%	20%	20,1%	36,2%	–
Microsporidies	–	5 à 10%	11,5%	–	23,1%	–
Isospora	7,2%	0,6 à 2%	8,5%	12,2%	0,4%	5,8%
Giardia	7,2%	3,7 à 4%	–	11,2%	8,9%	17,5%
Amibes	27,7%	2 à 3%	13%	24,8%	2,7%	11,7%
Salmonelles	–	0,7 à 3%	–	–	–	5,8%
E. coli	–	–	–	1,9%	–	5,8%
Recherche négative	41%	49 à 59 %	47%	40,2%	–	47%

La proportion des cas où la recherche infectieuse est restée négative était de 47% dans notre série, relativement basse par rapport à celle décrite par Weber et coll. en Suisse en 1999 [65]. Ce constat pourrait s'expliquer par la régression des diarrhées infectieuses dans les pays occidentaux au profit des diarrhées secondaires au traitement antirétroviral.

Cette proportion de cas « inexpliqués » nous permet de discuter l'implication du VIH, et secondairement dans le contexte de notre étude, les diarrhées iatrogènes.

## V- Etat immunitaire

L'immunodépression d'une grande proportion de nos patients était déjà très marquée : 65,2 % des patients avaient un taux de CD4 < 100/mm<sup>3</sup> et seuls 7,2 % avaient un taux >350/mm<sup>3</sup>.

Cela est dû au fait que la majorité des infections opportunistes digestives surviennent sur un terrain d'immunodépression marquée, avec un taux de CD4 le plus souvent inférieur à 100/mm<sup>3</sup> [6].

La survenue de symptômes digestifs sur un terrain d'immunodépression reflète donc le plus souvent une détérioration de l'état immunitaire, d'où l'importance de ces symptômes.

## VI- Données évolutives

De l'analyse de l'évolution de nos patients, il ressort que le pronostic des différentes affections digestives est fortement lié à plusieurs facteurs, notamment l'état immunitaire et le stade de la maladie. Ainsi les stades 3 et 4 de l'OMS et la catégorie C de la classification CDC sont les plus susceptibles d'évoluer défavorablement voire fatalement.

La classification de l'OMS semble avoir une valeur pronostique équivalente à celle de la CDC car tous nos patients ayant eu une évolution défavorable étaient classés stade 3 ou 4. Mais peu d'études comparatives sur la valeur pronostique de ces deux classifications ont été réalisées.

Cependant, la classification de l'OMS, qui reste la plus utilisée au niveau mondial, notamment dans les pays à ressources limitées comme le Niger, ne peut pas laisser présager de l'état immunitaire. Dans notre série, il n'existait aucune corrélation entre le stade OMS et le taux de lymphocytes CD4.

Par ailleurs, nous avons constaté que l'association à des affections extra-digestives était un facteur de mauvais pronostic car plus de la moitié des cas de décès étaient dus à des pathologies extra-digestives notamment la tuberculose. Le taux de mortalité que nous avons enregistré (18,5%) est comparable à celui rapporté par Iboulo et coll. au Burkina Faso (19,3%).

Ainsi, de ces différentes constatations, nous pouvons déduire que la prise en charge des personnes infectées par le VIH doit se focaliser autant sur la restauration immunitaire par le traitement antirétroviral, que sur le traitement préventif et curatif des affections opportunistes.

# Conclusion et perspectives

Le déficit immunitaire qui caractérise l'infection à VIH prédispose à de nombreuses affections opportunistes. Le tube digestif est l'un des principaux organes cibles de l'infection à VIH. En effet, il représente l'organe le plus riche en cellules immunocompétentes de l'organisme, et donc l'un des principaux réservoirs du virus. D'où la prévalence élevée des symptômes digestifs au cours de l'infection à VIH. Si depuis l'utilisation des thérapeutiques antirétrovirales combinées la prévalence des pathologies infectieuses opportunistes a nettement régressé, il n'en demeure pas moins que dans le contexte des pays en voie de développement, ces pathologies digestives infectieuses gardent toute leur ampleur.

