

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2012

Thèse N° 99/12

MANIFESTATIONS THROMBOTIQUES AU COURS DU VIH (A propos de 10 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/06/2012

PAR

Mlle. BOUHOUCHE LAMYAE

Née le 29 Mai 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

VIH - TVP - thrombose artérielle - AVC

JURY

M.	AOUNI MOHAMED.....	PRESIDENT
	Professeur de Médecine interne	
Mme.	TAZI MZAALEK ZOUBIDA.....	RAPPORTEUR
	Professeur de Médecine interne	
M.	NEJJARI CHAKIB	JUGES
	Professeur d'Epidémiologie	
M.	ADNAOUI MOHAMED	
	Professeur de Médecine interne	
Mme.	BONO WAFAE.....	MEMBRE ASSOCIE
	Professeur de Médecine interne	
Mme.	MAAMAR MOUNA.....	
	Professeur assistant de Médecine interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (1)

خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (2)

اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ (3)

الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (4)

عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ (5)

صدق الله العظيم



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Faculté de médecine et de pharmacie de Fès

DOYEN HONORAIRE

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ.

ADMINISTRATION

Doyen

Pr. MY HASSAN FARIH

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques

Pr. EL AMINE EL ALAMI MOHAMED NOUR-DINE

Vice doyen chargé de la recherche

Pr. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI

Secrétaire général

M. SBAI ABDENABI

Liste des enseignants

Professeurs de l'enseignement supérieur

AIT TALEB KHALID	Chirurgie Générale
AKOUDAD HAFID	Cardiologie
AMARTI RIFFI AFAF	Anatomie pathologique
AMEZIANE LOTFI	Traumatologie-orthopédie
ATMANI SAMIR	Pédiatrie
BANANI ABDELAZIZ	Gynécologie Obstétrique
BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI	Neurologie
BENJELLOUN MOHA MED CHAKIB	Pneumo- phtisiologie
BONO WAFAE	Médecine interne
BOUABDALLAH YOUSSEF	Chirurgie pédiatrique
BOUGUERN HAKIMA	Gynécologie Obstétrique
BOUHARROU ABDELHAK	Pédiatrie
BOUTAYEB FAWZI	Traumatologie-orthopédie
CHAARA HEKMAT	Gynécologie Obstétrique
CHAKOUR KHALID	Anatomie
CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED	Neurochirurgie
CHERKAOUI MALKI MOHAMMED	Radiologie
EL ABKARI MOHAMMED	Gastro-entérologie
EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE	ORL
EL BIAZE MOHAMMED	Pneumo- phtisiologie
EL FASSI MOHAMMED JAMAL	Urologie
EL MRINI ABDELMAJID	Traumatologie-orthopédie
FARIH MOULAY HASSAN	Urologie
HARANDOU MUSTAPHA	Anesthésie réanimation
HIDA MOUSTAPHA	Pédiatrie
IBRAHIMI SIDI ADIL	Gastro-entérologie
KANJAA NABIL	Anesthésie réanimation
KHATOUF MOHAMMED	Anesthésie réanimation
MAZAZ KHALID	Chirurgie générale
MELHOUF MY ABDELILAH	Gynécologie Obstétrique
MERNISSI FATIMA ZAHRA	Dermatologie
NEJJARI CHAKIB	Epidémiologie clinique
TAHRI HICHAM	Ophtalmologie
TIZNITI SIHAM	Radiologie
ZTOT SAMIR	Cardiologie

Professeurs agrégés

AFIFI MY ABDRAHMANE	Chirurgie pédiatrique
AJDI FARIDA	Endocrinologie et maladies métaboliques
AMARA BOUCHRA	Pneumo-phtisiologie
AMRANI HASSANI MONCEF	Hématologie
BENAJAH DAFR-ALLAH	Gastro-entérologie
BENZAGMOUT MOHAMMED	Neurochirurgie
BOUARHROUM ABDELLATIF	Chirurgie Vasculaire Périphérique
BOUCHIKHI CHEHRAZED	Gynécologie Obstétrique
CHAOUKI SANA	Pédiatrie
EL BAAJ MOHAMMED	Médecine interne
EL MESBAHI OMAR	Oncologie médicale
EL RHAZI KARIMA	Médecine communautaire (médecine préventive, santé public et hygiène)
HARZI TAOUFIK	Rhumatologie
HASSOUNI KHALID	Radiothérapie
HOUMMADI ABDELAZIZ	Radiologie
LAKHDAR IDRISSE MOUNIA	Pédiatrie
LAKTAOUI ABDELKADER	Ophtalmologie
MUSTAPHA MAHMOUD	Microbiologie-Virologie
MESSOUAK MOHAMMED	Chirurgie Cardiovasculaire
MESSOUAK OUAFAR	Neurologie
MIKOU OUAFAR	Dermatologie
OUDDI ABDELLATIF	ORL
OUSADDEN EBDELMALEK	Chirurgie générale
RAMMOUZ ISMAIL	Psychiatrie
SQALLI HOUSSEINI NADIA	Radiologie
SQALLI HOUSSEINI TARIK	Néphrologie
ZNATI KAOUTAR	Anatomie Pathologique

Professeurs habilités

BENNANI BAHIA

BOUJRAF SAID

CHIKRI MOHAMMED

ER-RASFA MOURAD

LAHRICHI ANISSA

Microbiologie

Biophysique

Biochimie

Pharmacologie

Chimie

Professeurs assistants

ALOUANE RACHID	Psychiatrie
ABDELLAOUI MERIEM	Ophtalmologie
ABOURAZZAK FATMA ZAHRA	Rhumatologie
ABOURAZZAK SANA	Pédiatrie
ACHOUR SANAE	Toxicologie
AGGOURI MOHAMMED	Neurochirurgie
AITLAALIM SAID	Chirurgie générale
AQODAD NOURDIN	Gastro-entérologie
ARIFI SAMIA	Biologie cellulaire
ARRAYHANI MOHAMED	Néphrologie
ARROUD MOUNIR	Chirurgie pédiatrique
ATERRAF KARIMA	Chirurgie pédiatrique
BADIDI MOULAY EL MEHDI	Cardiologie
BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS	Ophtalmologie
BENJELLOUN EL BACHIR	Chirurgie générale
BENMILOUD SARRA	Pédiatrie
BENMANSOUR NAJIB	ORL
BENNIS SANAE	Biologie cellulaire
BERRADY RHIZLANE	Médecine interne
BERRAHO MOHAMED	Epidémiologie clinique
BHALLIL SALIMA	Ophtalmologie
BOUBBOU MERYEM	Radiologie
BOUHABA TOURIA	Radiothérapie
BOUKATTA BRAHIM	Anesthésie réanimation
BOUSLIMANE YASSIR	Toxicologie
CHABIR RACHIDA	Physiologie
CHATER LAMIAE	Chirurgie pédiatrique
CHBANI LAILA	Anatomie pathologique
DOUNIA KAMAL	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
EL AMMARI JALAL EDDINE	Urologie
EL BOUHADDOUTI HICHAM	Chirurgie générale
EL FAKIR SAMIRA	Epidémiologie clinique
ELFATEMI HINDE	Anatomie pathologique
ELIBRAHIMI ABDELHALIM	Traumatologie orthopédie

AL AZAMI EL IDRISI MAHAMMED	Immunologie
EL BOUAZZAOUI ABDERRAHIM	Anesthésie réanimation
EL KOUACHE MUSTAPHA	Anatomie
EL MADI AZIZ	Chirurgie pédiatrique
EL MAZGHI SI ABDERRAHMAN	Anesthésie réanimation
EL MIDAOUI AOUATIF	Physiologie
EL OUAZZANI HANANE	Pneumo - phtisiologie
EL YOUSFI MOUNIA	Gastro - entérologie
ERRARHAY SANAA	Gynécologie obstétrique
ER - RAMI MOHAMMED	Parasitologie mycologie
FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA	Gynécologie obstétrique
GALLOUJ SALIM	Dermatologie
HACHIMI MOULAY AHMED	Anesthésie réanimation
HAJJIOUI ABDERRAZAK	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
HARMOUCH TAOUFIQ	Histologie embryologie cytogénétique
HMAMI FOUZIA	Pédiatrie
IBNMAJDOUB HASSNI KARIM	Chirurgie générale
ISMAILI ALAOUI NADIA	Médecine nucléaire
JAYI SOFIA	Gynécologie obstétrique
KAMAOUI IMANE	Radiologie
KASMAOUI EL HOUSSINE	Traumatologie
KHABBAL YOUSSEF	Pharmacologie
KHALLOUK ABDELHAK	Urologie
KHATTALA KHALID	Chirurgie pédiatrique
LABIB SMAEL	Anesthésie réanimation
LAHLOU IKRAM	Cardiologie
LAHRACH KAMAL	Traumatologie
MAAROUFI MUSTAPHA	Radiologie
MARZOUKI ZEROUALI AMINE	Traumatologie
MEHSSANI JAMAL	Psychiatrie
MELLAS NAWFAL	Oncologie médicale
MELLOUKI IHSANE	Gastro - entérologie
MELLAS SOUFIANE	Anatomie
MENFAA MOHAMMED	Chirurgie générale
MEZIANE MARIAME	Dermatologie
MOUAQIT OUADII	Chirurgie générale

OUANOUNI YASSINE	Chirurgie thoracique
OUAHA LATIFA	Cardiologie
OUARSANI AZIZ	Pneumo - phtisiologie
OUFKIR AYAT ALLAH	Chirurgie réparatrice et plastique
OULDIM KARIM	Génétique
OULMAATI ABDALLAH	Pédiatrie
OUMOKHTAR BOUCHRA	Microbiologie
QARRO ABDELMOUNAIM	Urologie
RABHI SAMIRA	Médecine interne
RAFIK REDDA	Neurologie
RAMI MOHAMED	Chirurgie pédiatrique
RIDAL MOHAMMED	ORL
SAADI HANANE	Gynécologie obstétrique
SBAI HICHAM	Anesthésie réanimation
SEDKI NABIL	Chirurgie vasculaire périphérique
SEMLALI SIHAM	Radiologie
SERRAJ MOUNIA	Pneumo - phtisiologie
SHIMI ABDELKARIM	Anesthésie réanimation
SHIMI MOHAMMED	Traumatologie
SMAHI MOHAMED	Chirurgie thoracique
SOUHAIL HASSANE	Ophtalmologie
SOUILMI FATIMAZOHRA	Pédiatrie
SOUIRTI ZOUHAIR	Neurologie
TACHFOUTI NABIL	Epidémiologie clinique
TAHIRI LATIFA	Rhumatologie
TAZI MOHAMMED FADL	Urologie
TOUGHRAY IMANE	Chirurgie générale
ZOUHEIR ZAKI	ORL

Enseignants missionnaires

F. FERNET	Médecine du travail
L. DUBOURG	Physiologie
M. LHERITIER	Histologie
P. BRINGUIER	Biologie Cellulaire
Y. ROSSETTI	Physiologie
F. TARGE	Embryologie
F. DE MONBRISON	Parasitologie
G. BRICCA	Pharmacologie
J. GAUTHEY	Français Médical
L. BENALI	Médecine légale
M. MARIE-CARDINE	Psychologie Médicale
R. ITTI	Biophysique
S. TIGAUD	Microbiologie Bactériologie
J. TROUILLAS	Embryologie
Y. MOREL	Biochimie



Dédicaces

**Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il
faut....**

**Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...**

Aussi, c'est tout simplement que...

Z Je dédie cette thèse à.... ?





A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A MES TRES CHERS PARENTS :

Pour votre inéluctable patience et pour tous les efforts que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez endure durant mes longues années d'études.

C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné.

Puisse ALLAH vous accorder sante, bonheur et longue vie.

A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes respects les plus dévoués.

A MES CHERS FRERES ET SŒURS :

*MARIA, FATIMA, REDOUANE, HICHAM, NAJOUA, ADIL,
SOUHAYLA ET YASSIR.*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés et j'espère que
vous trouvez trouverez dans cette thèse l'expression de mon grand
affection pour vous.*

*Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous
unissent.*

MES CHERS AMIS ET COLLEGUES :

*Hayat, Imane, Meryama, Soumia, Zizette,
Naoual, Youssra, Razane, Tahriya, Berguia, Salma, Jamila,
Fdioua, Zineb, N-E, Tarik, Asmae, Leila, F.Z, Chakir, Ahmed,
Yassine, Youssef, Brahim, Narcisse, Rodrigue, Amine et JE.*

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et
de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements le long de
mes études.*

*Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs et fidèles,
et des camarades serviables et marrants.*

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A tous ceux qui me sont cher et que j'ai omis de citer.

*A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être
physique, psychique et social.*



Remerciement



*-A notre maître, Rapporteur de thèse Mme
Zoubida TAZI-MEZAALEK
Professeur de Medecine interne.*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et
d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont
énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération
et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et
humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
gratitude.*

-A notre maitre, Président de thèse, Monsieur le Professeur

Mohamed AOUNI

Professeur de Medecine interne.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

-A notre maitre et Juge de thèse, Monsieur le professeur

Chakib NEJJARI

Professeur d'Epidémiologie.

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres
de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignant et votre compétence.*

-A notre maître et juge de thèse, Monsieur le professeur

Mohamed ADNAOUI

Professeur de Medecine interne.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Veillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de
notre reconnaissance.*

-A notre maître et juge de thèse, Mme le professeur

Wafae BONO

Professeur de Medecine interne.

C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce travail.

Veuillez croire cher maître à notre très haute considération et notre profond respect.

- A notre maître, Madame

Mouna MAAMAR

Professeur assistant de Medecine interne

Merci pour vos efforts inlassables, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.

Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.

Liste des abréviations :

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
ACL	: Anticoagulants de type lupique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
aPL	: Antiphospholipides
ARN	: Acide ribonucléique
ARV	: Antirétroviral
ASI	: Anévrisme du septum inter-auriculaire
AT	: Antithrombine
ATCD	: Antécédents
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVK	: Anti-vitamine k
AZT	: Zidovudine
BAV	: Aaisse de l'acuité visuelle
β2 GPI	: Beta 2 glycoprotéine I
C4Bbp	: C4B binding protein
CDC	: Centers for Disease Control
CMV	: Cytomégalovirus
CRP	: Protéine c réactive
CT	: Cholestérol total
CV	: Charge virale
DAD	: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs
ECG	: Electrocardiogramme
ED	: Echo-doppler
ELAM-1	: Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EP	: Embolie pulmonaire
ET	: Epargne thérapeutique
F	: Femme
FC	: Fréquence cardiaque
Fig	: Figure
FDR	: Facteur de risque
FOP	: Foramen ovale perméable
FR	: Fréquence respiratoire

H	: Homme
HAART	: Traitement antirétroviral hautement actif
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HDL	: High density lipoprotein
HIVAN	: Néphropathie associée au VIH
/NVIH	
HNF	: Héparine non fractionnée
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IDM	: Infarctus du myocarde
IMC	: Indice de masse corporelle
INNTI	: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
INTI	: Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
INR	: International Normalized Ratio
IP	: Inhibiteurs de protéase.
IL	: Interleukine.
IDR	: Intra- dermoréaction
LCR	: Liquide céphalorachidien
LDL	: Low density lipoprotein
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein 1
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
MI	: Membre inférieur
NVP	: Névirapine
ON	: Oxyde nitrique
OR	: Odds ratio
PA	: Personne-année
PVVIH	: Patients vivant avec le VIH
PCP	: Pneumocystis jiroveci carinii
PTAI	: Purpura thrombopénique auto-immun
RR	: Risque relatif
SAPL	: Syndrome des antiphospholides
SIDA	: Syndrome de l'immunodéficience acquise
SCA	: Syndrome coronaire aigu
SMV	: Syphilis méningo-vasculaire
SV	: Suppression virale
sVCAM1	: Soluble Vascular cell adhesion molecule 1
TA	: Tension artérielle
TCA	: Temps de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TDF	: Ténofovir

TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine
TIMI	: Thrombolysis In Myocardial Infarction
TG	: Triglycéride
TNF- α	: Facteur de nécrose tumorale-alpha
TP	: Temps de prothrombine
TVP	: Thrombose veineuse profonde.
UDI	: Utilisateur de drogue injectable.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	: Lipoprotéines de très basse densité
vs	: Versus
VS	: Vitesse de sédimentation
VSS	: Vomissement
VWF	: Von Willebrand factor
WIHS	: Women's Interagency HIV Study

SOMMAIRE

A-INTRODUCTION	3
B-PARTIE THEORIQUE.....	5
I. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE.....	6
1-1. Structure du virus	6
1-2. Epidémiologie.....	8
1-3. Histoire naturelle de l'infection par le VIH	10
a. La primo-infection.....	11
b. La phase chronique	11
c. La phase de sida :.....	11
1-4. Le traitement antirétroviral	13
II. LA THROMBOSE AU COURS DU VIH.....	17
1 - Physiopathologie de la formation de thrombose :.....	17
1-1. La stase.....	17
1-2. L'altération de la paroi vasculaire	17
1-3. Les troubles d'hémostase :	18
2 - Epidémiologie de la thrombose au cours de l'infection à VIH:.....	21
3 - VIH et état pro-thrombotique :	26
3-1. les troubles d'hémostase :.....	27
a. Déficit en protéine C et S :	27
b. Déficit en antithrombine	31
c. anticoagulants de type lupique et anticorps antiphospholipide.....	32
d. La carence en deuxième cofacteur de l'héparine :.....	34
e. Les anomalies du système fibrinolytique :	34
f. L'inflammation au cours du VIH	34
g. L'hyperhomocystéinémie :	37
h. Le Facteur Willebrand	38
i. La concentration du facteur VIII.....	38
3-2. Les lésions endothéliales :	39
4 - Facteurs de risque thrombotiques chez les patients infectés par le VIH	43
4-1. L'âge.....	43
4-2. Le sexe.....	43

4-3. Les tumeurs malignes.....	44
4-4. Les drogues injectables	44
4-5. Les étiologies obstétricales	45
4-6. Le taux des lymphocytes CD4 et la charge virale :	45
4-7. Les infections opportunistes	47
4-8. La néphropathie associée au VIH (HIVAN)	49
4-9. Le traitement antiviral hautement actif:	50
5 - Présentation clinique	54
5-1. Thrombose veineuse.....	54
5-2. Thrombose artérielle	54
6 - La prise en charge	57
6-1. Les moyens thérapeutiques	57
a. Héparine non fractionnée (HNF)	57
b. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	57
c. Les anti-vitamine k (AVK)	58
d. Les nouveaux antithrombotiques	59
6-2. Particularités chez les patients séropositifs	62
7 - L'évolution :	64
8 - La prévention :	65
C-PARTIE PRATIQUE	68
MATERIEL ET METHODES	69
RESULTATS :	70
DISCUSSION	104
D- CONCLUSION	114
E- RESUME.....	116
F- BIBLIOGRAPHIE	123
G- ANNEXES	145



A-Introduction



INTRODUCTION

En dépit de la faible prévalence de l'infection par le VIH au Maroc (moins de 1%), il existe une forte incidence d'infection à VIH chez les populations les plus à risque. On estime que le nombre de personnes vivant avec le VIH a atteint 28 000 cas en 2011, et que le nombre de cas déclarés est à 6 194 selon le système d'information élaboré par le Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA [1].

L'amélioration de la prise en charge médicamenteuse et socio-éducative a eu pour effet d'allonger considérablement l'espérance de vie des patients infectés. Ces progrès ont fait apparaître de nouvelles pathologies liées au virus lui-même ou bien aux effets secondaires des traitements antirétroviraux tels que les cancers et les maladies cardiovasculaires en général et athéro-thrombotiques en particulier [2,3].

Plusieurs auteurs ont proposé des théories expliquant le risque accru de thrombose au cours du VIH, sans que les mécanismes physiopathologiques exacts ne soient encore bien éclaircis [2].

Nous présentons dans ce travail une synthèse de la littérature sur les différents facteurs prédictifs de la maladie thromboembolique veineuse ou des thromboses artérielles et leurs rôles chez les patients infectés par le VIH. Nous rapportons également l'expérience du pôle d'excellence Rabat-Nord de prise en charge des patients vivant avec le VIH (PVVIH) à propos de la survenue d'accidents thrombotiques chez ces patients.