Dans notre étude de type descriptif qui a porté sur 70 cas à l'hôpital national de Niamey au Niger, les prévalences des affections digestives que nous avons enregistrées rappellent celles des pays développés avant l'ère des thérapeutiques antirétrovirales puissantes. Ainsi, près de 2/3 de nos patients avaient un état d'immunodépression avancée avec un taux de lymphocytes CD4  $< 100/\text{mm}^3$  et nous avons enregistré jusqu'à 51,2 % de cas de candidose et 62,8% de cas de diarrhée chronique. L'identification des agents infectieux impliqués dans la diarrhée a été possible dans 18,2 % des cas et a mis en évidence *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella typhi* et des levures. Le taux de mortalité non négligeable (18,6%) est imputable aux complications des atteintes digestives et aux affections extra-digestives associées.

Ainsi, à la lumière de cette étude, nous espérons :

- motiver des études complémentaires à la nôtre au Niger, qui permettront de mieux caractériser les affections digestives au cours du sida, notamment de répertorier les principaux agents infectieux opportunistes digestifs ;
- ouvrir le pas à des études similaires au Maroc où la faible prévalence de l'infection à VIH peut permettre une prise en charge encore plus efficiente des personnes vivant avec le VIH.

# Résumés

# Résumé

Introduction : Le Niger, malgré une séroprévalence relativement basse par rapport à d'autres régions du continent, est cependant affecté par la pandémie du VIH. Les manifestations digestives occupent une place très importante dans le tableau clinique de cette pathologie.

Objectifs : Le but principal de notre étude était de déterminer les différentes manifestations digestives de l'infection par le VIH à l'hôpital national de Niamey, ainsi que le profil épidémiologique des patients inclus.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude prospective (01/01/08 au 31/07/08) et rétrospective (2000 à 2007) de type descriptif incluant 70 patients séropositifs, âgés de 15 ans et plus et présentant au moins une manifestation digestive.

Résultats : L'âge moyen était de  $36,7 \pm 9,6$  ans (16-66 ans) avec une légère prédominance masculine. La symptomatologie digestive était dominée par la diarrhée (70%), la dysphagie (32,8%), et les vomissements (24,3%). Les principaux diagnostics étaient la candidose oropharyngée (34,3%), la diarrhée chronique que nous avons retenue par négativité ou par non disponibilité des examens coprologiques (37,2%), et l'association candidose oropharyngée- diarrhée chronique. Les examens coprologiques ont été effectués pour 17 patients et restés négatifs dans 47%. Les agents infectieux isolés étaient *Giardia intestinalis* (17,5%), *Entamoeba histolytica* (11,7%), *Isospora belli* (5,8%), *Salmonella typhi* (5,8%), *Escherichia coli* (5,8%) et des levures (17,5%). L'évolution a été favorable pour 80% des patients et la mortalité était de 18,5%. L'évolution était fortement liée au stade de la maladie et à l'état immunitaire.

Conclusion : Les manifestations digestives au cours de l'infection à VIH au Niger sont dominées par la candidose oropharyngée et la diarrhée chronique. Les examens coprologiques restent négatifs dans près de la moitié des cas.

## Abstract

Introduction: Niger, despite a relatively low HIV prevalence compared to other regions of the continent, is affected by the pandemic. The digestive symptoms are very important in the clinical symptomatology of this pathology.

Objectives: The main purpose of our study was to determine the various digestive manifestations of HIV infection in the national hospital of Niamey, and the epidemiological profile of patients included.

Methodology: This is a descriptive prospective study (01/01/08 at 31/07/08) and retrospective (2000-2007), including 70 HIV patients, aged 15 and older with at least one digestive symptom.

Results: The mean age was  $36.7 \pm 9.6$  years (16-66) with a slight male predominance. The digestive symptoms were dominated by diarrhea (70%), dysphagia (32.8%) and vomiting (24.3%). The main diagnoses were oropharyngeal candidiasis (34.3%), chronic diarrhea, we have chosen by negativity or non-availability of stool examinations (37.2%), and the association oropharyngeal candidiasis-chronic diarrhea. Stool examinations were performed for 17 patients and remained negative in 47%. Infectious agents were isolated *Giardia intestinalis* (17.5%), *Entamoeba histolytica* (11.7%), *Isospora belli* (5.8%), *Salmonella typhi* (5.8%), *Escherichia coli* (5.8%) and yeasts (17.5%). The outcome was favorable for 80% of patients and mortality was 18.5%. The outcome was strongly associated with disease stage and immune status.