B-Partie théorique

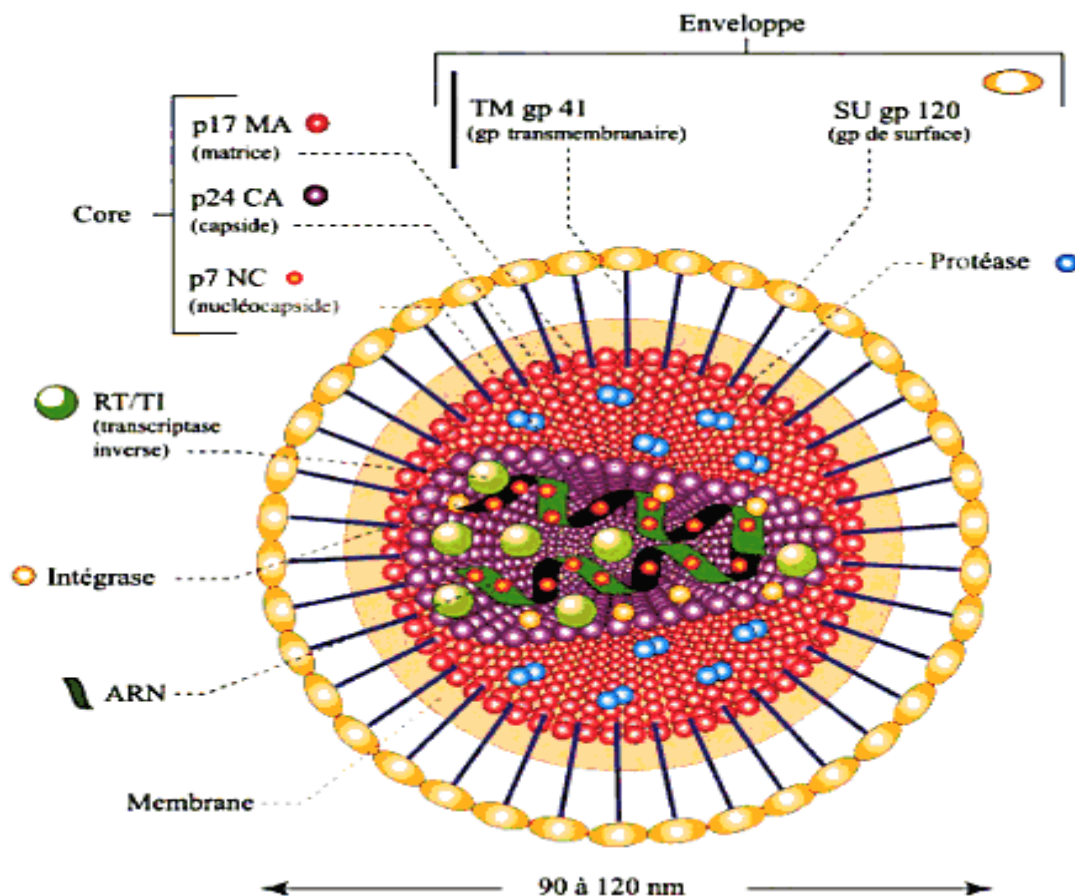


I. Le virus de l'immunodéficience humaine :

Le VIH est un virus enveloppé qui appartient à la famille des Retroviridae, à la sous-famille des Orthoretrovirinae et au genre Lentivirus, comportant 2 espèces infectant l'homme : HIV-1 et HIV-2. Le HIV-1 est le virus le plus répandu dans le monde, alors que le HIV-2 est présent surtout en Afrique de l'Ouest; son pouvoir pathogène est moindre [4].

1-1. Structure du virus: [5]

Figure 1 : structure de l'HIV-1 [5]



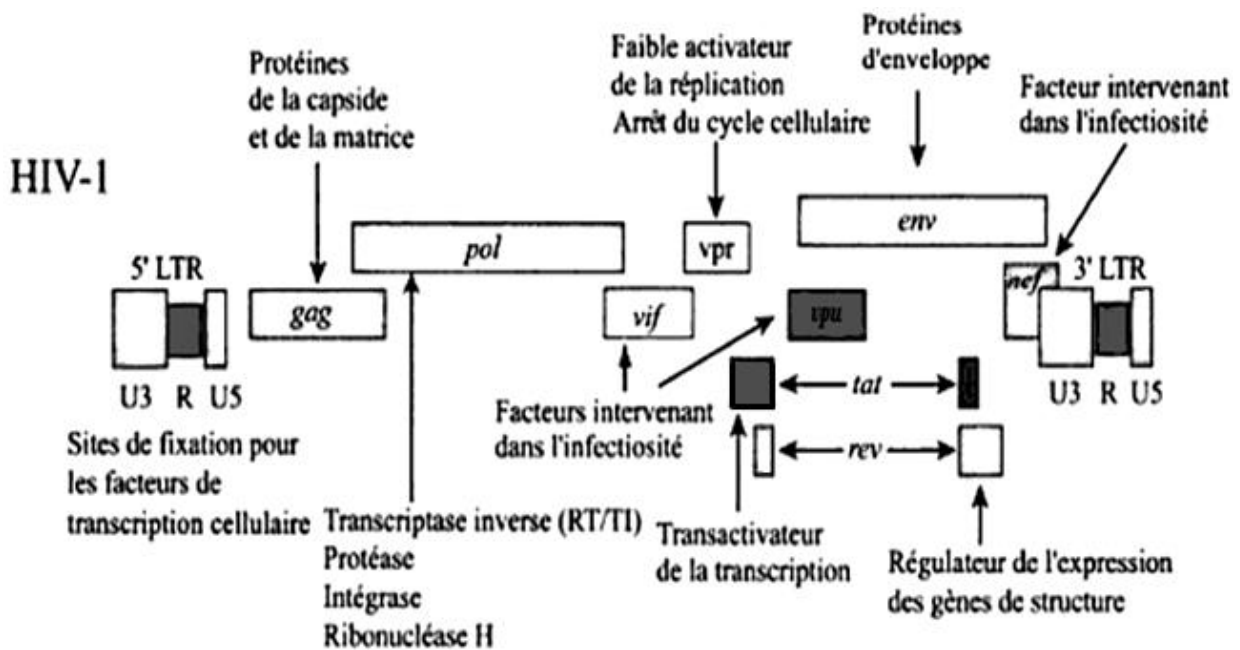
Le corps viral comprend deux molécules d'ARN identiques, trois protéines et des enzymes virales: la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase, l'intégrase et la protéase. La capside virale est constituée de la protéine interne dite majeure, car la plus abondante, d'un poids moléculaire de 24 kDa : c'est la p24 CA. La protéine de nucléocapside (p7 NC) est associée aux molécules d'ARN. La protéine de matrice ou p17 MA est la plus externe, et est associée à la troisième enzyme virale ou protéase (fig1).

L'enveloppe virale entourant cette nucléocapside est formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire et de deux glycoprotéines virales : la glycoprotéine transmembranaire TM gp41 traverse la double couche lipidique et est liée par des liaisons faibles à la glycoprotéine d'enveloppe externe, SU gp120, l'ensemble faisant saillie à la surface du virus sous forme de spicules qui correspondent à des trimères de ces deux glycoprotéines (fig1).

La structure du HIV-2 est similaire, seuls changent les poids moléculaires des protéines et enzymes constitutives de ce virus. Le génome VIH (fig2), sous forme d'ADN, a une longueur d'environ 9 200 nucléotides et est flanqué de chaque côté par des séquences répétitives qui, après retrotranscription, donneront les LTR qui jouent un rôle essentiel dans l'intégration du virus et sa transcription (fig2). Comme tous les rétrovirus, les HIV ont trois gènes de structure, gag, pol et env, codant respectivement les protéines internes, les trois enzymes virales et les glycoprotéines d'enveloppe. Le HIV a une organisation génomique complexe du fait de la présence de gènes supplémentaires, régulateurs de la réplication virale, qui s'expriment principalement lors de la multiplication du virus dans la cellule. Ils sont au moins au nombre de six : tat, rev, nef, vif, vpr et vpu.

L'homologie globale entre HIV-1 et HIV-2 est de l'ordre de 50%, assez forte au niveau des protéines internes et plus faible au niveau des glycoprotéines d'enveloppe (39%).

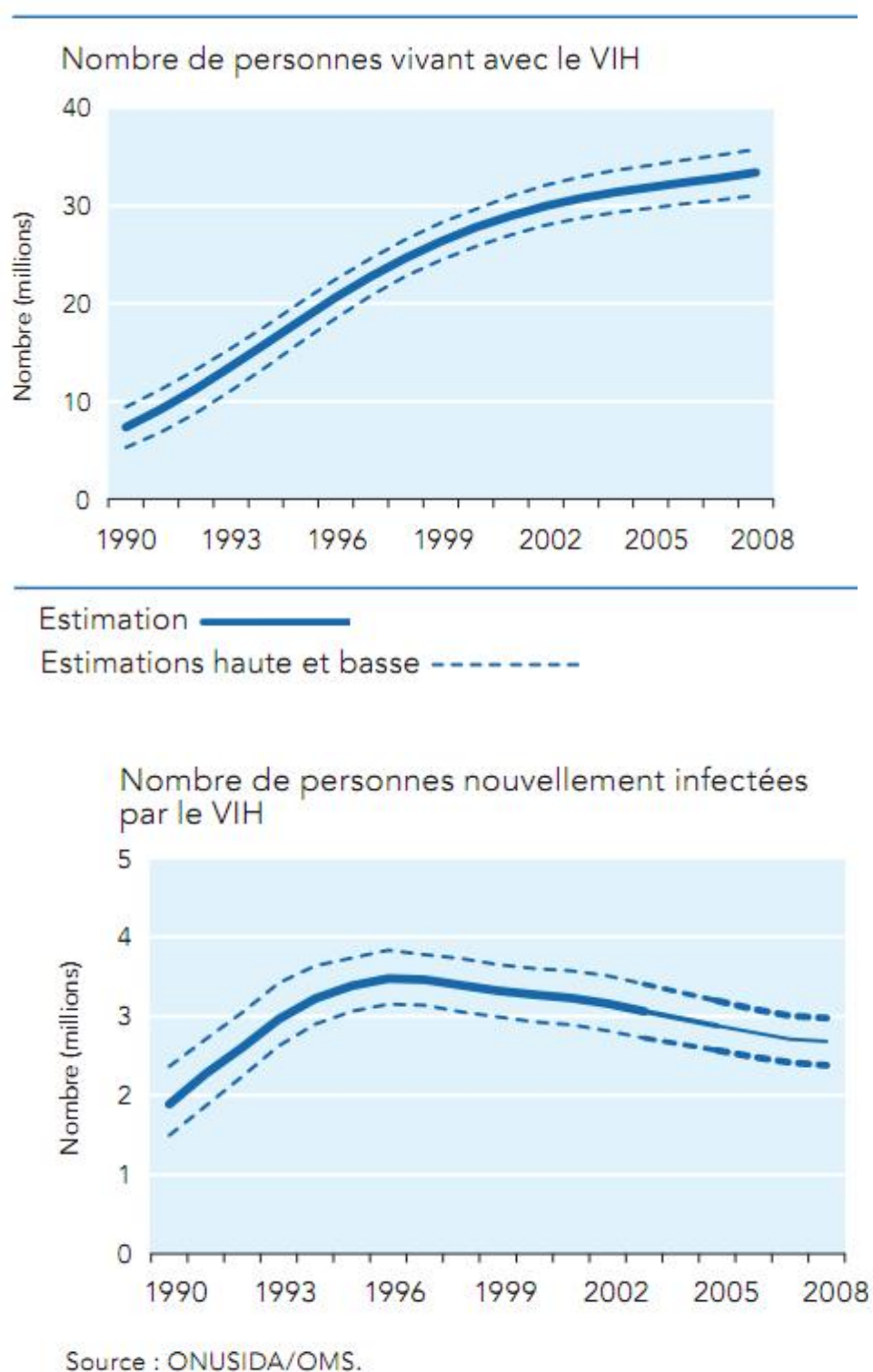
Figure 2 : Organisation du génome du virus VIH-1 [5]



1-2. Epidémiologie:

L'infection par le VIH a commencé à se répandre à la fin des années soixante-dix et au début des années quatre-vingt, d'une part dans la population masculine homosexuelle et bisexuelle de certaines zones d'Amérique, d'Australie et d'Europe occidentale, et d'autre part chez les hommes et les femmes à partenaires sexuels multiples de certaines régions des Caraïbes et d'Afrique centrale et orientale. La propagation du virus s'est faite ensuite par des usagers de drogues par voie intraveineuse, puis par les partenaires sexuels. Dans certaines zones d'Europe orientale et d'Asie centrale, la diffusion du virus n'a commencé qu'au début des années quatre-vingt-dix. Fin 1999, le VIH était présent dans tous les pays du monde [6].

Figure 3 : Estimations mondiales 1990- 2008



Les données épidémiologiques les plus récentes indiquent que la propagation du VIH a atteint son pic en 1996 – année où 3,5 millions de nouvelles infections par le VIH ont été totalisées. En 2008, le nombre estimé de nouvelles infections à VIH a

diminué de près de 30% par rapport au chiffre enregistré lors du pic de l'épidémie 12 ans plus tôt (7).

Ces estimations épidémiologiques font apparaître une amélioration continue de la prise en charge des patients séropositifs et des systèmes nationaux de surveillance du VIH. En 2007–2008, des études nationales, comprenant un dépistage anonyme du VIH, ont été menées dans 11 pays, dont neuf en Afrique subsaharienne [7].

Ainsi l'épidémie paraît s'être stabilisée dans la plupart des régions, même si la prévalence continue d'augmenter en Europe orientale et en Asie centrale. L'Afrique subsaharienne reste la région la plus lourdement affectée, avec 71% de l'ensemble des nouvelles infections totalisées en 2008 [7].

Les estimations et les projections relatives à l'épidémie VIH au Maroc, établies sur la base des données de séroprévalence les plus récentes ont abouti à un total de cas estimés de l'ordre de 28 000 cas et de 6194 de cas déclarés jusqu'à Octobre 2011. Les patients les plus touchés sont des sujets âgés de 25 à 44 ans (71%) [1].

La transmission du VIH dans la population générale du Maroc est très limitée, la plupart des cas étant directement liés à des transmissions trouvant leur origine dans les réseaux les plus exposés (professionnelles du sexe, hommes homosexuels et les consommateurs de drogues injectables). La couverture des principales populations à risque par les services de conseil, de test et de traitement du VIH reste encore insuffisante au regard des besoins et doit être résolument étendue [8].

1-3. Histoire naturelle de l'infection par le VIH : [9, 10, 11]

L'évolution classique de l'infection par le VIH se fait en 3 phases :

- La phase aigue ou primo-infection

- La phase chronique ou asymptomatique
- La phase finale ou sida

a. La primo-infection

Elle survient 2 à 6 semaines après la contamination et se manifeste par un syndrome pseudo grippal, fièvre, polyadénopathie, angine ou pharyngite, ulcérations buccales ou oesophagiennes, diarrhées, éruptions cutanées et parfois un syndrome méningé. Ces signes durent 1 à 2 semaines et régressent spontanément. A ce stade le patient est très contagieux et peut transmettre la maladie. Le diagnostic positif se fait par la recherche de l'antigène p24.

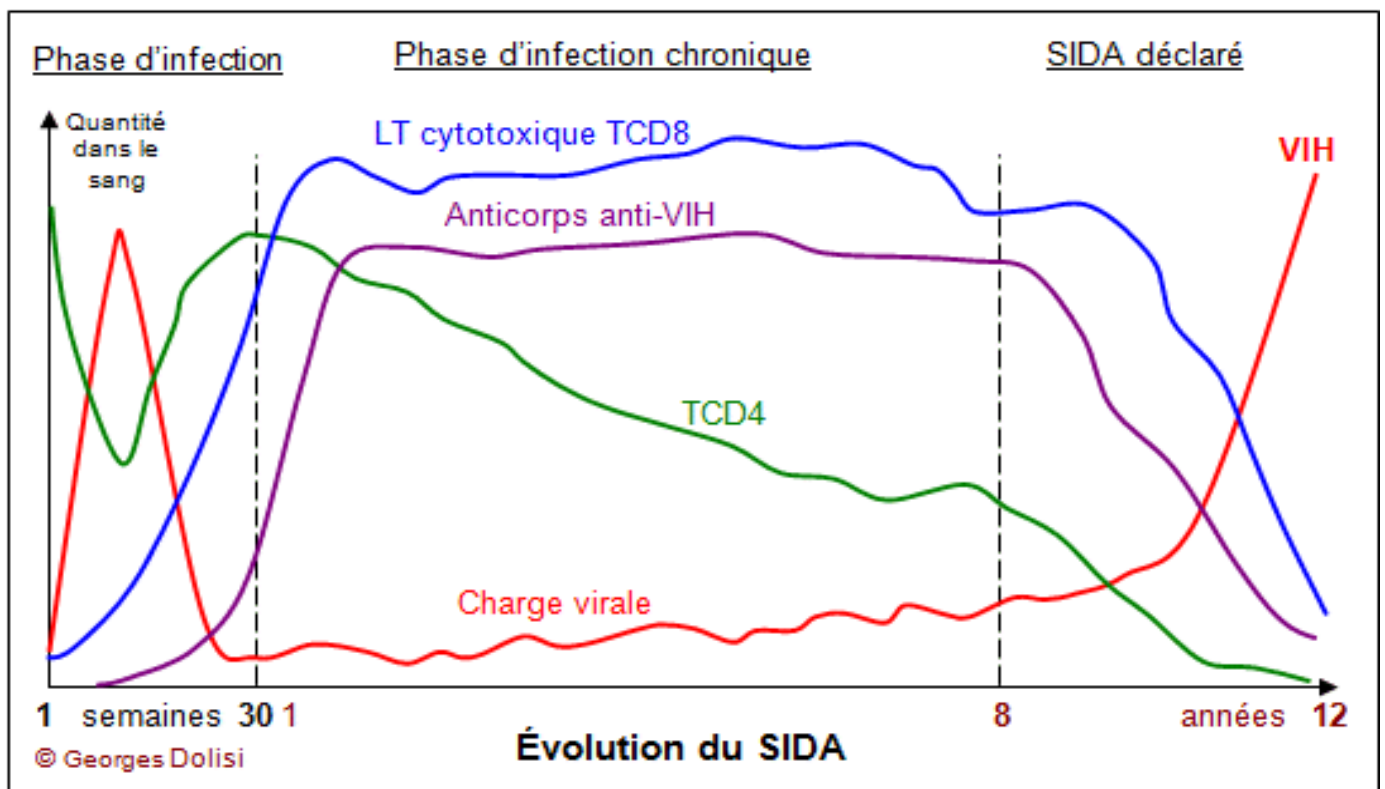
b. La phase chronique

Encore appelée phase de latence clinique, elle dure plusieurs années où s'installe un équilibre entre la multiplication virale et les défenses de l'organisme. Au cours de cette phase peuvent exister des adénopathies périphériques.

c. La phase de sida :

L'immunodépression à cette phase est importante et entraîne l'apparition des complications tumorales et infectieuses avec altération de l'état général.

Figure 4 : Evolution classique de l'infection par le VIH [12]

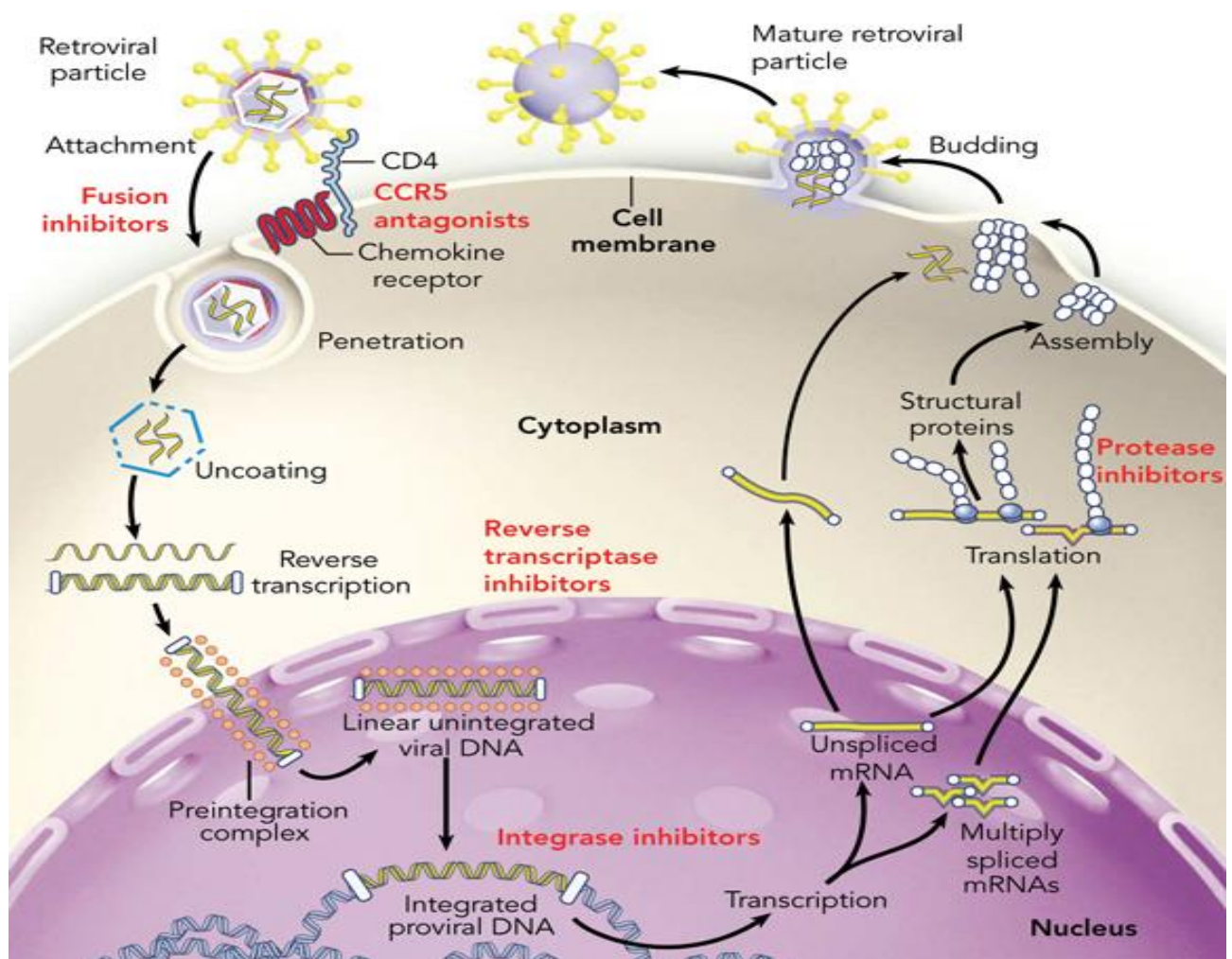


Après la phase de primo-infection et en dépit de la réponse immunitaire de l'hôte, l'infection par le VIH est persistante. Il y a un renouvellement rapide et permanent de nouveaux virions circulants en rapport avec une forte réplication virale ayant pour conséquence une augmentation des charges virales tissulaire et plasmatique. Cette charge virale croissante est responsable de la disparition progressive des lymphocytes CD4 (qui peuvent se renouveler rapidement les premières années). L'activation chronique du système immunitaire, induite par la persistance de la réplication de virus, permet à celui-ci « d'échapper » aux défenses de l'hôte, conduisant à un déficit immunitaire profond.

1-4. Le traitement antirétroviral [13] :

Les molécules disponibles actuellement agissent au niveau des deux enzymes nécessaire à la réplication du VIH (transcriptase inverse et protéase) et au niveau de l'entrée du virus dans la cellule (inhibition de la fusion des membranes virale et cellulaire). Une voie thérapeutique alternative est l'immunothérapie, utilisant des cytokines agissant sur l'homéostasie lymphocytaire.

Figure 5 : Site d'action des différents antirétroviraux [14]



Ø Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les INTI sont des dérivés des nucléosides naturels qui agissent sur la transcriptase inverse par compétition avec les nucléosides naturels et bloquent la transcription.

Ø Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les INNTI sont de puissants inhibiteurs sélectifs de la transcriptase inverse du VIH. Ils inhibent la transcriptase inverse, non pas par compétition, mais par fixation directe sur le site catalytique de l'enzyme.

Ø Inhibiteurs de protéase (IP)

Les IP agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales en inhibant l'action de la protéase. Ils se lient compétitivement sur le site actif de la protéase. Ainsi il n'ya plus de production de virus matures mais de virions défectueux incapables d'infecter d'autres cellules.

Ø Inhibiteurs d'intégrase

Les inhibiteurs d'intégrase constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux, l'intégrase étant impliquée dans l'insertion et le transfert de l'ADN viral double brin dans le génome cellulaire. Le raltegravir (Isentress®) est le premier inhibiteur puissant et sélectif de l'intégrase, commercialisé en 2008.

Ø Les inhibiteurs de fusion

Ils bloquent par inhibition compétitive la fusion de la membrane du VIH avec la membrane de la cellule cible. Le seul commercialisé actuellement est l'enfuvirtide (T20, Fuzéon®) qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie à la gp41 de l'enveloppe virale et bloque la fusion du virus avec la membrane cellulaire. Son efficacité a été démontrée chez des patients en multiéchec thérapeutique. Sa tolérance est bonne, mis à part l'apparition de nodules sous-cutanés au niveau des points d'injection et le risque accru de pneumopathie bactérienne.

Ø Inhibiteurs de l'entrée

Les inhibiteurs du corécepteur CCR-5 du VIH ont été développés plus récemment. Après avoir interagi avec le récepteur CD4, la gp120 virale subit un changement de conformation lui permettant de se lier avec un des corécepteurs CCR-5 ou CXCR-4 présent à la surface des lymphocytes. Cette étape est limitante pour l'entrée du virus dans la cellule. Les virus qui utilisent le récepteur CCR-5 (tropisme R5) prédominent à la phase initiale de l'infection. Les virus à tropisme CXCR-4 émergent plus tardivement. Le maraviroc (Celsentri®) est le premier antagoniste du CCR-5 à avoir l'AMM. Sa prescription est exclusivement réservée aux virus de tropisme R5, le tropisme étant déterminé par un test phénotypique ou par des algorithmes basés sur le séquençage de l'enveloppe virale.

Ø Immunothérapie : [13]

L'interleukine-2 (IL-2) induit une augmentation des lymphocytes T CD4+ naïfs et mémoires et allonge leur durée de vie. L'effet est dose-dépendant et prolongé dans le temps. L'IL-2 est administrée par voie sous-cutanée, deux fois par jour, par cures de cinq jours consécutifs répétées toutes les six à huit semaines. Actuellement, l'IL-2 ne bénéficie plus de l'ATU dans le cadre de l'infection par le VIH et n'a pas d'AMM.

L'interleukine-7 (IL-7) joue un rôle important dans la production, la prolifération et la survie des lymphocytes T. Des essais montrent une augmentation significative des CD4+ chez les patients ayant reçu de l'IL-7. L'intérêt de l'interféron-alpha dans le traitement du VIH est discuté. Les résultats concernant les vaccins thérapeutiques anti-VIH sur la limitation de la réplication virale sont discordants.

Ø Tableau 1 : Les molécules disponibles : [15]

NRTIs	IPs	NNRTs	Inhibiteurs de fusion	Inhibiteurs de l'entrée	Inhibiteurs de l'intégrase	Inhibiteurs de la maturation
Agents antirétroviraux approuvés						
Zidovudine*	Saquinavir	Névirapine*	Enfuvirtide	Maraviroc	Raltégravir	
Didanosine*	Ritonavir	Delavirdine				
Scavudine	Indinavir	Efavirenz*				
Lamivudine*	Nelfinavir	Etravirine				
Abacavir*	Lopinavir*/ritonavir					
Ténofovir*	Atazanavir					
Emtricitabine*	Fosamprenavir					
	Tipranavir					
	Darunavir					
Agents antirétroviraux en investigation, essais de phase III						
Apricitabine (AVX- 201)		Rilpivirine (TMC-278)		Vicriviroc (SCH-D)	Elvitegravir (GS-9137)	
Agents antirétroviraux en investigation, essais de phase I/II						
Elvucitabine (ACH6126443)	TMC-310911	Lersivirine (UK453061)		Ibalizumab (TMB-355)	GSK 1349572	Bevirimat (MPC 4326)
Amdoxovir (DAPD)	CPT-518	GSK22-48761 (IDX-12889)		BMS-626529		PA-1050040
Racivir		RDEA-806		BMS-663068		
CMX-157				PRO-140		
				INCB-9741		
				TBR-652		

*Médicaments utilisés au Maroc

II. La thrombose au cours du VIH :

1 - Physiopathologie de la formation de thrombose :

Selon la triade décrite par Virchow en 1856, trois facteurs concourent à la formation d'un thrombus : la stase, l'altération de la paroi vasculaire et les troubles d'hémostase [16, 17].

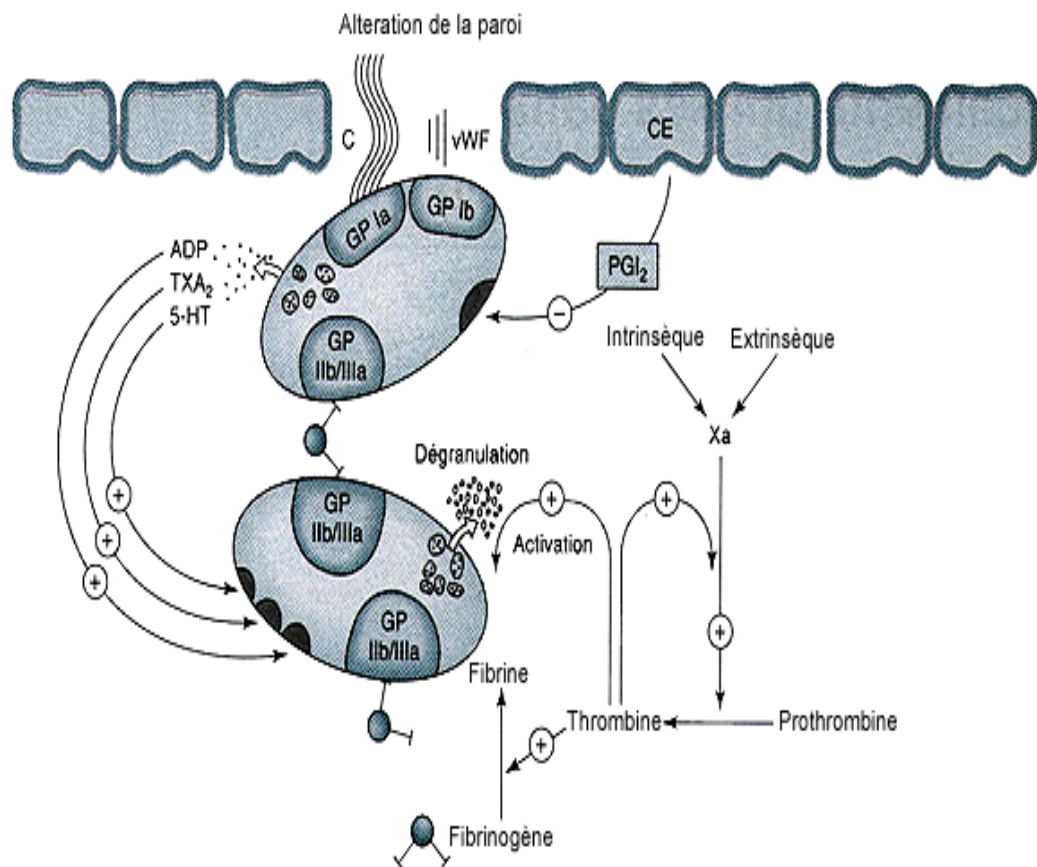
1-1. La stase [16, 17]

Le rôle favorisant de la stase est connu. Elle peut être favorisée par l'alitement, l'insuffisance cardiaque, l'immobilisation plâtrée, la compression extrinsèque, ou la dilatation des veines.

1-2. L'altération de la paroi vasculaire [18]

Elle permet, par le biais du facteur Willebrand, le contact entre les plaquettes et le sous-endothélium, thrombogène en raison de sa composition (collagène, structures microfibrillaires). (fig3)

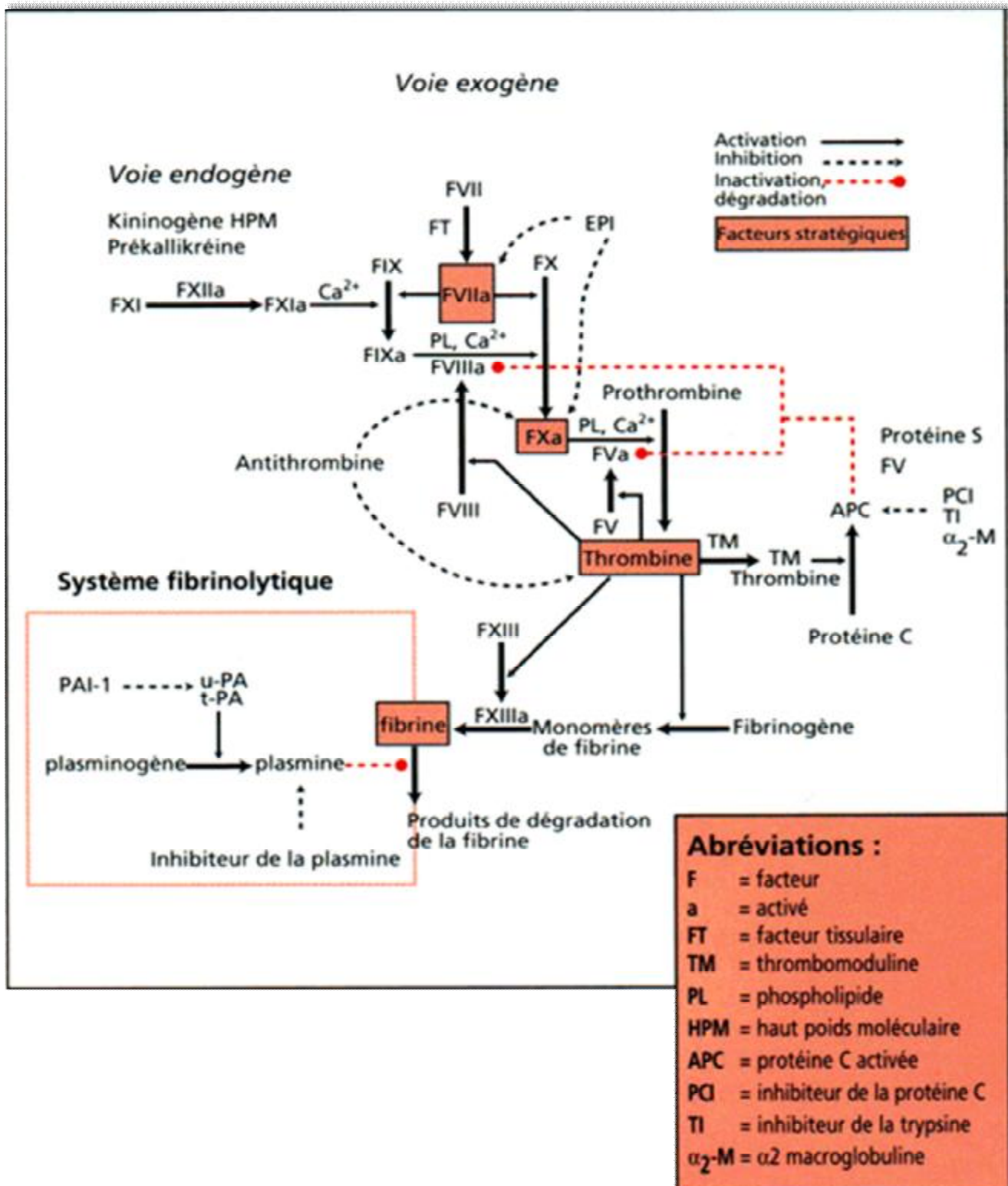
Figure 6 : cascade des réactions suite à une lésion endothéliale



1 - 3. Les troubles d'hémostase :

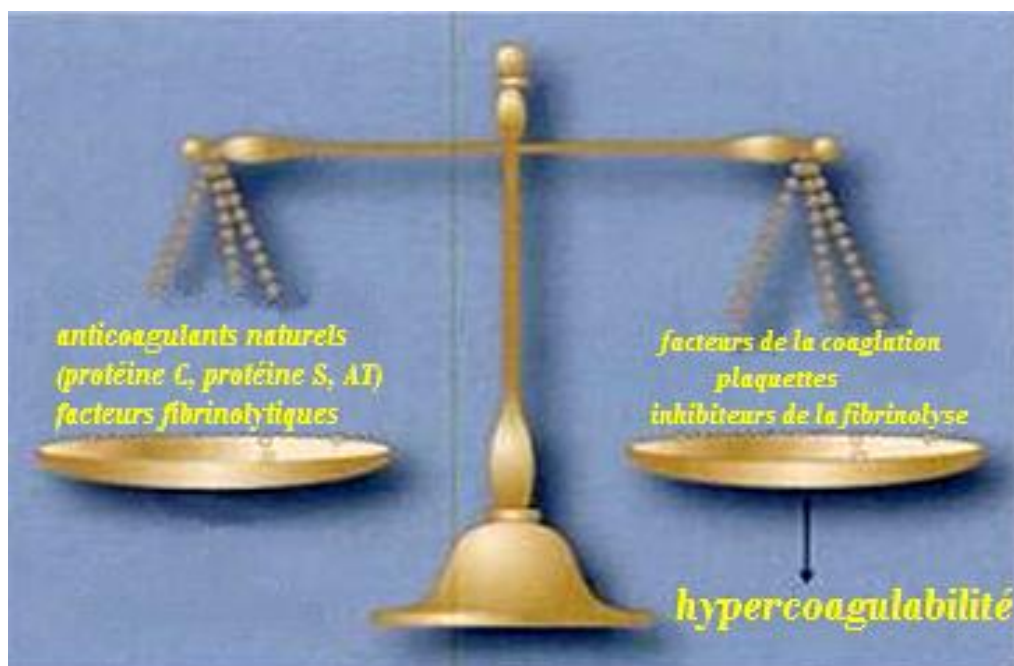
L'hémostase normale comprend deux processus, l'hémostase primaire (fig 3) et l'hémostase secondaire à la coagulation plasmatique. Ces deux processus se produisent simultanément sur un site de la lésion vasculaire, aboutissant finalement à la production de la thrombine et de la fibrine (fig 4) [18, 19].

Figure 7 : Représentation schématique de la cascade de coagulation [20]



Le système hémostatique a comme fonction de maintenir la fluidité sanguine dans des conditions normales et de limiter la formation de thrombus au site de la lésion vasculaire. Ce système parvient à maintenir un équilibre délicat entre un état pro-hémorragique et pro-thrombotique, par l'intermédiaire d'actions concomitantes de plaquettes, de facteurs de coagulation, d'inhibiteurs de la fibrinolyse d'un côté et de celle d'anticoagulants naturels et de protéines fibrinolytiques de l'autre. Chaque déséquilibre vers un coté ou l'autre, peut conduire à la formation de thrombose ou à l'hémorragie [21].

Figure 8: La balance hémostatique [21]



2 - Epidémiologie de la thrombose au cours de l'infection à VIH:

L'incidence de la thrombose veineuse profonde (TVP) dans la population générale est d'environ 0,10% par an [22]. Cette incidence augmente fortement avec l'âge de 0,001% par an dans l'enfance à près de 1% par an chez les personnes âgées de plus de 65 ans [23]. La plupart des personnes infectées par le VIH étant relativement jeunes, on aurait pu s'attendre à risque thrombotique moindre par rapport à la population générale [2].

En 1994, Hassell et al ont suivi une cohorte de 74 patients séropositifs en étudiant la présence des anticorps antiphospholipides et de déficit en PS, par rapport au développement de la thrombose. Ils ont montré une forte corrélation entre les aPL réagissant à la phosphatidyléthanolamine et la carence en PS. Cependant, ces deux paramètres n'influençaient pas l'incidence de la TVP qui était à 18%. Par ailleurs, 6,6% des patients de cette cohorte suivis prospectivement sur une durée de douze mois, ont développé une TVP [24].

Dans d'autres études, le risque variait entre 0,19 et 7,63% [25, 26]. En 1999, Howling et al ont rapporté une incidence de 0,26% pour l'embolie pulmonaire chez 3792 patients séropositifs suivis pendant 4 ans [27]. Cette incidence est similaire à celle retrouvée par Sullivan qui a rapporté à travers une cohorte de 42.935 patients séropositifs de plus de 13 ans, la survenue de thrombose dans 0,26%, et ce sur un suivi de 28 mois [28]. Cette incidence reste probablement sous estimée vu que la complication thromboembolique n'était pas le critère principal du registre utilisé (*The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance (ASD) Project*) ou que la thrombose n'était pas diagnostiquée chez les patients asymptomatiques [28]. Dans cette étude, les facteurs significativement associés à une MTEV dans la population infectée par le VIH sont [28]:

- L'âge supérieur à 45 ans, donc une allure globale de distribution similaire à la population générale.
- L'hospitalisation
- La présence d'infection opportuniste, spécialement à cytomégalovirus (CMV).
- L'utilisation de l'Indinavir (inhibiteur de protéase)

Compte tenu de ces études, le risque de thrombose chez les patients infectés par le VIH peut être estimé entre deux à dix fois supérieur par rapport à une population saine appariée [2, 25, 26, 29]. Plusieurs facteurs de risque ont été étudiés afin de chercher une explication à ce risque majoré de thrombose chez les patients infectés par le VIH, comme la gravité de l'infection à VIH. En effet l'étude Laing (1996) réalisée à *Edimbourg*, a rapporté la survenue de thrombose veineuse chez 7 cas parmi 728 patients infectés par le VIH à tout stade, ce qui représente une incidence de 0,96%. Cependant, cette incidence était deux fois plus élevée atteignant 1,9% dans le sous groupe formé de 250 patients au stade SIDA maladie (tableau 2) [30].

Tableau 2: Incidence de la thrombose veineuse chez les patients infectés par le VIH selon laing [30]

	patients ayant VIH/SIDA à tout stade	Patients au stade SIDA
Nombre de patients étudiés	728	250
Nombre de patients avec TV	7	4
Incidence de la TV	0,96%	1,9%

L'utilisation des drogues injectables (UDI) est un autre facteur de risque chez ces patients. L'étude Rasmussen en 2007 qui incluait 4333 patients séropositifs comparés à 43 330 témoins sains, a montré que le risque de MTEV à 5 ans est de 8% chez les patients séropositifs utilisant des drogues injectables vs 1,5% chez les patients VIH non UDI et 0,3% chez les témoins [31].

Aussi, l'introduction d'inhibiteurs de protéase pour le traitement de l'infection à VIH pourrait être un autre facteur de risque de thrombose. En 1996, George et al ont constaté que l'incidence de la thrombose veineuse a augmenté de façon importante, passant de 0,19% (2/1,050 cas) avant l'introduction de l'IP à 1,07% (7/650cas) après (tableau 3) [25].

Tableau 3: Incidence de la thrombose veineuse chez les patients infectés par le VIH avant et après introduction de l'IP selon George et al [25]

	Avant introduction de l'IP	Après introduction de l'IP
Nombre de patients étudiés	1050	650
Nombre de patients avec TV	2	7
Incidence de la TV	0,19%	1,07%

Toutefois ces résultats ont été controversés par une étude plus récente qui n'a pas objectivé de relation significative entre l'administration des IP et la survenue de thrombose veineuse. En effet, Fultz en 2004 a regroupé dans cette étude 37535 anciens combattants infectés par le VIH, et un nombre comparable de sujets séronégatifs appariés. Les résultats de l'analyse ont mis en évidence une légère

augmentation du risque thromboembolique avant l'ère des IP, avec un Odds ratio estimé à 1.4 vs 1.3 après (tableau 4) [32].