Conclusion: The gastrointestinal manifestations during HIV infection are dominated by oropharyngeal candidiasis and chronic diarrhea. Stool examinations are negative in nearly half the cases.



## ملخص

### مقدمة:

النيجر، على الرغم من كون نسبة الإصابة بمرض فقدان المناعة المكتسبة منخفضة مقارنة مع باقي بلدان القارة الإفريقية. إلا أن أعراض الجهاز الهضمي تبقى جد مهمة في الصورة السريرية لهذا المرض.

### الأهداف:

كان الهدف الرئيسي من الدراسة لدينا هو تحديد مختلف مظاهر اختلال الجهاز الهضمي وكذلك المشهد الوبائي للمرض بالمستشفى الوطني بنيامي.

### المنهجية:

يتعلق الأمر بدراسة استطلاعية ما بين 2008/01/01 و 2008/07/31 وبدراسة رجعية ما بين 2000-2007 هذه الدراسة ضمت 70 مريضا حاملي لفيروس السيدا الذين تتراوح أعمارهم بين 15 سنة فما فوق والذين لديهم على الأقل اضطراب واحد في الجهاز الهضمي.

### النتائج:

كان متوسط العمر هو  $36,7 \pm 9,6$  سنوات (16 - 66) مع غلبة طفيفة للجنس الذكري. الاضطرابات الهضمية كانت ممثلة في الإسهال (70%) عسر البلع 32,8% (القيء 24,3%) وكانت التشخيصات الرئيسة لهذه الأعراض تتمثل في فطريات العقم والبلعوم 34,3 والإسهال المزمن الذي أخذناه بعين الاعتبار سواء بسلبية أو عدم توفر فحوصات البراز 37,2% وتواجد الإسهال المزمن ومبيضات الفموي البلعومي معا في نفس الحالة.

وقد أجريت فحوصات البراز على 17 مريضا وبقيت سلبية في 47% من الحالات المدروسة. العناصر الحقبية المنتقاة من هذا الفحص تمثلت في: "الحماديا 17,5% المنقولة إسطوليتيكا 11,7 متماثلة البوائغ " بللي" 5,8% السالموتيلالنتيجة 5,8% "كولاي" 5,8% والخمائر 17,5% تطور الحالة المرضية لهؤلاء المصابين كانت إيجابية بالنسبة ل 80% كما سجلنا 18,5 حالة وفاة. هذا التطور كان مرتبطا إلى حد كبير بالحالة المناعية للمريض.

### خاتمة:

أعراض الجهاز الهضمي خلال الإصابة بداء فقدان المناعة المكتسبة في النيجر كانت متمثلة أساسا في الإسهال وفيما يسمى فطريات الفم والبلعوم كما أن فحص البراز كان سلبيا في نصف الحالات المدروسة.

# Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la santé.  
Le sida : images de l'épidémie. Genève : OMS, 1995.
2. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MI, Chamaret S, Gruest J et al.  
Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS.  
Science 1983; 220: 868-871.
3. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo R.  
Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS.  
Science 1984; 224: 497-500.
4. Karkouri M.  
L'infection à VIH au Maroc. Annales de pathologie, 2008  
Elsevier- Masson, p113.
5. Initiative nigérienne d'accès aux antirétroviraux (INNARV)  
Plan d'action 2003-2006.
6. Girard PM, Katlama C, Pialoux G.  
VIH 2007. Paris : Doin Editions, 2007.
7. ONUSIDA.  
Rapport sur l'épidémie mondiale de Sida 2010.
8. Organisation mondiale de la santé, ONUSIDA.  
Epidemiological fact sheet on HIV and AIDS. Morocco. 2008 Update.
9. Organisation mondiale de la santé, ONUSIDA.  
Epidemiological fact sheet on HIV and AIDS. Niger. 2008 Update.
10. Institut national de recherche pédagogique.  
La structure du VIH.  
URL:<http://www.inrp.fr/Acces/biotic/immuno/html/strucvih.htm>