Tableau 4 : Incidence de la thrombose veineuse chez les patients infectés par le VIH avant et après l'ère des l'IP selon Fultz et al [32]

	Nombre de HIV avec thrombose	Nombre de témoins avec thrombose
Avant 1996 Ratio (/1000 patient-année)	265/13,549 (2%) 11.3	196/13,549 (1.4%) 7.6*
Après 1996 Rate (/1000 patient-année)	480/29,100 (1.6%) 5.7	297/29,100 (1.0%) 3.3*

*P < 0.001

Tableau 5 : Résumé de la plupart des études concernant les événements thrombotiques chez les patients infectés par le VIH

Auteur	Année	Type	Effectif	Stade de l'infection	Incidence de la MTEV
Jenkins [33]	1991	R	243	SIDA	3.29%
Laing[30]	1996	-	728 250	Séropositifs SIDA	0.96% 1.60%
Hassell[24]	1994	R+P	74	Séropositifs	18%
George ²⁵	1999	R	650 1050	Séropositifs * Séropositifs **	1.07% 0.19%
Sullivan[28]	2000	R	42935	Séropositifs	0.26%
Saber[34]	2001	R	4752	Séropositifs	0.95%
Saif[26]	2001	R	131	Séropositifs	7.63%
Copur[35]	2002	R	362	Séropositifs	2.76%
Fultz[32]	2004	R	13549 5114	Séropositifs ** Séropositifs *	2% 1.6%
Howling[27]	1999	R	3792	Séropositifs	0.26%
Ahonkhai[36]	2008	Cas témoins	160	Séropositifs	0.54%
Malek[37]	2011	R	6944	Séropositifs	0.52%
Crum - Cianflone[38]	2008	R	465	Séropositifs	3.7%
Rasmussen[31]	2009	R	4333	Séropositifs	8.0%(UDI) ; 1.5% (non UDI) ; 0.3% (pop générale)

* Après l'introduction IP, ** avant l'introduction IP. R =rétrospective P = prospective

Ainsi l'incidence de la MVTE semble être particulièrement élevée chez les patients souffrant du VIH-SIDA, infection dont la prévalence est importante en Afrique. Pourtant les études africaines consacrées à cette association sont rares [7,39]. Zabsonre et al ont étudié de manière rétrospective 60 patients présentant une MTEV à *Burkina Faso*. La sérologie VIH a été réalisée chez 30 patients, et était positives chez 12 cas d'entre eux, ce qui représente une séroprévalence de 40% au cours de la MTEV [39]. En contrepartie, ces résultats restent discutables vu les limites de ce travail, notamment :

- ✓ La faiblesse de l'effectif, et surtout des cas testés pour le VIH.
- ✓ Les critères d'inclusion, qui se sont basés juste sur les données de la clinique, de l'ECG, et de l'échocardiographie Doppler, sans utiliser le scanner spiralé ou d'angiographie pulmonaire dans le diagnostic positif de l'embolie pulmonaire [39].

3 - VIH et état pro-thrombotique :

Le mécanisme physiopathologique de la formation de thrombus chez les patients VIH positifs n'est pas complètement élucidé. Par contre, des anomalies compatibles avec un état d'hypercoagulabilité ont été détectées chez ces patients, notamment les déficits en protéine S et C, en antithrombine, en cofacteur II de l'héparine, la présence d'anticorps antiphospholipides et d'anticoagulants lupiques, ainsi que l'augmentation du taux de facteur Von Willebrand. La coexistence d'autres facteurs, tels que les tumeurs malignes, l'augmentation de marqueurs inflammatoires tels que la CRP, l'IL6, ou l'utilisation de médicaments antirétroviraux comme les inhibiteurs de protéase, peut aussi prédisposer les patients infectés par le VIH à la thrombose. En outre, ces anomalies semblent être corrélées avec le degré d'immunosuppression indiqué par le taux des lymphocytes CD4.

3-1. les troubles d'hémostase :

a. Déficit en protéine C et S :

Protéine S (PS) :

La protéine S est vitamine K dépendante, synthétisée par les hépatocytes, les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Environ 40 % de la protéine S totale circule dans le sang sous forme libre, active, alors que le reste est lié à la protéine vectrice de la fraction C4b du complément (C4bBP), c'est la forme inactive. Le taux normal de la protéine S libre varie entre 70 et 120%, et le taux de la protéine S totale entre 80 et 120% [40].

Le déficit en PS est de 0,03 à 0,13% dans la population générale. Il est impliqué dans 3 à 6 % des thromboses inexpliquées de l'adulte jeune [40]. Il multiplie le risque de thrombose veineuse par un facteur de 35. A noter également que 50% des patients ayant ce déficit développe une TVP récidivante avant l'âge de 45 ans [40].

Il existe 3 types de déficits : le types I (quantitatif) et II (qualitatif), et le type III qui correspondant à une diminution des taux de protéine S libre avec taux normaux de protéine S totale. Ce dernier type se caractérise par une affinité augmentée de la C4bPB pour la PS, donc une fixation de deux molécules de protéine S par molécule de C4BP [42, 43].

Il est actuellement admis que le déficit en PS est un facteur important de thrombophilie en cas d'infection par le VIH [44, 45]. En effet, c'est l'anomalie d'hémostase la plus fréquemment retrouvée chez ces patients, sa prévalence est située entre 27 et 78% [46, 47], et se traduit par une maladie thromboembolique dans 12% des cas [29].

Le déficit en PS touche également les enfants séropositifs, comme l'ont démontré Pontrelli et al avec une prévalence de 51% dans une série de 88 enfants et adolescents [48].

Tableau 6: Fréquence du déficit en protéine S au cours de l'infection par le VIH

Auteurs	Effectif	↓Ps Ag total	↓PS Ag libre PEG	↓PS Ag libre MC	Activité anticoagulante
Lafeuillade [46, 49]	71		31,0%		
	125		27,2%		25,6% ¹
Bissuel [50]	63	14, 3%	65,1%		
Schved 1 [51]	120	5,0%	70,8%		23,3% ¹ 20,8% ²
Stahl [52]	25	32,0%	76,%		32,0% ¹
Toulon97 [47]	64	10,8%	78,1%	34,4%	32,8% ¹ 45,3% ²
Sorice [53]	35		57,1%		65,7% ²
Hassel [24]	70	11%	40%		

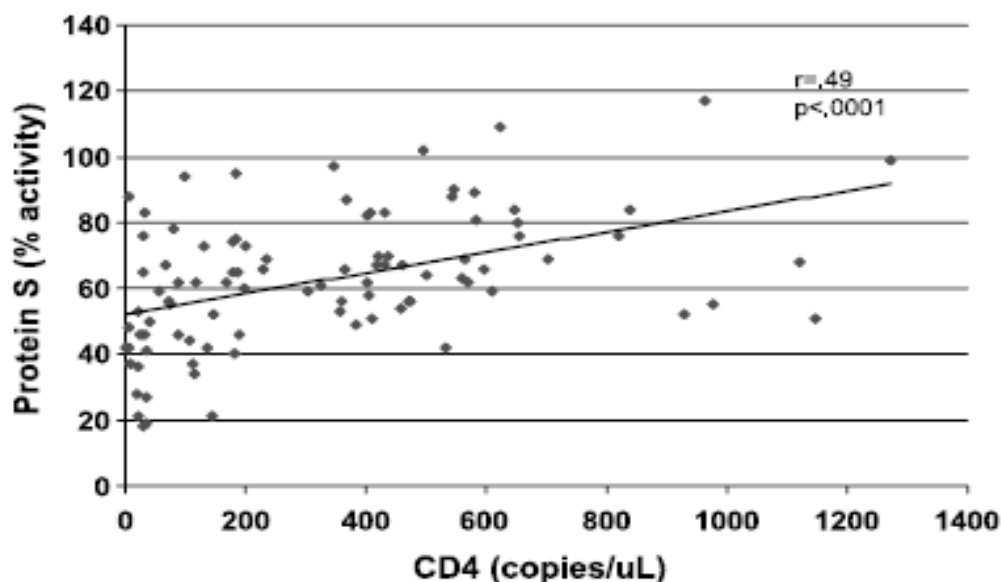
- *PS Ag total* : protéine S totale.
- *PS Ag libre PEG* : forme libre et active mesurée après précipitation par le polyéthylène glycol.
- *PS Ag libre MC* : forme libre et active mesurée directement en utilisant un anticorps monoclonal spécifique.
- -Activité anticoagulante évaluée par : TCA¹ ou TP².

Au cours du VIH, la carence en protéine S est le plus souvent de type III, avec par conséquent une réduction de l'activité de la PS qui semble être corrélée au degré de l'immunodéficience, comme cela a été démontré dans l'étude WIHS en 2006 [29, 54, 45, 56, 57].

Le taux normal de la C4bBP retrouvé chez les patients VIH positifs présentant une carence en protéine S libre suggère un mécanisme acquis différent de celui retrouvé aux cours de l'inflammation [29, 49, 55]. Ce mécanisme peut être multifactoriel, dû :

- Aux anticorps anti-PS surtout retrouvés chez les patients symptomatiques qui ont un taux de protéine S libre inférieur à 50%. [53, 59]
- Aux d'anticorps antiphospholipides [52, 53]
- Au facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α) qui peut diminuer le taux de PS libre en régulant sa synthèse par les cellules endothéliales [60]
- Aux infections opportunistes [55]

Figure 9 : Corrélation entre le taux de la PS et le taux des récepteurs CD4 [54]



Protéine C (PC) :

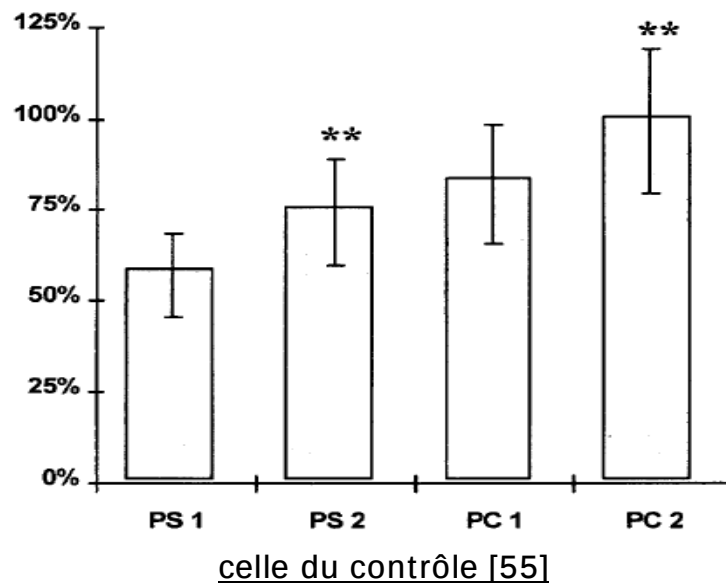
C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie, dépendante de la vitamine K. Son taux fonctionnel varie entre 60 et 140%, alors que celui antigénique est entre 70 et 140% [61].

Le déficit en PC est classé en deux types : type I, quantitatif et type II, qualitatif. Il implique un risque relatif de thrombose de l'ordre de 31 [61].

Chez les patients séropositifs, le déficit en PC touche la forme activée ainsi que le taux total, en corrélation est avec le niveau de l'immunodépression [29, 62]. La relation entre ce déficit et la MTEV n'est pas aussi claire que pour le déficit en protéine S libre [29, 62]. Dans le but d'analyser les taux de protéine C chez les séropositifs, Feffer et al ont rapporté une série de 52 patients, répartis en 3 groupes selon le taux de lymphocytes CD4. Le taux de PC était le plus bas dans le groupe de patients ayant un taux de cellules CD4 $<200/\text{mm}^3$. Inversement, le taux des D-dimères était plus augmenté dans ce sous groupe [63]. On a noté le déficit de la PCA chez 7 patients (13,4%), et celui de la protéine C antigénique chez 17 patients (32,6 %) appartenant tous au groupe A. Selon ces auteurs, le taux de D-dimères manifestement augmenté dans ce dernier groupe, peut expliquer le déficit en protéine C qui serait due à une coagulopathie de consommation de bas grade [63].

Dans le même sens, une étude allemande a objectivé une incidence de 25% en ce déficit chez les patients présentant une infection opportuniste lors de leur 1^{ère} visite, alors qu'elle diminue à 8% lors de la deuxième. Cette étude a conclu que l'amélioration du taux de la protéine C était probablement due au contrôle des infections opportunistes [55].

Figure 10 : Evolution de l'activité de la protéine C et S entre la 1^{ère} visite et



PS 1 : activité de la protéine S lors de la 1^{ère} visite

PC 1 : activité de la protéine C lors de la 1^{ère} visite

PS 2 : activité de la protéine S lors de la 2^{ème} visite

PC 2 : activité de la protéine C lors de la 2^{ème} visite

b. Déficit en antithrombine

Il ne semble pas exister de relation entre l'infection à VIH et le déficit en antithrombine [29]. Pourtant, plusieurs cas de déficit en AT chez les patients VIH, ont été rapportés dans la littérature [26, 29]. Il peut être dû au syndrome néphrotique décrit au cours de l'infection à VIH, avec fuite urinaire d'AT, à une fuite au cours des entéropathies, à un défaut de synthèse en cas de malnutrition ou de maladies hépatiques [29, 58].

c. anticoagulants de type lupique et anticorps antiphospholipide

L'infection à VIH est associée à de nombreuses anomalies du fonctionnement des lymphocytes B à l'origine de la production de plusieurs auto-anticorps, dont les plus fréquents sont ceux dirigés contre la cardiolipine (aCL) et les anticoagulants de type lupique [64].

La fréquence de ces anticorps diffère selon les études. Hassel et al ont noté la présence d'aCL dans 86% des 74 patients étudiés [24]. De même, Constans et al ont détecté des aPL de type IgG dans 41% d'un échantillon de 58 patients VIH positif, répartis en 4 groupes selon leurs taux de lymphocytes CD4. Les anticorps de type IgM étaient relativement rares, présents juste dans 7% des cas, ainsi que les anti- β_2 GPI qui n'étaient positifs que dans 3.4% sans différence significative avec les témoins (tableau 7) [65].

Tableau 7 : fréquence des anticorps aPL chez les patients infectés par le VIH selon
Constans et al [65]

Group CD4 cells mm ⁻³	I >400	II 200-400	III 50-200	IV < 50	Controls
<i>n</i>	15	13	13	15	35
APA IgM	6 (2-38)*	4 (2-6)	5 (3-16)****	3 (2-16)	3.8 (2.3-6.4)
APA IgG	7 (2-35)*	8 (2-66)**	32 (2-100)****	21 (4-100)****	4.5 (1.8-22)
<i>n</i> > 15 U GPL	3*	3*	9§	9§	4
<i>n</i> > 15 U MPL	1	0	2*	1	0
anti β_2 GPI+ (<i>n</i>)	0	0	0	2	0
β_2 -GPI	84 (39-115)	82 (52-140)	84 (54-112)	69 (44-107)	

* P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001, **** P < 0,0001 (en comparaison avec les sujets témoins)

La prévalence des aCL et d'anti- β 2 GPI ont été notés respectivement dans 7 à 44,4% et dans 5 à 33,3% dans les autres études [66 - 69].

Par ailleurs, la fréquence des anticoagulants de type lupique (ACL) variait dans la littérature de 0% à 72%. De Larranaga et al ont comparé 61 séropositifs avec 100 patients séronégatifs, parmi lesquels 55 avaient une syphilis et 45 présentaient un syndrome des antiphospholipides. Les patients séropositifs présentaient des ACL dans 72% des cas, sans différence significative avec le groupe qui présentait le syndrome des aPL [70].

La traduction clinique de cette élévation reste controversée selon les études [30, 60, 71, 72]. Certaines auteurs l'ont associée à un risque thrombotique de type AVC ischémique, nécrose cutanée ou thrombose testiculaire, tandis que pour d'autres, les anticorps aPL ne s'accompagnaient pas d'un risque thrombotique plus élevé chez les séropositifs [24,73, 74, 75, 76]. A noter que le risque relatif de thrombose et de récurrence thromboembolique est respectivement de l'ordre de 10 et 3 dans la population générale en cas de présence d'anticorps aPL [77].

Plusieurs théories ont été suggérées afin d'expliquer le mécanisme physiopathologique de cette anomalie chez les patients VIH. Certains auteurs pensent que la production des anticorps aPL est due à une hypergammaglobulinémie de type polyclonale, secondaire à un déséquilibre immunologique causé par la lyse des cellules CD4, qui ont un rôle régulateur pour les lymphocytes B. Pour d'autres les aPL font partie des auto-anticorps naturels chargés d'éliminer les cellules endommagées et les débris cellulaires causés par le VIH [57, 78, 79].

d. La carence en deuxième cofacteur de l'héparine :

Une fréquence accrue de déficits quantitatifs en deuxième cofacteur de l'héparine, un inhibiteur spécifique de la thrombine, a été rapportée chez les sujets VIH-positifs, avec une prévalence de 38.5% par rapport à 2.1% dans la population générale [47, 57, 80]. Ce déficit est corrélé significativement avec un taux bas de lymphocytes CD4, mais son impact thrombotique est non évalué chez les sujets VIH [29, 80].

e. Les anomalies du système fibrinolytique :

L'infection à VIH paraît être associée à une activation chronique du système fibrinolytique [45]. En effet, des taux élevés de marqueurs d'activation de la fibrinolyse (complexes plasmine-antiplasmine, D-dimères et produits de dégradation du fibrinogène) sont rapportés chez les sujets indépendamment du degré d'immunodépression [81].

f. L'inflammation au cours du VIH

Il existe une relation bien connue entre les états inflammatoires et le développement de l'athérosclérose ainsi que l'activation du système hémostatique [82, 83]. Les cytokines, telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF α), l'interleukine 1, et l'interleukine 6, activent la voie de la coagulation et peuvent également abaisser l'expression de nombreuses protéines nécessaires à la fibrinolyse. L'inflammation peut aussi entraîner une diminution de la protéine S fonctionnelle par l'augmentation du taux de la C4bBP, et donc la transformation de la forme libre de la PS à la forme liée [54]. Il a été démontré que les patients infectés par le VIH présentent un niveau d'IL-6 augmenté par rapport aux sujets séronégatifs [51], et que le niveau d'IL-6 est corrélé avec le niveau de la charge virale chez les patients au stade avancé de l'infection [52, 84]. Cela a aussi été

observé pour la protéine C-réactive (CRP) qui augmente chez les patients atteints du VIH [51, 85, 86].

Ces résultats ont été confirmés par l'étude SMART en 2003, qui a concerné 5 742 patients séropositifs de 33 pays différents. Les patients inclus dans cet essai devaient avoir un taux de cellules CD4 > 350 cellules/mm³ et être prêts à débuter, modifier ou arrêter le traitement antirétroviral selon les directives de l'étude. Les marqueurs testés étaient la CRP, l'IL-6, la protéine amyloïde A et P, les D-dimères et le fragment 1+2 de la prothrombine. Cette étude avait deux objectifs : évaluer un éventuel lien entre l'inflammation et le taux de la mortalité chez les séropositifs, et de comparer les conséquences cliniques à long terme des deux stratégies d'utilisation des antirétroviraux (ARV). La 1^{ère} stratégie est celle de « l'épargne thérapeutique (ET) » qui retarde ou utilise de façon épisodique le traitement antirétroviral pour une période minimale afin de maintenir le taux des lymphocytes CD4 supérieur ou égal à 250/mm³. Les patients randomisés dans cette stratégie arrêtent leur traitement ARV quand leurs CD4 remontent au-dessus de 350/mm³. S'ils chutent en dessous de 250 cellules/mm³, le traitement est repris. La 2^{ème} stratégie est celle de « la suppression virale (SV) » par une prise régulière des ARV. Cette stratégie vise à supprimer la charge virale autant que possible indépendamment du taux des lymphocytes CD4. Le but de cette stratégie est de maintenir un ARN viral plasmatique inférieur à 5 000 copies/ml. Lorsque celui-ci devient supérieur à ce seuil, le traitement est modifié afin de garder la charge virale au seuil le plus bas possible.

Pour le 1^{er} objectif, les marqueurs ont été déterminés à l'entrée de l'étude et avant la survenue d'un décès (dernier niveau) pour 85 décès et 170 cas de contrôles appariés selon le pays, l'âge, le sexe et date de la randomisation. Pour le 2^{ème} objectif, les marqueurs ont été évalués pour 249 « ET » et

250 participants « SV » au début de l'étude et à 1 mois après la randomisation. Les auteurs ont noté une élévation des niveaux de CRP, d'IL-6 et de D-dimères initiaux qui est significativement associée à un risque accru de mortalité de toutes causes confondues, notamment les étiologies cardiovasculaires. La 2^{ème} évaluation a objectivé une augmentation des taux de l'IL-6 et des D-dimères de 30% et 16% respectivement dans le groupe « ET », de façon corrélée au taux de la charge virale, et de 0% et 5% respectivement dans le groupe « SV ». Ces auteurs ont conclu que le taux élevé de l'IL-6 et des D-dimères, est fortement lié au risque de décès, surtout en cas d'interruption du traitement antirétroviral [87].

En outre, selon Funderburg et al dans une étude publiée en 2010, l'état d'hypercoagulabilité chez les séropositifs peut être lié à l'activation des monocytes exprimant le facteur tissulaire qui est en rapport avec l'augmentation des taux des D-dimères chez les séropositifs par rapport aux sujets de contrôle (fig 11) [88].

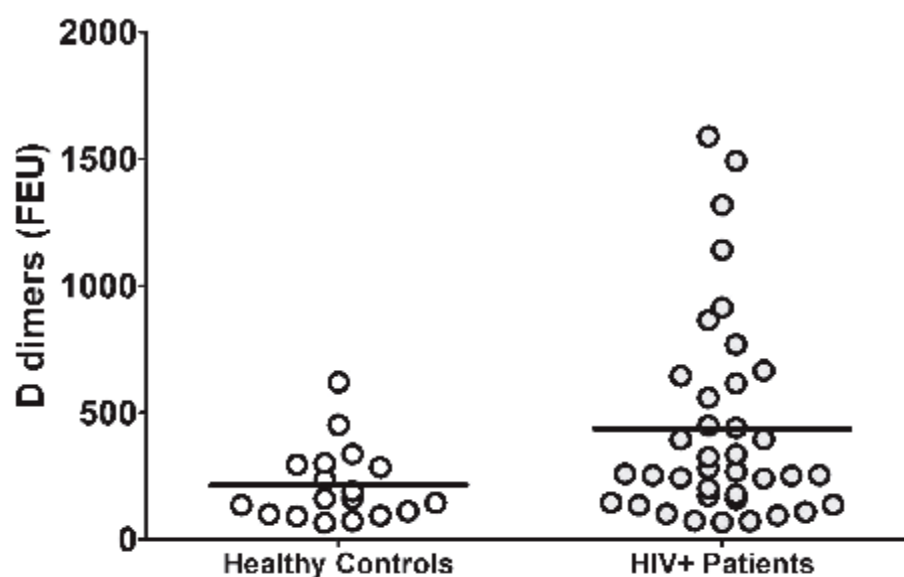


Figure 11: Taux de D -dimère chez les patients infectés par les VIH par rapports
une population saine [88]

L'activation des monocytes peut être induite par certaines protéines microbiennes d'origine intestinale, comme les lipopolysaccharides et la flagelline [88,89]. Ainsi les facteurs d'activation immunitaires tels que le VIH et la translocation microbienne, peuvent activer la cascade de la coagulation et contribuer à la formation de thrombose [89].

g. L'hyperhomocystéinémie :

Elle est considérée comme un marqueur de risque vasculaire artériel et veineux indépendant [90, 91]. La classification de Kang définit trois niveaux d'hyperhomocystéinémie : modérée (15 à 30 $\mu\text{mol/l}$), de grade intermédiaire (30 à 100 $\mu\text{mol/l}$) et sévère ($> 100 \mu\text{mol/l}$) [92]. Elle peut être due à un polymorphisme génétique et/ou secondaire à une carence vitaminique en folates, vit B6, vit B12, à la prise d'antagonistes de folates (comme le méthotrexate, la phénytoïne) ou de la vitamine B6 (comme les estrogènes, le tabac, la théophylline), ou être secondaire à une insuffisance rénale ou une hypothyroïdie [92].