11. L'encyclopédie libre.  
Virus de l'immunodéficience humaine.  
URL:[http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus\\_de\\_l%27immunod%C3%A9ficience\\_humaine#Cycle\\_de\\_r.C3.A9plication](http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l%27immunod%C3%A9ficience_humaine#Cycle_de_r.C3.A9plication)
12. Garrait V, Molina JM.  
Infection par le VIH. Revue du praticien 2000, 50(9) : 1003-1010
13. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM.  
Role of primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts.  
J Acquir Immune Defic Syndr 1994, 7(11): 1169-84.
14. Bouchaud O, Aumaître H, René E.  
Sida et tube digestif. In :Traité de gastro-entérologie 2005, 74 : 812-822
15. Bouchaud O, Bouchard C, René E.  
Immunodépression acquise, congénitale, et pathologie du tube digestif. Enc Med Chir, Maladies infectieuses, 9-089-C-18, 1998.
16. Jarry A, Coruez A, René E, et al.  
Infected cells and immune cells in the gastrointestinal tract of AIDS patients. An immunohistochemical study of 127 cases. Histopathology 1990, 16: 133-140.
17. Kotler DP, Reka S, Borcich A, et al.  
Detection, localization, and quantitation of HIV associated antigens in intestinal biopsies from patients with HIV. Am J Pathol, 1991, 139: 823-830
18. Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kholer C, et al.  
HIV detected in bowel epithelium of patients with gastrointestinal symptoms. Lancet, 1988, 1: 259-262
19. C Blanshard, BG Gazzard.  
Natural history and prognosis of diarrhea of unknown cause in patients with AIDS. Gut, 1995, 36: 283-286.

20. O Bouchaud.  
Diarrhées des états de dépression immunitaires. Rev prat,1996, 46 : 206-212 .
21. Janoff EN, Smith PD.  
Emerging concepts in gastrointestinal aspects of HIV-1 pathogenesis and management. Gastroenterology, 2001, 120: 507-521.
22. Eholié SP, Girard PM.  
Mémento thérapeutique du VIH/ Sida en Afrique, 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Doin éditions : 2005.
23. Semaille C, Lot F, Pillonel J, Cazein F.  
Epidémiologie, transmission et prévention de l'infection à VIH. Enc Med Chir, Maladies infectieuses, 8-050-B-20, 2011.
24. Mastro TD, de Vincenzi I.  
Probabilities of sexual HIV transmission. Aids 1996; 10(suppl A): S75-S82
25. Downs AM, de Vincenzi I.  
Probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to the number of unprotected sexual contacts. European study group in heterosexual transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 11: 388-95.
26. Institut national de statistique (Niger), ONUSIDA.  
Enquête démographique et de santé et à indicateurs multiples 2006. Calverton, Maryland USA : Macro International Inc., 2007
27. Weller S, Davis K.  
Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane Database Syst Rev 2001; (3): CD003255

28. Holmes KK, Levine R, Weaver M.  
Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 454-61.
29. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A.  
Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ARNS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; 2: e298.
30. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al.  
Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 643-56.
31. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, et al.  
A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers of Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-90.
32. Rerks-Ngarm S.  
Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009; 361: 2209-20.
33. Wu X, Yang ZY, Li Y, Hogerkorp CM, Schief WR, Seaman MS, et al.  
Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science* 2010; 329: 856-61.
34. Zhou T, Georgiev I, Wu X, Yang ZY, Dai K, Finzi A, et al.  
Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science* 2010; 329: 811-7.
35. Brun-Vezinet F, Damond F, Descamps D, Simon F.  
Virus de l'immunodéficience humaine. *Enc Med Chir* 2000, 8-050-B-15
36. Barré-Sinoussi F.  
HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 1996; 348: 31-35