Cette anomalie a été rapportée chez les patients infectés par le VIH dans certaines études. Guaraldi et al sur 567 patients séropositifs, ont trouvé une élévation d'homocystéinémie dans 28.3% des cas, sans relation significative avec le stade de l'infection, ni avec la charge virale, ni le traitement ARV ou le taux des cellules CD4. Par contre un lien significatif avec le risque cardiovasculaire était noté [93].

Cependant, Bernasconi et al dans une cohorte suisse de 73 patients VIH positifs sous HTAAR, ont trouvé une hyperhomocystéinémie dans 8,7% des cas, par rapport à 7,6 % chez les témoins sains [94]. Müller et al dans une étude réalisée avant l'ère de la trithérapie (1996), n'ont noté aucun cas d'hyperhomocystéinémie chez 21 séropositifs étudiés [95].

Enfin, malgré le fait que ces études soient difficilement comparables vu la différence de la taille des échantillons, l'incrimination de la thérapie antirétrovirale dans l'hyperhomocystéinémie devrait être discutée.

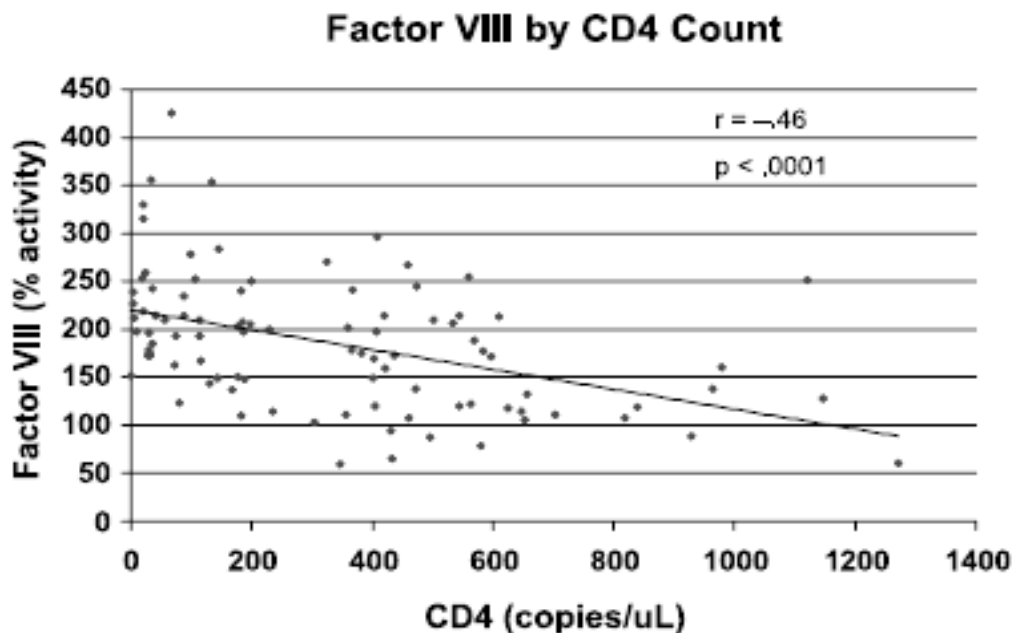
h. Le Facteur Willebrand

Ce facteur est synthétisé par les cellules endothéliales et par les cellules de la lignée mégacaryocytaire [19]. Son taux plasmatique est fréquemment élevé chez les sujets infectés par le VIH [63, 96]. Cette augmentation dont le mécanisme n'est pas bien connu paraît être corrélée au stade d'évolution de la maladie [97]. Elle peut être multifactorielle, expliquée en partie par le rôle du facteur Willebrand dans la réaction inflammatoire [98]. Elle peut également être le reflet d'une stimulation de l'endothélium vasculaire. Enfin, l'implication de l'origine plaquettaire ne peut être exclue [45, 98].

i. La concentration du facteur VIII

L'augmentation des concentrations plasmatiques de facteur VIII majore le risque de survenue d'évènements thromboemboliques. En effet, le risque relatif pour une concentration de facteur VIII supérieure à 150 % de la normale est de l'ordre de 6 [99]. Son élévation au cours de l'infection à VIH a été rapportée par plusieurs auteurs dont Lijfering et al qui ont objectivé, à travers une série de 109 VIH positifs, une augmentation de la concentration du facteur VIII chez 41% des patients, avec une corrélation significative à la baisse taux des cellules CD4 [100]. Dans le même sens, Levine et al ont également constaté que l'activité du facteur VIII augmentait avec l'aggravation de l'immunodépression (fig 12) [54].

Figure 12 : évolution du facteur VIII en fonction du taux des CD4 [54]



3-2. Les lésions endothéliales :

Certains auteurs ont proposé des théories reliant les événements thrombotiques chez les patients infectés par le VIH à la lésion des cellules endothéliales, qui sont à l'état normal thrombo-résistantes par la synthèse de substances anti-thrombotiques (prostacycline; thrombomoduline; activateur tissulaire du plasminogène (tPA); glycosaminoglycanes) [101-104].

Cette hypothèse est appuyée par quelques indices, tels que l'augmentation des niveaux de facteur von Willebrand et de protéine S totale, détectée chez les patients infectés par le VIH [47, 97]. Ces deux protéines sont des produits des cellules endothéliales dont la libération augmente lorsque ces cellules sont endommagées [26].

Solages et al ont analysé le dysfonctionnement endothélial chez 75 patients infectés par le VIH, comparés à 223 témoins séronégatifs en utilisant la Flow Mediated Dilation FMD [105]. Les résultats de cette étude ont incriminé le VIH

comme facteur de risque de la lésion endothéliale, surtout chez les utilisateurs de drogues injectables. Les patients infectés par le VIH avaient une FMD plus réduite par rapport aux témoins ($7,3 \pm 4,4\%$ vs $11,1 \pm 6,4\%$, $p < 0,0001$). Après ajustement pour le tabagisme, le sexe et l'IMC, la différence reste statistiquement significative entre les deux groupes ($p < 0,0001$). Une analyse transversale des patients infectés par le VIH, a trouvé une association significative entre la FMD et l'utilisation de drogues intraveineuses, les boissons alcooliques, la charge virale et la diminution du niveau d'HDL cholestérol [105].

De manière similaire, Blum et al ont évalué le diamètre de l'artère brachiale chez 24 sujets séropositifs et ont constaté également que la fonction endothéliale était inversement corrélée à la charge virale [106].

Certains auteurs ont mis en évidence l'effet direct du VIH sur la cellule endothéliale [107, 108]. En 2009, Francisci et al ont comparé 56 séropositifs sous traitement antirétroviral (28 sous inhibiteurs de protéase et 28 sous INNTI), avec 28 témoins sains appariés selon l'âge et le sexe, ainsi qu'avec 10 patients VIH naïfs. Les marqueurs d'activation endothéliale tels la SP-SEL, la sVCAM-1, la MCP-1, et le VWF ont été recherché régulièrement avant et à 3, 6, 12 et 24 mois après le début du traitement antirétroviral (sauf pour le groupe VIH naïfs testés au moment du diagnostic et à 12 mois après) [107]. Au début de l'étude, ces marqueurs étaient significativement plus élevés chez les patients séropositifs que chez les témoins sains.

Durant le suivi, tous ces marqueurs (sauf la P-SEL) ont diminué progressivement, sans différences significatives entre les patients sous IP et ceux sous INNTI. Par contre, chez les patients VIH naïfs, les marqueurs plasmatiques de la dysfonction endothéliale n'étaient pas modifiés durant le suivi [107].

Ces auteurs ont conclu que l'infection à VIH cause une altération de la fonction endothéliale, qui peut être corrigée par le traitement antirétroviral.

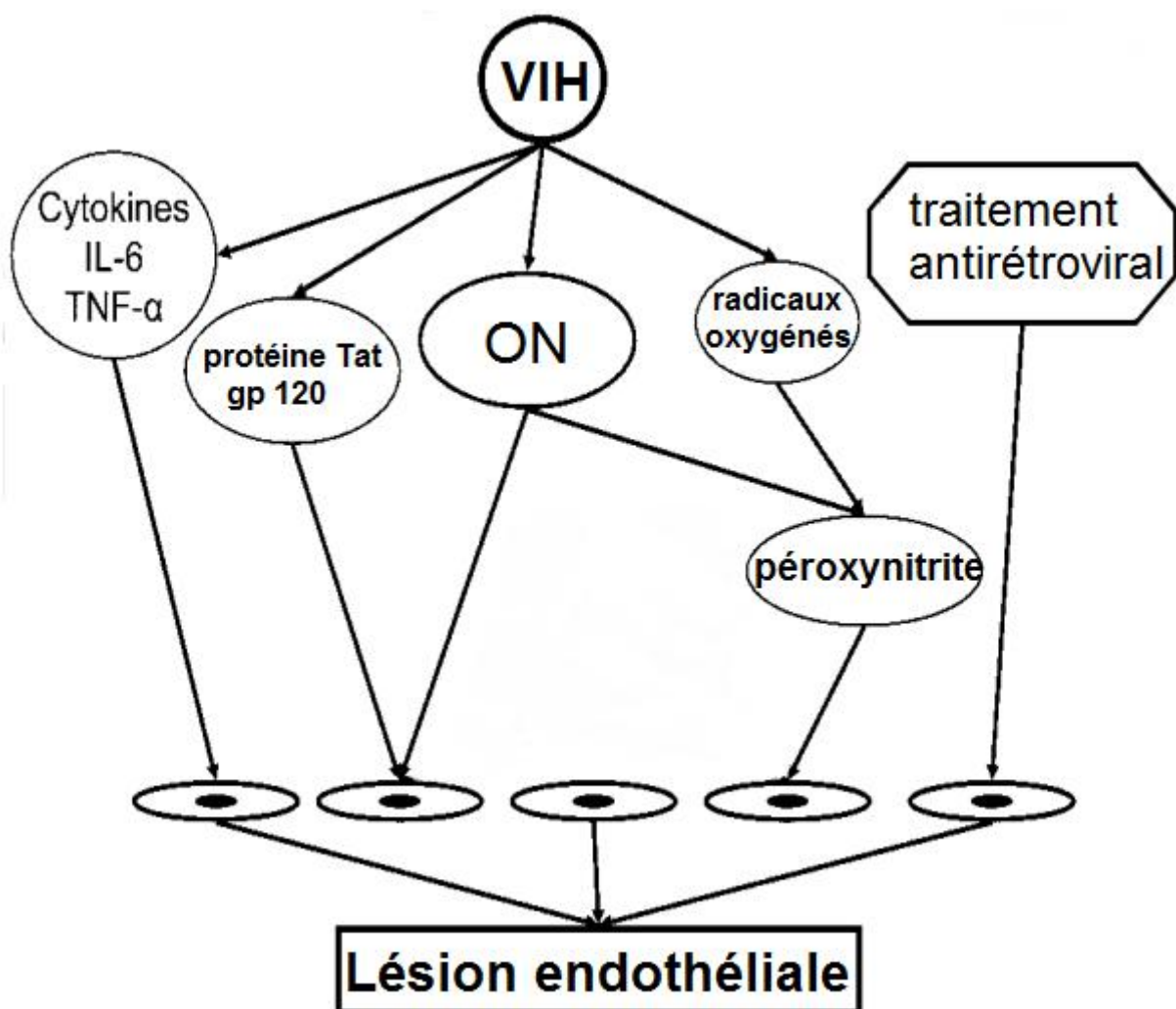
Le VIH peut causer un dysfonctionnement endothélial par le biais de plusieurs mécanismes. La protéine Tat, petit polypeptide cationique libérée par les cellules infectées, interagit avec au moins 3 différents types de récepteurs présents à la surface de cellules endothéliales (les intégrines $\alpha 5 \beta 3$, $\alpha 5 \beta 1$ et les récepteurs vasculaires du facteur de croissance endothélial (VEGFR-2)) [109-112]. L'activation résultante de plusieurs voies de transduction du signal, déclenche l'expression des molécules d'adhésion (VCAM-1 ; ELAM-1; ICAM-1), de facteur de croissance d'endothélium vasculaire et de facteur d'activation plaquettaire [113-115]. Ceci se traduit par : la dilatation du système canaliculaire ouvert (OCS) ; la dégranulation et l'irrégularité de la surface des plaquettes, avec émission de pseudopodes, ce qui permet aux plaquettes de jouer même un rôle immunitaire contre de VIH [116, 117].

En parallèle, la Tat active la *p21-activated kinase-1 (PAK-1)* qui active à son tour la NADPH oxydase, ce qui provoque un état de stress oxydatif endothélial, surtout si diminution des capacités anti-oxydantes [114, 118].

Aussi la protéine gp120 pourrait activer l'expression du facteur tissulaire et du facteur de croissance endothéliale au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui peut engendrer un effet prothrombotique potentiels [119, 120, 121].

Par ailleurs la destruction des lymphocytes CD4 provoquée par le VIH augmente la quantité de microparticules, induisant ainsi une réduction de l'oxyde nitrique (ON) et de la prostacycline vasodilatatrice [119, 120, 122].

Figure 13 : Mécanismes de la lésion endothéliale au cours de l'infection à VIH [120]



4 - Facteurs de risque thrombotiques chez les patients infectés par le VIH

4-1. L'âge

L'âge avancé est un facteur de risque reconnu de la thrombose dans la population générale. En effet, l'incidence des thromboses veineuses augmente avec l'âge de façon exponentielle [123, 124]. En revanche, de nombreuses études ont indiqué que les patients séropositifs avaient un âge médian de 40 ans au moment de la maladie thromboembolique, donc moins 20 ans par rapport à l'âge médian des patients non infectés par le VIH [26, 29, 38]. En outre, les patients VIH de moins de 50 ans ont une incidence significativement plus élevée de maladie thromboembolique, par rapport- aux témoins du même âge [49].

Dans le cadre de l'hypothèse du "vieillissement prématuré", les patients infectés par le VIH sont plus âgés par rapport à leur âge chronologique, et les anomalies du système immunitaire observées dans le vieillissement sont semblables à celles rencontrées au cours de l'infection chronique à VIH. Ce phénomène est dû à l'état d'immunodéficience profonde ($CD4 < 200$ cellules), et à l'activation inflammatoire chronique [125].

4-2. Le sexe

L'incidence de la MTEV dans la population générale ne semble pas être influencée significativement par le sexe [126]. Pour les patients infectés par le VIH, on note une légère augmentation de l'incidence de la thrombose chez les hommes. En 2006, Lijfering et al ont noté un risque deux fois plus élevé de thrombose veineuse chez les hommes par rapport aux femmes, mais sans atteindre la significativité (incidence annuelle de 0,72% vs 0,36%) [127]. Sullivan et al ont également objectivé une élévation non significative de l'incidence de la thrombose dans le sexe masculin par rapport au sexe féminin (OR 1 vs 0,8) [28].

4-3. Les tumeurs malignes

Le risque de thrombose veineuse chez les patients atteints de cancer est 7 fois plus élevé que chez les sujets sains [128]. Cependant, il varie considérablement selon le type, l'étendue et le traitement du cancer [128]. Les mécanismes responsables d'événements thrombotiques en cas de pathologie néoplasique sont nombreux. Il peut ainsi s'agir de thrombophilie, par sécrétion de substances pro-coagulantes, ou bien de phénomènes mécaniques, comme la compression d'une veine par la tumeur [128].

Les patients séropositifs sont plus exposés au risque de cancer [129]. Le sarcome de Kaposi (SK) est le cancer le plus retrouvé chez ces patients, avec un risque 3640 fois supérieur par rapport à la population générale [129]. Le lymphome non hodgkinien (LNH) est retrouvé 77 fois plus dans cette population [129]. De même pour le cancer du col utérin qui est 6 fois plus fréquent en cas de VIH [129]. Certaines études ont montré que l'incidence des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints du VIH ayant un SK variait entre 9,3% et 33% [34, 130, 131].

4-4. Les drogues injectables :

L'usage de drogues par voie intraveineuse a été identifié comme une cause importante de thrombose chez les jeunes adultes (≤ 40 ans). L'étude Rasmussen a révélé que le risque de TV était 15 fois plus élevé chez les UDI infectés par le VIH [31].

4-5. Les étiologies obstétricales :

La grossesse multiplie le risque d'évènement thromboembolique par un facteur de 5 à 10. En post-partum, ce risque devient 20 fois plus élevé par rapport à la population générale [132].

Dans le but d'évaluer l'impact du facteur obstétrical chez la population séropositive, Jansen et al ont suivi une cohorte de 41 femmes enceintes infectées par le VIH, dont trois (7,3%) ont présenté une complication thromboembolique durant les 3 mois du post-partum [133]. Dans cette étude, l'incidence annuelle de thrombose veineuse était de 313 pour 1000 personnes-années. Ce risque est 120 fois supérieur à celui des patients VIH, et 157 fois supérieur par rapport aux femmes enceintes séronégatives [133]. D'autres études cliniques seront nécessaires pour évaluer le risque et les modalités de gestion de la thrombose chez les femmes séropositives enceintes ou en post-partum.

4-6. Le taux des lymphocytes CD4 et la charge virale :

La sévérité de l'infection à VIH semble être de grande importance dans la survenue de manifestations thromboemboliques. Plusieurs auteurs ont confirmé qu'il ya une incidence plus élevée (jusqu'à 30 fois plus) de thrombose chez les patients ayant un taux de CD4 bas (< 200 cellules/ mm^3). En effet, Sullivan et al ont signalé que l'incidence de la maladie thromboembolique était inférieure chez les patients séropositifs (1.3/1000 PA) par rapport à ceux qui sont au stade SIDA clinique (6.2/1000 PA) [28].

Ces résultats ont été confirmés par Saif et al en 2001 dans une étude incluant 131 patients séropositifs. Ils ont trouvé que l'incidence d'événements thromboemboliques était à 24% chez 37 patients ayant un taux de cellules CD4 inférieur à 200/mm³, par rapport à 1,1% chez 94 patients ayant un taux de cellules CD4 plus élevé, donc un OR estimé à 29.89 [26].

Tableau 8 : Fréquence de la MTEV en fonction du taux des CD4 selon Saif et al [26]

<i>Taux de cellules CD4 (Cellules/mm³)</i>	<i>Nombre de patients séropositifs étudiés</i>	<i>Nombre de patients séropositifs avec une MTEV</i>
<200	37	9
200-400	64	1
>400	30	0

La corrélation entre les taux de CD4 et le risque de développement des thromboses peut être liée à l'état d'hypercoagulabilité, qui s'aggrave avec la progression de la maladie comme décrit précédemment [26, 63]. Feffer et al dans une analyse de 52 patients séropositifs, ont trouvé que le niveau de l'immunodéficience est significativement corrélé avec le taux des D-dimères ainsi qu'avec la perturbation des médiateurs de la coagulation, comme la protéine C fonctionnelle et antigénique, la protéine S libre et totale et le facteur de vWD [63]. (annexe 2)

Ces accidents thrombotiques sont retrouvés même chez des patients ayant un taux de cellules CD4 supérieur à 400/mm³ dans quelques études [38, 134], ce qui suggère que le surrisque de thrombose n'est pas totalement réservé aux patients en phase avancée de la maladie.

La charge virale, qui représente le niveau de l'ARN viral dans le sang est un autre indicateur de l'élévation de la morbidité associée à l'infection par le VIH [62]. Une étude menée par Crum-Cianflone et al en 2008, incluant 465 séropositifs a mis en évidence une relation significative entre l'augmentation de la charge virale et la complication thromboembolique [38]. La médiane de la charge virale chez les patients avec thrombose était de 3,64 log₁₀ copies/ml, par rapport à 1,7 log₁₀ copies/ml chez les patients sans thrombose (p=0,003). Mais probablement, ce n'était pas le seul facteur de risque, puisque 41% des patients ayant une thrombose avait une charge virale indétectable [38].

On conclut ainsi que la diminution des lymphocytes T CD4 et l'augmentation de la charge virale sont prédictives de la progression de l'infection et de ses complications, notamment thromboemboliques, surtout en l'absence de traitement antirétroviral.

4-7. Les infections opportunistes

En dépit de l'efficacité de la multithérapie antirétrovirale, les personnes séropositives peuvent développer des infections opportunistes en fonction de leur état immunologique. Ces infections opportunistes semblent être un facteur de risque supplémentaire de thrombose [29,63].

La MTEV est plus fréquemment rapportés au cours des infections à cytomégalovirus (CMV), des pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci carinii* (PCP) et à *Mycobacterium avium* [63]

Ø Le cytomégalovirus (CMV) :

Le CMV est considéré comme un facteur de risque thrombotique chez les sujets immunocompétents, en entraînant un état d'hypercoagulabilité [135, 136].

L'infection à CMV chez les VIH positifs se produit généralement avec un taux de récepteurs CD4 inférieur à 50/mm³ [137]. Elle entraîne classiquement une colite et une rétinite à CMV [138]. Son incidence a diminué considérablement (moins de 6 cas/100 années- personnes) à l'ère de l'HAART [138]. La fréquence de la MTEV chez les patients VIH ayant une infection à cytomégalovirus est d'environ 9,8% [29, 30].

Ø Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP):

Malgré la multithérapie antirétrovirale, la PCP reste une infection opportuniste fréquente chez les patients VIH [139]. C'est une pathologie grevée d'une morbidité et d'une mortalité élevées [137].

La symptomatologie clinique de la pneumocystose est d'installation généralement progressive mais parfois très brutale, associant une altération de l'état général avec fièvre, asthénie, douleur thoracique, dyspnée et toux productive. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des kystes ou des trophozoïtes de *P.jirovecii* dans le liquide de lavage broncho alvéolaire après coloration de Gomori grocott. La radiologie pulmonaire révèle typiquement des opacités interstitielles ou alvéolointerstitielles diffuses, bilatérales à prédominance périhilaire, sans épanchement, ni adénopathie [137].

De nombreux auteurs ont rapporté la présence de cette infection lors des accidents thromboemboliques chez les patients infectés par le VIH [36, 37, 138]. Par ailleurs, il a été noté que chez les patients ayant une infection à PCP, un taux élevé d'anticorps aPL est retrouvés dans 96% des cas, ce qui peut majorer le risque thromboembolique [26,138]. Le risque chez ces patients est de ne pas diagnostiquer une embolie pulmonaire, en raison des signes cliniques qui sont similaires entres

ces deux pathologies, d'où l'intérêt l'angioscanner thoracique au moindre doute [29].

Ø Mycobacterium tuberculosis et Mycobacterium avium :

Les infections à ces germes chez les patients positifs à VIH surviennent quand le taux des CD4 est au-dessous de 100/ mm³ [140].

Le *Mycobacterium avium*-intracellulaire et le *Mycobacterium tuberculosis* peuvent induire la production d'anticorps aPL et donc un état d'hypercoagulabilité. Le *Mycobacterium tuberculosis* est capable d'activer les macrophages directement entraînant ainsi une production des cytokines, en particulier le TNF- α , l'Il-1 et Il-6. Le TNF- α et l'Il-1 bloquent la protéine C et peuvent provoquer la production de facteur tissulaire au niveau de l'endothélium et des monocytes. L'Il-6 peut stimuler la formation de nouvelles plaquettes qui ont plus de sensibilité à la thrombine [29]. La prévalence de la MTEV chez les patients tuberculeux non VIH est de 0,6 à 3%. Par contre, sa prévalence en cas de co-infection VIH- mycobactériose n'est pas connue à ce jour [141].

4-8. La néphropathie associée au VIH (HIVAN):

L'atteinte rénale est fréquente au cours de l'infection par le (VIH). Cette néphropathie prend le nom de HIVAN (HIV-Associated Nephropathy). Elle peut prendre de nombreuses formes cliniques et anatomopathologiques. Dans une étude comparant 885 femmes infectées par le VIH à 445 femmes non infectées, Gardner et al trouvent une prévalence de l'ordre de 20 % de l'insuffisance rénale et/ou de la protéinurie chez les femmes infectées par le VIH [142]. L'insuffisance rénale chez les malades au stade SIDA peut être la conséquence de l'administration de traitements néphrotoxiques comme l'indinavir ou le ténofovir, à cause de la nécrose tubulaire aiguë après une déshydratation extracellulaire, ou lors du syndrome néphrotique lié

au VIH, qui engendrent un déséquilibre hémostatique pouvant accentuer le risque thromboembolique chez ces patients [143, 144].

L'association d'un traitement antirétroviral actif et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, représente le meilleur traitement de la NVIH quel que soit son degré de l'immunodépression [143].

4-9. Le traitement antirétroviral :

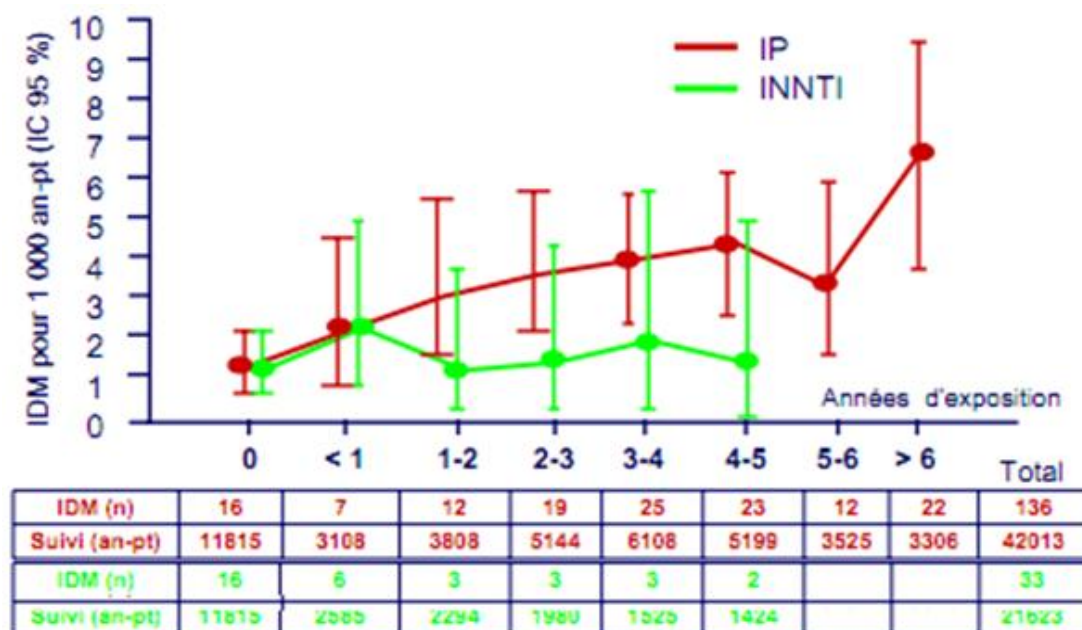
Le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) a permis de changer radicalement l'histoire naturelle de l'infection à VIH, cependant sa toxicité à long terme n'est pas entièrement connue. En effet, ce traitement a été incriminé dans la formation et le développement de plaques d'athérome et donc associé à une augmentation de l'incidence des événements athéro- thrombotiques [145].

En effet, les IP peuvent interférer avec le métabolisme hépatique, en particulier le métabolisme des cytochromes P450, perturber la régulation des protéines thrombotiques, inhiber l'effet des anticoagulants ou générer une dysfonction endothéliale [25, 26]. D'autres données existent impliquant la responsabilité des IP dans la redistribution des graisses et à la lipodystrophie [146].

Les données épidémiologiques indiquent une forte association entre l'utilisation des IP et le développement de maladies coronariennes. L'étude de la cohorte prospective -*The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD)* – de 33 347 patients VIH, démontre qu'il existe un risque relatif d'IDM de l'ordre de 26 % pour chaque année d'utilisation d'un IP (fig14) [147].

Figure 14 : Impact des INNTI et des IP sur la survenue d'IDM dans la cohorte

D.A.D



L'augmentation de ce risque est principalement due à une augmentation du taux de TG et de lipoprotéines riches en TG, qui peuvent entraîner une dysfonction endothéliale [148].

Afin de déterminer si les IP ont un effet sur les lipides et les lipoprotéines, indépendamment de toute contribution de l'infection VIH, Purnell et al ont mené une étude prospective à double insu chez 21 volontaires sains et chez qui on a administré le ritonavir vs un placebo. On n'a noté aucune différence significative sur les taux lipidiques initiaux dans les deux groupes. Après deux semaines de traitement, les taux moyens de CT et de TG étaient significativement plus élevés dans le groupe recevant le ritonavir, comparativement aux taux initiaux et au groupe placebo [149]. L'ultracentrifugation en gradient de densité a permis de montrer que le taux élevé de CT était dû à une augmentation du taux des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et des résidus de VLDL, mais pas à celle des LDL. Par conséquent, le principal effet métabolique du traitement par des IP était une

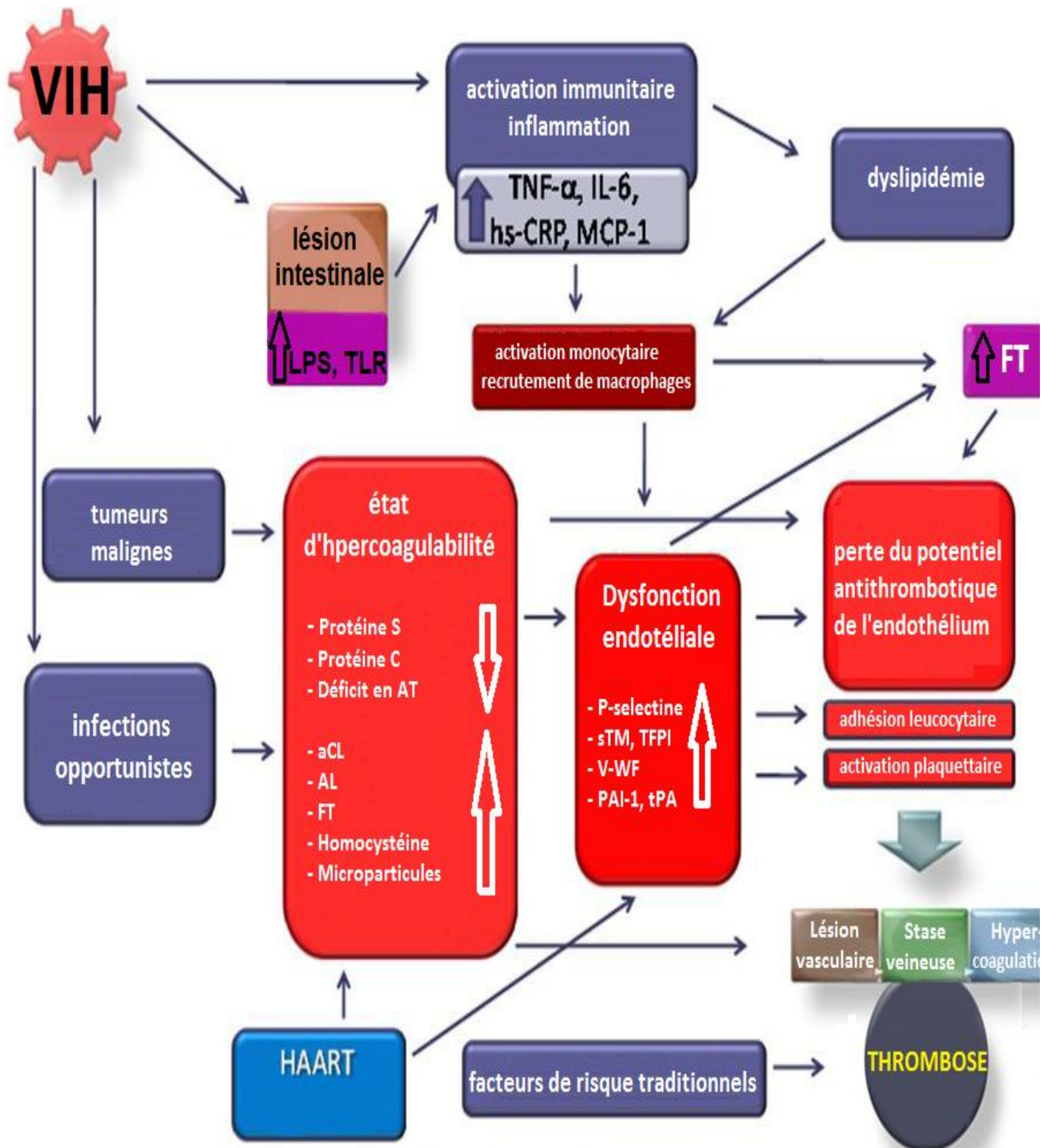
augmentation des TG et des lipoprotéines riches en TG [148]. Les mécanismes possibles de cet effet comprennent une sécrétion accrue de particules de VLDL, une lipolyse réduite des particules par la lipoprotéine lipase, ou une clairance hépatique réduite des résidus de VLDL [149]. Il a été démontré sur des hépatocytes humains en culture que cet effet provenait de l'inhibition du protéasome par les antiprotéases [150].

Les protéasomes sont chargés de dégrader les protéines intracellulaires reconnues comme anormales ou oxydées. Lorsque les lipides sont en quantité insuffisante pour remplir le cœur de la lipoprotéine, elle est dégradée par le protéasome. Les antiprotéases en inhibant la fraction 20S du protéasome, induisent une sécrétion permanente et illimitée de VLDL dans la circulation [151]. En outre, la lipoprotéine lipase mal activée en cas de résistance adipeuse à l'insuline – fréquemment retrouvée au cours du HAART- peut majorer l'hypertriglycémie [152].

Cependant une étude a été menée en 2002 au cours de laquelle l'indinavir a été administré chez des hommes VIH-négatifs en bonne santé pendant 4 semaines. Les mesures Doppler de l'artère brachiale, effectuées avant et après le traitement, ont révélé que le médicament causait une dysfonction endothéliale importante indépendamment de la modification des taux lipidiques [153].

A noter que d'autres antirétroviraux, comme la stavudine, sont aussi pourvoyeurs d'hypertriglycémie, mais de manière modérée par rapport à celle induite par les IP [154].

Figure 15 : Diagramme résumant le mécanisme pathogénique de virus de l'immunodéficience humaine VIH induisant à la formation de thrombus [29]



5 - Présentation clinique :

Le diagnostic d'un accident thrombotique au cours de l'infection à VIH peut être difficile compte tenu de sa présentation clinique imitant certaines infections opportunistes (infection pulmonaire opportuniste/ embolie pulmonaire), ce qui explique que son incidence soit très probablement sous-estimée.

5-1. Thrombose veineuse :

La plupart des cas de MTEV décrits au cours de l'infection par le VIH intéressent les membres inférieurs (veine poplitée et fémorale) et l'artère pulmonaire [27, 38]. La survenue d'embolie pulmonaire est rapportée dans 0,26% chez les patients admis pour VIH dans une étude [27].

En outre, d'autres localisations rares et inhabituelles ont été rapportées, comme l'atteinte cérébrale, abdominale (portale, mésentérique supérieure, splénique) et rétinienne [26, 72, 155, 156].

5-2. Thrombose artérielle :

La thrombose artérielle survient le plus souvent chez des patients classés à un stade CDC avancé de l'infection, mais pas forcément avec une forte charge virale ou un taux de CD4 très bas [157]. Selon la littérature plusieurs sites peuvent être touchés, notamment les artères coronaires, les artères cérébrales et les artères périphériques [158].

- La maladie coronaire :

Selon la littérature, les patients infectés par le VIH atteints de maladie coronarienne sont souvent jeunes et ne présentent pas de facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels [154]. Ainsi, ce phénotype clinique du syndrome

coronarien aigu (SCA) chez les sujets infectés par le VIH n'est pas bien défini. Dans ce sens, Hsue et al ont comparé rétrospectivement les caractéristiques de 68 patients infectés par le VIH avec SCA à celles de 68 témoins séronégatifs ayant un SCA. Les caractéristiques cliniques des patients infectés par le VIH étaient marquées par [159]:

- un âge plus jeune (âge moyen de 50 ans vs 60 ans).
- une prédilection pour le sexe masculin (92 % vs 66 %).
- un tabagisme comme facteur de risque le plus fréquent (par opposition au diabète et à l'hyperlipidémie chez les patients séronégatifs).
- un score TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) moins élevé.
- un taux d'HDL plus bas.
- une atteinte coronarienne moins extensive que chez les témoins à l'angiographie.
- un taux de resténose beaucoup plus élevé après intervention coronarienne percutanée (50 % vs 18 %, $p = 0,078$).

Dans cette étude, l'infection par le VIH était un facteur prédictif indépendant de resténose.

Par ailleurs, selon une étude suisse, les patient VIH peuvent avoir une athérosclérose infraclinique prématurée en l'absence de signes cliniques cardiovasculaires. La présence de plaques athéromateuses dans cette étude est corrélée à l'âge, le sexe masculin, le tabagisme et l'élévation du LDL cholestérol [160].

- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques :

La majorité des accidents vasculaires cérébraux chez les patients VIH sont ischémiques, et dans seulement 1% hémorragique [161, 162]. Cole et al ont montré que le risque relatif d'AVC ischémique chez les patients séropositifs est 13,7 fois supérieur à celui d'une population appariée non infectée [163].

Ces AVC présentent la particularité de survenir chez des sujets jeunes, indemnes de facteurs de risque CV [164, 165]. Leur présentation clinique se caractérise par l'installation brutale d'un déficit neurologique, qui peut être transitoire. Ces AVC peuvent être silencieux avec une discordance entre la clinique et l'imagerie [162, 164]. Ils sont aussi caractérisés par un niveau élevé de récurrence allant de 14 % à 20% par an [162]. Au cours de cette infection, les petites artères pénétrantes sont également touchées, avec donc des AVC lacunaires pouvant évoluer vers la démence [162].

Les étiologies des AVC chez le sujet VIH sont multiples et sont dominées par les artérites à VIH ou à germes opportunistes, par les embolies d'origine cardiaque (principalement par endocardite), ou secondaire à un SAPL (anticoagulant circulant de type lupique) [164].

6 - La prise en charge :

Malgré l'association fréquente entre l'infection à VIH et la thrombose, aucune recommandation internationale de gestion thérapeutique ou préventive concernant ce sujet n'existe à ce jour [29, 59]. Actuellement, la gestion des phénomènes thrombo-emboliques se fait de la même façon que pour les patients séronégatifs avec de bons résultats et une bonne tolérance [38, 59].

6-1. Les moyens thérapeutiques :

6-1-1) Les anticoagulants :

a. Héparine non fractionnée (HNF) : [166 , 167]

Ø L'héparine sodique :

Elle est administrée par voie intra-veineuse sous forme d'un bolus (80 UI/kg), suivi d'une perfusion continue administrée à l'aide d'un pousse-seringue électrique.

Ø L'héparine calcique :

Elle est prescrite par voie sous cutanée initialement à la posologie de 500-600 U/kg/jour. Un bolus initial par voie intraveineuse est recommandé.

b. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : [166, 167]

Leur avantage réside dans la simplification du traitement avec une ou deux injections par jour.

Tableau 9: Posologie des différents HBPM

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Posologie usuelle
Enoxaparine*	Lovenox®	100 UI/ kg/12h
Nadroparine*	Fraxiparine® Fraxodi®	85 UI anti-Xa/kg/12 h 190 UI/ anti-Xa/kg/24 h
Tinzaparine*	Innohep®	175 UI anti-Xa/kg/24h
Bemiparine*	Hibor®	115 UI/kg/24 h

*Produits commercialisés au Maroc

c. Les anti-vitamine k (AVK): [166 -169]

Les produits disponibles :Il existe 2 types d'AVK :

§ les coumariniques (dérivées de la coumarine) : acénocoumarol (Sintrom ®), warfarine (Coumadine ®), et tiocloamarol (Apegmone®).

§ les dérivés de l'indanédione : fluindione (Previscan ®) et phénindione (Pindione®).

Tableau 10 : Demi-vie et nombre de jours où l'action anticoagulante peut persister après l'arrêt du traitement

PRODUIT	½ VIE	Nb. DE jours
SINTROM 4 mg MINISINTROM 1 mg	8 heures	2 à 4 jours
PINDIONE 50 mg	5 à 10 heures	2 à 3 jours
APEGMONE 4mg	24 heures	2 à 4 jours
PREVISCAN 20 mg	31 heures	3 à 4 jours
COUMADINE 2 mg COUMADINE 10 mg	35 à 45 heures	4 jours

Le premier contrôle par INR s'effectue dans les 48 heures après la première prise d'AVK. Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, avec un contrôle ultérieur mensuel.

d. Les nouveaux antithrombotiques : [170-174] :

Ø Les Anti Xa :

v Les anti Xa indirects : Le fondaparinux [Arixtra]

Le fondaparinux, à la dose de 7,5 mg s'est montré aussi efficace et sûr que l'énoxaparine ou l'HNF dans le traitement curatif des TVP et des EP [77, 78]. Il s'administre à dose fixe en fonction du poids par voie sous-cutanée en une seule injection par jour. Il n'y a pas de surveillance plaquettaire ou de l'activité anti-Xa.

v Anti Xa directs :

- Rivaroxaban (Xarelto®)

Il s'administre par voie orale une fois par jour, aucun contrôle de routine n'est nécessaire. Le programme d'études EINSTEIN qui examine en phase III l'efficacité du rivaroxaban, montre que cette molécule peut être un moyen efficace et sûr dans le traitement de la MTEV [79].

- Apixaban (ELIQUIS®)

C'est également un anti-Xa direct réversible, actif par voie orale. Sa biodisponibilité oscille entre 51 et 85 %, et sa demi-vie varie entre 10 et 15 h. Il est actuellement en cours de développement.

Ø Les inhibiteurs directs de la thrombine:

- Hirudines : lépidurine (Refludan®)/ bivalirudine (Angiox®)

La lépidurine s'administre par voie intraveineuse et le contrôle du traitement se fait avec l'aPTT ou le dosage de sa concentration plasmatique. La bivalirudine, autre analogue recombinant de l'hirudine, est utilisée comme anticoagulant lors d'une intervention percutanée sur les coronaires et en cas de TIH.