37. Coffin JM.  
Structure and classification of retroviruses. Levy JA ed. The retroviridae. New York: Plenum press 1992; 19-50.
38. Coffin JM.  
HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. Science 1996; 267: 483-489
39. De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, Kouadjo J, Maran M, et al.  
Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. JAMA 1993; 270: 2083-2086
40. Mayaux MJ, Blanche S, Rouzioux C, Le Chenadec J, Chambrin V, Firtion G, et al.  
Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission. The French cohort study: 7 years of follow-up observation. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 8: 188-194
41. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al.  
Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997; 126: 946-954
42. Rothe M, Israel N, Barré-Sinoussi F.  
Mécanismes de la réplication virale des VIH. Méd Thér 1996 ; 2 : 12-18
43. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2006 sous la direction du Pr Patrick Yeni. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2006.
44. Bili H.  
Oesophagites infectieuses. In : Gastroentérologie : Démarches diagnostiques, explorations, nosographie.1, 17 : 181-184
45. René E, Sobhani I, Verdon R.  
La diarrhée au cours du sida. La revue du praticien 1992, 42 : 189-193

46. Redah D, Konutse AY, Agbo K, Dobgey EH, Napo-Koura G, Tchangai S, et al.  
Le diagnostic endoscopique d'oesophagite à *Candida albicans* est-il fiable ?  
Corrélation avec les examens anatomo-pathologique et mycologique.  
*Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 161-163
47. Bouchaud O, Cadiot G, Vallot T, Mignon M, René E.  
Pathologies de l'oesophage au cours de l'infection par le VIH et manifestations  
digestives du sida. In : *Progrès et Hépatogastroenterologie*. Vol. 11 ; Paris :  
Doin 1995 : 25-36
48. Cannoly GM, Harcour J, Hawkins.  
Les symptômes œsophagiens: causes, traitements et pronostics chez les  
patients atteints du sida. *Gastroenterol Clin Biol* 1987 ; 13 :12-16
49. Verdon R, René E.  
Patologie digestive au cours de l'infection par le VIH : conséquences  
fonctionnelles et nutritionnelles. *Nutrition clinique et métabolisme*  
1993 ,7 (2) :161-168
50. Million L, Piarroux R, Monod M, Meillet D.  
Physiopathologie de la candidose oropharyngée au cours de l'infection par le VIH.  
*Médecine et maladies infectieuses* 2002,32(12) : 696-703
51. Benhamou Y, Beaugerie L.  
Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la diarrhée des malades  
infectés par le VIH. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, 19 : B136-B144
52. Bonacini M, Young T, Laine L,  
The causes of oesophageal symptoms in HIV infection. A prospective study of  
110 patients. *Arch Intern Med* 1991, 151: 1567-1572
53. Call SA, Heudebert G, Saag M.  
The changing etiology of chronic diarrhea in HIV-related patients with CD4  
cell count less than 200 cells/ mm<sup>3</sup>. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 3142-3146



54. Dupont HL, Marshall GD.  
HIV-associated diarrhea and wasting. *Lancet* 1995, 346: 352-356
55. Foudraine NA, Weverling GJ, van Gool T.  
Improvement of chronic diarrhea in patients with advanced HIV- 1 infection during potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1998, 12: 35-41
56. Génèreau T, Lortholary O, Bouchaud O, et al.  
Herpes simplex oesophagitis in patients with AIDS : report of 34 cases. *Clin Infect Dis* 1996, 22: 926-931
57. Guenter P, Muurahaein N, Simons G, et al.  
Relationship among nutritional status, disease progression and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995, 6: 1130-1138.
58. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al.  
Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced HIV infection. *AIDS clinical trial group. Clin Infect Dis* 2000, 31: 1084-192
59. Kotler DP, Giang TT, Thim M, et al.  
Chronic bacterial enteropathy in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1995, 171: 552-558
60. Lopez-Dupla M, Sanz PM, Garcia VP, et al.  
Clinical, endoscopic, immunologic, and therapeutic aspects of oropharyngeal and oesophageal candidiasis in HIV-infected patients: a survey of 114 patients. *AM J Gastroenterol* 1992, 87: 1771-1776
61. Macgowan I, Chalmers A, Smith GR, et al.  
Advances in mucosal immunology. *Gastroenterol Clin North Am* 1997, 26: 145-173