- Le dabigatran (Pradaxa®) :

Le dabigatran fait l'objet d'un programme d'études étendu. Les études RE-NOVATE, RE-MOBILISE et RE-MODEL ont montré son efficacité en prophylaxie antithrombotique après interventions orthopédiques majeurs. Par ailleurs, les études RE-COVER I et II ont montré que le dabigatran est au moins aussi efficace que la warafarine dans le traitement des thromboses veineuses.

Aucun contrôle de routine n'est nécessaire en raison de sa pharmacocinétique stable et prévisible.

6-1-2) Les antiagrégants plaquettaires [175-177]

Tableau 11 : caractéristiques des antiagrégants plaquettaires

Molécules	Produits	Caractéristiques
L'Acide acétylsalicylique (AAS)	- Aspirine®	C'est l'antithrombotique de choix dans la prévention primaire et secondaire de la thrombose artérielle. L'utilisation de faibles doses (75-320mg/j) permet un effet thérapeutique optimal.
Le dipyridamole	- Cléridium® - Persantine®	Il est actuellement associé à l'aspirine (Asasantine®) : 25 mg d'acide acétylsalicylique + 200 mg de dipyridamol dans la gélule.
Le Flurbipofène	- Cebutid®	C'est un antiinflammatoire possédant une activité antiagrégante réversible en 24h. La posologie est de 100 mg/j.
Les thiénopyridines :	- Plavix® - Ticlid®	L'effet antiagrégant de ces molécules est retardé de 2 à 3 jours. La posologie classique du Ticlid® est de 500mg /j en 2 prises, celle du Plavix® est de 75 mg/j.
Les antagonistes de la GPIIb/IIIa :	- Réopro® - Agrastat® - Intégrilin®	Ils sont efficaces dans les interventions coronariennes percutanées et dans les syndromes coronariens aigus lorsqu'ils sont administrés de manière intraveineuse.

6-1-3) Le traitement thrombolytique : [178, 179]

Ils sont utilisés par voie intra-veineuse ou intra-artérielle dans le traitement :

- des embolies pulmonaires graves (ACTILYSE, STREPTASE, UROKINAS),
- de thrombose de prothèse valvulaire cardiaque (StREptase),
- des occlusions des cathéters veineux centraux occlus. ACTYLYSE et UROKINASE)
- des thromboses artérielles dans le traitement endovasculaire (STREptase),
- de l'AVCI à la phase aigue (3ères heures),
- la phase aigue de l'IDM : moins de 6 heures (METALYSE , STREPTASE) , et moins de 12h (ACTILYSE ,RAPILYSINE).

6-2. Particularités chez les patients séropositifs :

Ces patients doivent bénéficier d'un suivi attentif en raison des interactions possibles avec d'autres médicaments, et de la possibilité d'une thrombopénie intercurrente (suite à l'infection à VIH ou à l'héparinothérapie). La surveillance plaquettaire doit ainsi être très rapprochée [57]. La fréquence des thrombopénies chez les patients séropositifs rend la surveillance difficile même sous HBPM, d'autant plus que le risque de TIH pourrait être plus important chez les séropositifs que chez les autres patients [39]. Wasif et al proposent l'utilisation de l'HBPM afin de diminuer le risque de TIH, mais il n'ya pas d'études convaincantes à ce sujet [57].

Le traitement des infections opportunistes peut également prévenir les événements thrombotiques [57,63].

Le test classique pour la surveillance de l'anticoagulation à base d'HNF est le TCA, mais il est peu fiable en présence d'un syndrome inflammatoire associé. La surveillance doit se faire alors par le dosage de l'activité anti-Xa [103].

L'administration des AVK doit être prudente en cas de déficit en protéine S et C. Sous AVK en général et sous Warafarine en particulier, le risque d'interaction médicamenteuse avec les antirétroviraux est fréquent. Cette interaction peut être potentialisatrice ou inhibitrice, donc la surveillance de l'INR doit être particulièrement rapprochée (tableau 12) [39].

En plus du traitement antirétroviral, les patients séropositifs sont souvent amenés à recevoir des traitements anti-infectieux qui peuvent majorer le risque hémorragique, vis à vis duquel ces patients doivent être éduqués [39].

Tableau 12 : Interaction des antirétroviraux avec la Warfarine [180]

Amprenavir Agenerase®	Indinavir Crixivan®	Lopinavir Kaletra® (lopinavir + Ritonavir)	Nelfinavir Viracept®	Ritonavir Norvir® Kaletra® (lopinavir + Ritonavir)	Saquinavir/ Atazanavir Invirase® / Reyataz®		
Inhibition du catabolisme de la warf risque de sur- dosage Hémorragique	Pas rapportée	Pas rapportée	Induction du catabolisme de la warf risque de sous-dosage thrombogène	Induction du catabolisme de la warf risque de sous- dosage thrombogène	Pas rapportée		
Interaction des inhibiteurs nucléosides et nucléotides RT avec la warfarine							
Abacavir Kivexa® (Abacavir + Lamivudine) Ziagen® Trizivir® (Abacavir + Lamivudine + Zidovudine)	Zidovudine Retrovir® Combivir® (Zidovudine + Lamivudine) Trizivir®	Lamivudine Epivir® Zerix® Combivir® Trizivir®	Zalcitabine Hivid®	Stavudine Zent®	Didanosine Videx®	Tenofovir Viread® Truvada® (Tenofovir + Emtrilabine)	Didanosine Videx®
Pas rapportée	Pas rapportée	Pas rapportée	Pas rapportée	Pas rapportée	Pas rapportée	Pas rapportée	Pas rapportée
Interaction des inhibiteurs non nucléosidiques RT avec la warfarine							
Delavirdine Rescriptor®		Nevirapine Viramune®		Efavirenz Sustiva®			
Inhibition du catabolisme de la warf risque de sur-dosage Hémorragique		Induction du catabolisme de la warf risque de sous-dosage thrombogène		Induction du catabolisme de la warf risque de sous-dosage thrombogène			

La durée du traitement anticoagulant reste empirique à l'heure actuelle. Elle est la même qu'en l'absence d'infection par le VIH [39].

7 - L'évolution :

Elle est favorable sous traitement anticoagulant dans la majorité des cas. On assiste alors à une régression des signes cliniques. Cependant, 8 à 15% des thromboses veineuses se compliquent d'une récurrence [28, 38]. Par ailleurs, 30 % des séropositifs ayant eu un AVC développent un événement vasculaire majeur dans les cinq ans suivants d'où la nécessité d'un suivi régulier de ces patients [181].

8 - La prévention :

Certains auteurs proposent un dépistage de la carence en protéine S chez les patients VIH [182-184].

Ø Traitement des facteurs de risque :

Le profil lipidique et les autres facteurs de risque cardiovasculaires doivent être évalués avant et après la mise en route d'un traitement antirétroviral. Sur cette base, une recommandation de régime alimentaire ou une instauration de traitement hypolipémiant peuvent être discutées, voir éventuellement une modification de traitement ARV [185]. Cette dernière peut comprendre la substitution de l'IP au profit d'un autre moins « lipido-toxique », comme l'atazanavir ou le saquinavir, ou au profit d'un INNTI si celui-ci n'a pas été utilisé [185].

Egalement, l'utilisation d'un inhibiteur de l'intégrase ou d'un inhibiteur de CCR5 mérite d'être évaluée dans des essais cliniques contrôlés dans cette indication.

Enfin, la mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines) n'est pas dénuée de risque chez le patient infecté par le VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P450), du risque accru de rhabdomyolyse et d'hépatite cytolytique. Les fibrates sont les médicaments de choix pour l'abaissement de l'hypertriglycémie. Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDL-cholestérol. Seule l'utilisation de statines non métabolisées par le cytochrome P450 ou CYP3A4 est recommandée (tableau13) [185].

Tableau 13 : Métabolisation des statines par le cytochrome P450 [185]

Statine	Métabolisme par le cytochrome P 450	Utilisation dans l'infection par le VIH
Pravastatine (Elisor®, Vasten®)	-	Oui
Simvastatine (Zocor®, Lodales®)	3A4 (+ +)	Non
Atorvastatine (Tahor®)	3A4 (+)	Non
Fluvastatine (Fractal®, Lescol®)	2C9 (+ +)	Oui
Rosuvastatine (Crestor®)	2C9, 2C19	Oui

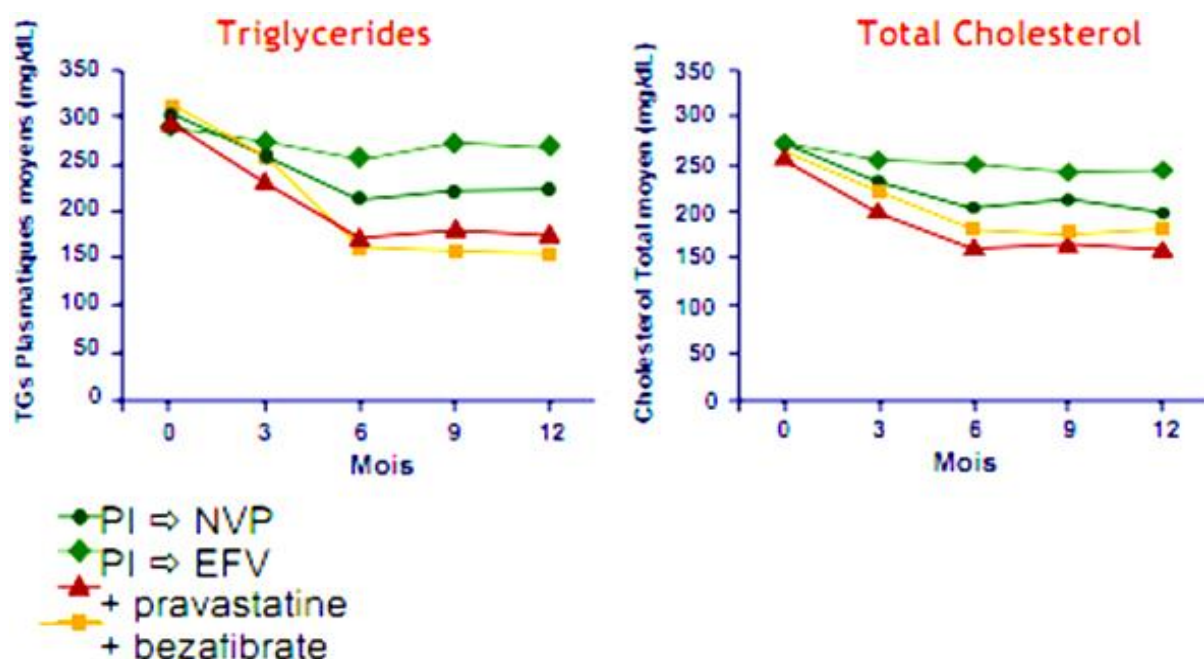
Tableau 14 : Adaptation des recommandations de l'Afssaps pour la prise en charge du LDL cholestérol chez les patients infectés par le VIH ont été [185]

Niveau de risque	Facteur de risque (FDR)	Objectif de LDL-cholestérol à atteindre
Patient à risque intermédiaire	Infection par le VIH sans aucun autre FDR	< 1,9 g/l (< 4,9 mmol/l)
	Infection par le VIH avec 1 FDR	< 1,6 g/l (< 4,1 mmol/l)
	Infection par le VIH avec > 2 autres FDR	< 1,3 g/l (< 3,4 mmol/l)
Patient à haut risque	Infection par le VIH avec antécédents cardiovasculaires avérés* ou diabète de type 2 à haut risque	< 1,0 g/l (< 2,6 mmol/l)

* Antécédents coronaires (angor stable ou instable, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde silencieux documenté) ; accident vasculaire cérébral ischémique ; artériopathie oblitérante des membres inférieurs à partir du stade II

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement hypolipémiant par rapport au changement du traitement antirétroviral, Calza et al ont suivi 130 patients séropositifs avec une hyperlipidémie mixte, divisés en 4 groupes : A, B, C et D (fig 12). L'IP a été changé par la névirapine dans le groupe A, par l'efavirenz dans le groupe B, alors qu'il a été gardé dans les groupes C et D où on a ajouté la pravastatine et de la bézafibrate respectivement. A 12 mois de suivi, le taux de triglycéridémie était réduit à 25,2% et à 9,4% dans les groupes A et B respectivement. Cette réduction était plus marquée dans les groupes C et D, atteignant 41,2% et 46,6% respectivement [186]. Des résultats similaires ont été rapportés pour le taux de cholestérol total et le LDL cholestérol dans cette étude [186].

Figure 16 : Amélioration des lipides avec traitement hypolipémiant versus stratégie de switch d'IP [186]



Il faut agir également sur les autres facteurs de risque modifiables, comme le tabagisme. Son sevrage doit être une priorité compte tenu de son impact sur le risque cardiovasculaire et thromboembolique. Il faut lutter aussi contre l'obésité et encourager ces patients à entreprendre un exercice physique [164, 185].



C-Partie pratique



Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 10 observations de manifestations thrombotiques veineuses et ou artérielles chez des patients infectés par le VIH, colligés au sein du service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire Avicenne à Rabat - pôle d'excellence de prise en charge des patients vivant avec le VIH- sur une période allant de Janvier 2006 à Mai 2012.

Ce travail a pour objectif l'étude des caractéristiques démographiques, cliniques, étiologiques et thérapeutiques des patients infectés par le VIH présentant une thrombose veineuse et ou artérielle, ainsi que l'implication thérapeutique qui en résulte.

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation (voir annexe 3)

Résultats :

Observations :

Cas N° 1: Mme AA âgée de 35 ans

- Ø Motif d'hospitalisation : tuméfaction du membre inférieur gauche.
- Ø Antécédents : pas de facteurs de risque thromboemboliques connus.
- Ø L'histoire de la maladie :

Remonte à 6 jours avant son admission en décembre 2007, par l'installation brutale d'un déficit de l'hémicorps gauche, suivie 4 jours plus tard d'une tuméfaction du membre inférieur gauche. La patiente a été admise au service de neurologie de l'hôpital des spécialités à Rabat, puis transférée au service de Médecine Interne du CHU de Rabat.

- Ø L'examen physique :

- TA : 120/70 mmhg FC : 80 bat/ min FR : 16 cycles/ min
- Hémiplégie gauche spastique avec une discrète participation faciale
- Reflexe ostéo-tendineux vifs et diffusés du côté gauche
- Absence de troubles de la sensibilité
- Oedème avec signe de Homans positif au niveau du membre inférieur gauche
- Le reste de l'examen est sans particularités

- Ø Les examens complémentaires :

- Biologie:
 - Bilan inflammatoire : VS : 41 mm/ h¹, CRP : 24 mg/l.
 - NFS : normale (GB 5100/mm³, lymphocytes à 1700/mm³)
 - Ionogramme normal

- bilan de thrombophilie : (réalisé avant introduction de l'AVK)
 - ü dosage de protéine C : 0%
 - ü dosage de protéine S : 10%
 - ü dosage d'AT : 72%
 - ü homocystéinémie : 13 $\mu\text{mol/l}$
 - ü Les aCL sont négatifs
 - ü Les anti- $\beta 2$ GPI et les anticoagulants circulants non faits.
- sérologie VIH-1 positive (test Elisa confirmé par Western blot) avec un taux de cellules CD4 à 565/ mm^3 ; et une charge virale plasmatique (CV) à 4079 copies/ml.
- Bilan infectieux :
 - ü Sérologies HVB, HVC, CMV, et toxoplasmose sont négatives
 - ü TPHA : 640 UI/ml ; VDRL : 1/8
 - ü Etude du LCR : cytologie (9 GB, 550 GR), chimie normale, sérologie TPHA-VDRL négative.
 - ü Recherche de BK crachats et IDR à la tuberculine négatives
- La radiologie :
 - Echo-doppler veineux des membres inférieurs : TVP fémoro-poplitée et iliaque gauche avec extension vers la VCI sous rénale.
 - TDM cérébrale : AVC ischémique du territoire de l'artère sylvienne profonde droite.
 - Echo-doppler des vaisseaux du cou : normale.
 - Echographies transthoracique et abdominale : normales.

Ø Traitement :

- Enoxaparine (0,6 cc x 2/ jr) + Acénocoumarol, puis Acénocoumarol seul (1cp/ jr).
- Traitement de la syphilis : cycline 200 mg, 1 cp/jr pendant un mois (malade sous anticoagulant).
- patiente non éligible au traitement antirétroviral.

Ø Evolution :

Favorable avec disparition des signes cliniques de la TVP et récupération progressive du déficit moteur.

Après 2 ans de suivi, le taux des cellules CD4 a diminué ($< 320/\text{mm}^3$ avec une CV à 22500/ml) incitant la mise en route du traitement antirétroviral le 13/05/2009 à base d'AZT/3TC/EFV 600 avec une bonne évolution des CD4 et de la charge virale (dernier contrôle (15/03/2012) : CV à 121/ml, CD4 à $700/\text{mm}^3$).

La patiente est toujours sous AVK.

Infection à VIH révélée par un AVC ischémique associé à une thrombose du membre inférieur chez une patiente de 35 ans ayant un déficit en protéine C et S et ainsi qu'une syphilis.

Cas ~~N~~ 2 : Mme M L, âgée de 39 ans

Ø Motif d'hospitalisation : grosse jambe droite aigue.

Ø Antécédents :

- Février 2009 : tuberculose pulmonaire (TPM+) mise sous antibacillaires.

Ø L'histoire de la maladie :

Remonte à Janvier 2010 où la patiente a présenté une récurrence de sa tuberculose pulmonaire (traitée par 2SRHZ/4RH), associée à une diarrhée et une dysphagie aux solides évoluant dans un contexte d'amaigrissement chiffré à 20 kg/an. La patiente a été alitée 20 jours avant son hospitalisation devant d'altération de l'état général. L'évolution a été marquée par l'installation progressive d'un œdème du membre inférieur droit en Avril 2010 motivant sa consultation,

Ø L'examen physique :

- TA : 130/70 mmhg, FC : 78 bat/ min, FR : 22 cycles/ min, T° :37 °C, P: 33Kg
- œdème avec signe de Homans positif au niveau du membre inférieur droit
- candidose oro-pharyngée.
- le reste de l'examen est sans particularités

Ø Les examens complémentaires :

- la biologie:

- Syndrome inflammatoire (VS : 45 mm/ 1^{ère}h, CRP: 22,7 mg/ hypoalbuminémie à 26,8 g/l, hyper α 1 et hyper β 2 globulines polyclonales)
- NFS : anémie normochrome normocytaire à 7.8 g/dl d'Hg ; plq à 470.10/ mm³; GB à 4600/ mm³ : lymphopénie à 500/mm³ ; monocytes à 300/mm³; PNN à 3700 /mm³
- Coombs direct négatif
- Ionogramme normal
- La fonction hépatique ; le bilan thyroïdien et le bilan lipidique étaient normaux à part une hypertriglycéridémie à 2,17g/l.

- TP à 100%
- Vitamine B12 normale à 644 pg/ml
- Sérologie VIH-1 positive (test Elisa confirmé par Western blot) avec des CD4 à 206/mm³ et une charge virale plasmatique à 2 Millions copies/ml.
- Bilan infectieux :
 - ü sérologies VHB, VHC, CMV, syphilis et toxoplasmose sont négatives,
 - ü recherche de BK crachats et IDR à la tuberculine négatives,
 - ü ECBU stérile.
 - Radiologie :
- Echo-doppler veineux : TVP de la veine iliaque primitive droite et fémorale commune droite.
- Radiographie thoracique : syndrome interstitiel associé à des images de cavernes au niveau de la base pulmonaire gauche.

Ø Traitement

- Traitement anticoagulant : Enoxaparine (0,6 cc x 2/jr) + Acénocoumarol, puis Acénocoumarol seul, avec un INR à 2,5 à sa sortie.
- Traitement antirétroviral à base de AZT/3TC/EFV débuté le 24/04/2010.
- Poursuite du traitement antibacillaire : 4RH

Ø Evolution

L'évolution clinique à court terme était favorable sous traitement. La patiente a été perdue de vue pendant un an où elle a arrêté son AVK, puis revue dans un tableau d'altération de l'état général avec syndrome méningé. L'étude du LCR a objectivé une cryptococcose cérébro-méningée, mise sous Amphotéricine B relayé au bout d'une semaine par le Fluconazole à une dose de 400 mg/jr par voie parentérale. Devant l'aggravation de l'état neurologique (GCS à 9), la patiente a été transférée au service de Réanimation où elle décéda quelques jours plus tard.

TVP suite à un alitement de 20 jours, révélatrice d'une infection rétrovirale stade C chez une patiente de 39 ans

Cas ~~N~~ 3 : Mme MF âgée de 40 ans

Ø Motif d'hospitalisation : grosse jambe aigue gauche.

Ø Antécédents :

- 2009 : phlébite du membre inférieur gauche mise sous AVK pendant 2 ans.

Ø L'histoire de la maladie :

Remonte au mois d'Octobre 2011 par l'installation progressive d'une douleur et d'une tuméfaction du membre inférieur gauche évoluant dans un contexte d'amaigrissement et de fièvre non chiffrée.

Ø L'examen physique :

- TA : 115/60 mmhg, FC : 87bat/ min, FR : 18 cycles/ min, T° :37 ,4°C
- Signe de Homans positifs au niveau du MI gauche
- Pied gauche chaud et rouge
- Perte du ballotement du mollet gauche
- Dilatation du reseau veineux superficiel au niveau du mollet et de la cuisse gauches
- Le reste de l'examen est sans particularités.

Ø Les examens complémentaires :

- Biologie:

- Bilan inflammatoire: VS à 25mm/h; CRP: 2 mg/l; albumine: 39,6g/l
- NFS : Hg : 11,7 g/dl d'Hg, GB : $3,83.10^3/\text{mm}^3$ (lymphocytes : $2180/\text{mm}^3$), plq : $215.10^3/\text{mm}^3$
- Le bilan hépatique et le ionogramme sont normaux
- bilan de thrombophilie :
 - ü TP : 71%, TCA : 1.1
 - ü aCL de type IgG positifs (48 UGPL/ml) controlés au bout de 12 semaines.
 - ü les anti- β 2GPI et les anticoagulants de type lupique : négatifs.