62. Macgowan I, Radford-Smith G, Jewell DP, et al.  
Cytokine gene expression in HIV-infected intestinal mucosa. *AIDS* 1994, 8: 1569-1575.
63. Smith PD, Mai UE.  
Immunopathophysiology of gastrointestinal disease in HIV infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1992, 21: 331-345
64. Sobhani I, Vilotte J.  
Proctologie et VIH: lésions anorectales du sida. In : *Progrès en hépatogastroenterologie* 1995, 11 : 71-77
65. Weber R, Ledergerber B, Zbinden R, Altwegg M, Pfyffer GE, Spycher MA, et al.  
Enteric infections and diarrhea in HIV-infected persons: prospective community-based cohort study. *Arch Intern Med* 1999, 159: 1473-1480.
66. Cazein F, Lot F, Pillonel J, Pinget R, Bousquet V, Le Strat Y, et al.  
Surveillance de l'infection à VIH-sida en France en 2009. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2010,45-46 : 467-472
67. Département des Maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire.  
Surveillance du VIH-sida en France : Données du 30 septembre 2009.
68. Abdou M.  
Manifestations digestives du sida à Niamey : étude prospective à propos de 48 cas [thèse]. Niamey : Université de Niamey, 1993.
69. Younoussa D.  
Manifestations digestives du sida : étude prospective à propos de 58 cas à l'hôpital national de Niamey [thèse]. Niamey : Université de Niamey, 2007.
70. Iboulo D, Sanou J, Traoré LK.  
Parasitoses digestives et infection par le VIH à Ouagadougou. *Médecine d'Afrique Noire*, 1997, 44 (2) : 69-72

71. Maiga MY, Dembele MY, Traoré A, et al.  
Manifestations digestives du sida chez l'adulte au Mali. *Pathologie exotique* 2002, 95 (4) : 233-256
72. Okome-Nkoumou M, Boguikouma JB, Kombila M.  
Les maladies opportunistes de l'infection par le VIH à l'hôpital Fondation Jeanne Ebori de Libreville, Gabon. *Médecine tropicale* 2006, 66 : 167-171.
73. Wumba R, Enache-Angoulvant A, Develoux M, et al.  
Prévalence des infections opportunistes digestives parasitaires à Kinshasa (RDC), résultats d'une enquête préliminaire chez 50 patients au stade Sida. *Médecine tropicale* 2007, 67 : 145-148.
74. Shimelis A, Bernahu E, Girmay M, Zelahem A, Techalew S.  
Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. *BMC Infectious diseases* 2009, 9:155
75. Tuli L, Singh D, Gulati AK, Sundar S, Mohapatra TM.  
A multiattribute utility evaluation of different methods for the detection of enteric protozoa causing diarrhea in AIDS patients. *BMC Microbiology* 2010, 10:11
76. Singla R, Hari S, Sharma SK.  
Diffuse small bowel thickening in AIDS patient: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10: 310.
77. Ibouldo D, Bougouma A, Bonkougou P.  
Pathologie gastrique et sida à l'hôpital national de Ouagadougou. *Médecine d'Afrique Noire* 1996, 43(1) : 20-23
78. Konaté A, Minta D, Diarra M, Dolo A, Dembele M, Diarra B, et al.  
Parasitoses digestives au cours de la diarrhée du sida. *Pathologie exotique* 2005, 98(1) : 33-35

79. Kulkarni SV, Kairon R, Sane SS, Padmawar PS, Kale VA, Thakar MR, et al  
Opportunistic parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with  
diarrhea by the level of immunosuppression. Indian J Med Res 2009, 130(1):  
63-66
80. Girard PM, Marche.  
Manifestations digestives au cours du Sida. Ann Med Intern 1987, 12 : 411-  
415
81. Halfen S, Gremy I, Aïna E.  
Suivi de l'infection à VIH/Sida en Ile-de-France. Bulletin de santé 2010, 16 :1-  
8