- ü dosage de la protéine C: 89 %
- ü dosage de la protéine S : 80 %
- ü dosage de l'AT : 113 %
- ü pas de résistance à la protéine C.
- ü pas de mutation du facteur V leiden
- ü Homocystéinémie : 9,98 micromol/l
- sérologie VIH-1 positive à l'Elisa confirmé par Western blot (CV : 44 79 copies/ml, CD4 : 451/mm³).
- Bilan infectieux :
 - ü sérologies VHB et VHC négatives.
 - ü recherche de BK crachats et IDR à la tuberculine négatives.
- Radiologie :
 - Echo-Doppler : thrombose totale semi récente des veines solaire; tibiale postérieure et d'une perforante de Cockett gauche.

Ø Traitement

- Traitement anticoagulant : Enoxaparine (0,6 cc x 2/jr) + Acénocoumarol, puis Acénocoumarol seul.
- Non éligible au traitement antirétroviral.

Ø Evolution

Bonne durant son hospitalisation

La patiente est suivie encore sous AVK.

TVP révélatrice d'une infection rétrovirale chez une patiente de 40 ans, ayant un syndrome des antiphospholipides

Cas ~~N~~ 4 : Mr MA âgé de 29 ans

Ø Motif d'hospitalisation : toux chronique

Ø Antécédents :

- pas de facteurs de risque thromboemboliques connus,

Ø L'histoire de la maladie

Remonte au mois d'Avril 2006 date à laquelle le patient a présenté une toux chronique durant un mois, associée à une dyspnée stade II de la NYHA, à une diarrhée liquidienne évoluant dans un contexte d'amaigrissement et d'asthénie. Le bilan a objectivé une pneumocystose pulmonaire pour laquelle il a été hospitalisé et mis sous Bactrim fort (6 cp/jr) avec une bonne évolution. Cinq jours après son hospitalisation (le 01/05/2006), le patient accuse des céphalées intenses fébriles sans vomissements ni photophobie.

Ø L'examen physique :

- TA : 130/80 mmhg, FC : 90 bat/ min, FR : 24 cycles/ min, T° :37 ,7°C
- Examen neurologique : nuque souple, sans signes de focalisation.
- Le reste de l'examen est sans particularités

Ø Les examens complémentaires :

- Biologie:

- Bilan inflammatoire (VS : 80 mm/h¹, CRP : 6 mg/l)
- NFS : anémie à 11,6 g/dl ; leucopénie à 2100/ mm³ (lymphopénie à 400/mm³; PNN à 1300/mm³); plaquettes : 222.10³/mm³.
- Ionogramme normal
- Bilan hépatique : GPT à 34U/l ; des GOT à 43 U/l ; et des LDH à 309 U/l.
- bilan de thrombophilie :

- ü aPL négatifs

- ü homocystéinémie : 6 micromol/l

ü fibrinogène : 2,75 g/l

ü Les anticoagulants de type lupique, le dosage des protéines S; C et d'AT non faits.

- Sérologie VIH-1 positive (test ELISA confirmé par Western blot) avec CV à 45 412 et CD4 à 246/mm³.

- Bilan infectieux :

ü Etude du LCR : normale

ü Recherche de BK dans les crachats + IDR : négatives

ü Copro-parasitologie des selles : négative

ü Sérologies : VHB ; VHC ; CMV ; syphilis et toxoplasmose) sont négatives.

• Radiologie :

- TDM cérébrale C+ : présence d'un signe du delta vide (hypodensité au niveau du Torcular) en faveur d'une thrombophlébite cérébrale.

- Radiographie thoracique : présence d'un syndrome bronchique.

Ø Traitement

- Traitement anticoagulant : Enoxaparine (0,6 cc x 2/jr) + Acénocoumarol, puis Acénocoumarol seul.

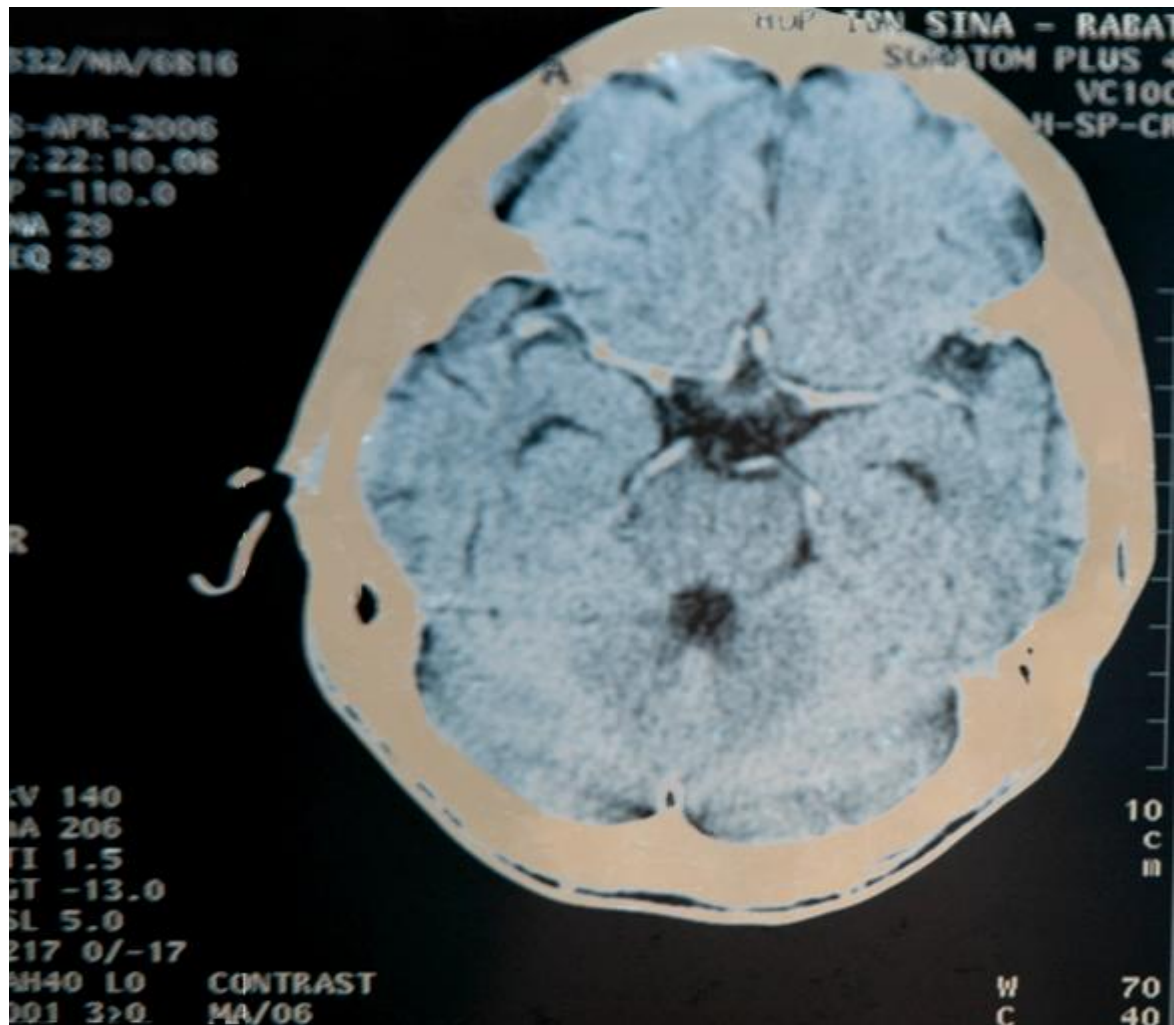
- Traitement antirétroviral débuté le 15/05/06 à base AZT/3TC/EFV.

Ø Evolution : favorable sous traitement.

- CV indétectable à M3, M6 et M12.

- CD4 : 360 et 325/mm³ à M3 et M6 respectivement

- Le traitement AVK a été arrêté après 8 mois.



Thrombophlébite cérébrale chez un patient de 29 ans infecté par le VIH et traité pour pneumocystose

Cas N° 5 : Mr BO âgé de 46 ans

Ø Motif d'hospitalisation : dyspnée

Ø Antécédents :

- 2009 : cholécystectomie

Ø L'histoire de la maladie :

Admis en novembre 2011 pour un tableau de pneumopathie subaigüe dyspnéisante qui a été traitée comme pneumocystose pulmonaire par le Bctrim fort et corticothérapie. Devant la non amélioration du patient, un angioscanner thoracique a été réalisé, objectivant une embolie pulmonaire.

Ø L'examen physique :

- TA: 100/60 mmhg ; T°: 37,8 °C ; FR : 30 cycles/min.
- Râles sous crépitants en basal droit.
- Le reste de l'examen est sans particularités.

Ø Les examens complémentaires :

- Biologie:

- Syndrome inflammatoire (VS à 83 mm/h ; CRP à 171mg/l et hypoalbuminémie à 23 g/l).
- NFS : Hg à 11,9 g/dl ; une hyperleucocytose à 16 500/ mm³ à prédominance polynucléaire neutrophile (PNN : 14 700/ mm³; Lymphocytes : 1330/ mm³). Le taux de plaquettes : 341 000/mm³.
- Ionogramme, bilan hépatique et bilan lipidique : normaux.
- Bilan de thrombophilie non fait.
- D-dimères positifs : > 9000 ng/ml.
- Sérologie VIH-1 positive (test Elisa confirmé par Western blot) avec une charge virale à 1 082 953 copies/ml et des CD4 à 64/mm³.
- Bilan infectieux :

ü Sérologies VHB, VHC, syphilis et toxoplasmose sont négatives.

- ü Bilan phtysiologique négatif.
- ü Coproculture et parasitologie des selles négatives.
- ü ECBU stérile.

- Radiologie :

- Radiographie thoracique : images alvéolaires basales du coté droit.
- ECG normal.
- Angio-TDM : embolie pulmonaire de l'artère lobaire inférieure droite et de l'artère inter-lobaire.
- ETT normale.

Ø Traitement

- Traitement anticoagulant : Enoxaparine (0,6 cc x 2/jr) + Acénocoumarol, puis Acénocoumarol seul (1/2cp/jr).
- Traitement antirétroviral débuté le 25/04/2011 à base de AZT/3TC/EFV.
- Cotrimoxazole +triméthoprim

Ø Evolution :

- favorable à court et à long terme.
- Taux des CD4 à M3 : 360/mm³.
- Le patient est toujours sous AVK.

Embolie pulmonaire révélatrice d'une infection rétrovirale chez un patient de 46 ans ayant une pneumocystose associée

Cas ~~N~~ 6 : Mme AM âgée de 40 ans

Ø Motif d'hospitalisation : déficit musculaire de l'hémicorps droit.

Ø Antécédents :

- Tabagisme chronique non sevré (20 paquets année).
- Alcoolisme sevré.

Ø L'histoire de la maladie :

La patiente a présenté une diarrhée chronique dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'altération de l'état général. Devant ce tableau elle a bénéficié d'une sérologie VIH qui est revenue positive. L'évolution a été marquée par l'installation de manière brutale d'un déficit de l'hémicorps droit, pour lequel la patiente a été hospitalisée en juillet 2011. Durant son hospitalisation, la patiente a présenté un épisode convulsif.

Ø L'examen physique :

- TA : 110/60 mmhg ; T° : 37,2 °C.
- Hémiparésie spastique droite avec dysarthrie.
- Le reste de l'examen est sans particularités.

Ø Les examens complémentaires :

- Biologie:

- Ionogramme ; bilan hépatique et lipidique sont normaux.
- NFS : HB : 11,1 g/dl ; GB : 4500/mm³ ; lymphocytes : 1350/mm³.
- Bilan de thrombophilie : Les aCL et les anti-β2 GPI sont négatifs.
- Sérologie VIH-1 positive (test Elisa confirmé par Western blot) avec une charge virale à 42 334 copies/ml et des CD4 à 220/mm³.
- Bilan infectieux :

- ü Sérologies de l'hépatite B et C et de la syphilis : négatives.

- ü Bilan physiologique négatif.

- Radiologie :

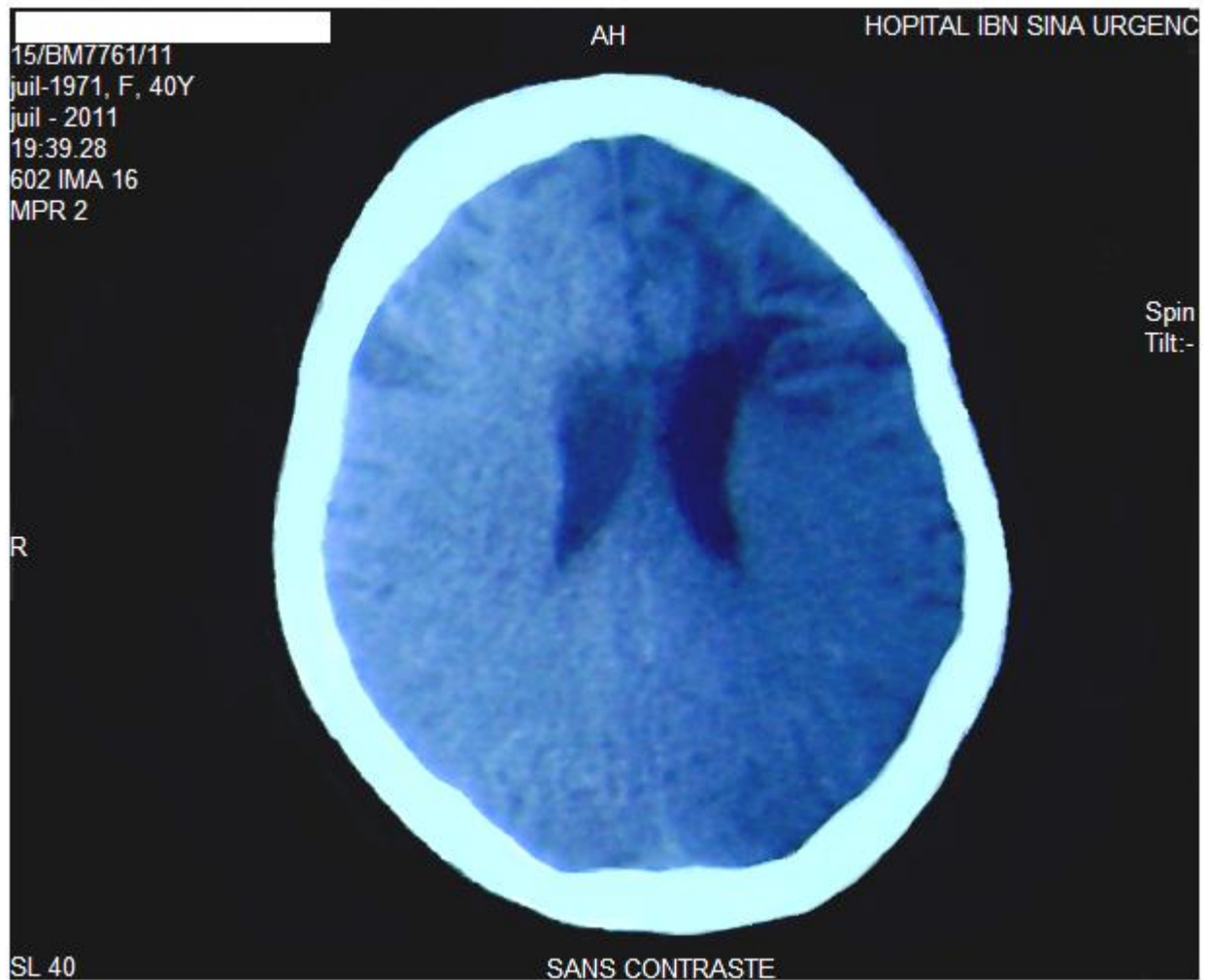
- TDM cérébrale : séquelle d'AVC ischémique au niveau du territoire de l'artère sylvienne gauche atteignant le cortex.
- Echo- Doppler des troncs supra-aortiques : normal
- Echographie trans-thoracique : normale.
- Echographie trans-œsophagienne : anévrisme du septum inter-auriculaire (ASI) ; et un foramen ovale perméable (FOP).

Ø **Traitement**

- Acide acétyle salicylique (160 mg/jr)
- Traitement antirétroviral débuté le mois 07/2011 à base de 3TC/AZT/ EFV.
- Anticonvulsivant : phénobarbital à 150 mg/jr
- Arrêt du tabac.

Ø **Evolution : -**

- Bonne sous traitement.
- A M3 : Charge virale à 1300 copies/ml et taux de CD4 à 490/mm³.
- La patiente est toujours sous AVK.



ACV ischémique révélateur d'une infection rétrovirale chez une patiente de 40 ans ayant une cardiopathie emboligène.

Cas ~~N~~ 7 : Mme TM âgée de 38 ans

Ø Motif d'hospitalisation : grosse jambe droite aigue.

Ø Antécédents :

- Juillet 2007 : infection à VIH mise sous 3TC/AZT et IP débuté en janvier 2008 (le 03/09/08 : CD4 à 880/mm³).
- Aout 2007 : PTAI secondaire à une infection à VIH, ayant bénéficié d'une splénectomie car corticorésistante.

Ø L'histoire de la maladie :

La patiente a été hospitalisée en Novembre 2010 pour un tableau fait de douleur, rougeur et de tuméfaction de la jambe droite remontant à un mois et demi de son admission, suite à une immobilisation de 2 jours et demi lors d'un voyage.

Ø L'examen physique :

- TA 130 /80 mmhg FC : 90 bat/min T° : 37 °C
- Perte du ballotement du mollet droit
- Pas de signes inflammatoires en regard
- Signe de Homans négatif
- Le reste de l'examen physique est sans anomalies.

Ø Les examens complémentaires :

- Biologie:
- CRP à 17,7 mg/l.
- NFS : Hb : 12,3 g/dl, macrocytose : VGM à 121,3, GB : 9 800/mm³ ; lymphocytes : 4200//mm³ ; plq :102.10³/mm³.
- Ionogramme sanguin et bilan lipidique : normaux.
- Bilan hépatique : augmentation des GOT à 83 UI/l.
- Protéinurie de 24h : négative.
- Le bilan thyroïdien et le dosage de folates : normaux
- Vitamine B12 :169 pg/ml. (normes 200-900 pg/ml)

- Bilan de thrombophilie : hyperhomocystéinémie à 26,14 micromol/l
TP : 100 %, TCA : 1.
- Sérologie VIH-1 positive (test Elisa confirmé par Western blot) avec une charge virale ND et des CD4 à 825/mm³ sous trithérapie.
- Sérologies VHB et VHC : négatives.
- Anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales non faits.
- Radiologie :
 - Radiographie thoracique normale.
 - Echo- doppler veineux du membre inférieur : thrombophlébite de la veine poplitée droite, étendue au tiers proximal de la veine fémorale superficielle, au tiers distale des veines péronière et tibiale postérieure, à la crosse et partiellement au tronc de la veine saphène externe.
 - ECG normal.
 - Fibroscopie oeso-gastro-duodénale non faite.

Ø Traitement

- Traitement anticoagulant à base d'Enoxaparine (0,6 cc x 2/jr)
+Acénocoumarol, puis Acénocoumarol seul.
- Supplémentation en vitamine B12
- Changement de l'IP le 13/04/2011 par EFV,

Ø Evolution favorable.

La patiente est toujours sous AVK.

TVP du membre inférieur droit chez une femme séropositive de 38 ans ayant une hyperhomocystéinémie sur une carence de la vitamine B12.

Cas N° 8 : Mme X âgée de 49 ans

Ø Motif d'hospitalisation : douleur abdominale + vomissements

Ø Antécédents :

- 1983 : appendicectomie.
- 1999 : suivie pour infection rétrovirale sous : lopinavir, sulfate d'abacavir et viread, avec haute résistance pour : 3TC, AZT, DVT, FTC, et une résistance moyenne pour l'abacavir, tenofovir et les IP.

Ø L'histoire de la maladie :

Remonte au mois de Janvier 2009 où la patiente a présenté une péritonite stercorrhale sur infarctus entéro-mésentérique étendu avec multiples perforations du grêle. Une résection a été réalisée avec anastomose jéjuno-transverse.

L'évolution a été marquée par la survenue d'un sepsis et d'une occlusion sur brides. La patiente a bénéficié d'une adhésiolyse avec lavage, en plus d'une cholécystectomie (VB lithiasique).

En Mai 2009, la patiente rapporte toujours des douleurs abdominales avec diarrhée (3 selles/ jr) et vomissements évoluant dans un contexte d'amaigrissement important (12kg en 2 mois), d'une altération de l'état général et d'apyrexie, indiquant sa réhospitalisation au service de Médecine Interne.

Ø L'examen physique :

- TA : 100 / 60 mmhg FC : 80 bat/min T° : 37,6°C
- Patiente cachectique et déshydratée.
- Cicatrice de laparotomie.
- Ballonnement abdominal diffus.
- Sensibilité abdominale diffuse.
- OMI prenant le godet

Ø Les examens complémentaires :

- la biologie:

- Syndrome inflammatoire chronique à l'EPP (albumine: 18,2 mg/l), CRP : 48 mg/l.
- NFS : Hg : 6.8 g/dl (hypochrome microcytaire), plq : 223 000/mm³, GB : 5100 /mm³, PNN : 2800/mm³, lymphocytes :1900 /mm³,
- Ionogramme sanguin : Na⁺ :124.1 meq ; k⁺ :2.3 meq ; Ca⁺⁺ :67 mmol/l
- Bilan lipidique normal
- Sérologie VIH positive (test Elisa confirmé par Western blot) avec une charge virale à 66 243 et des CD4 à 50/mm³.
- Sérologies HVB, HVC, CMV, et TPHA-VDRL sont négatives.

- la radiologie :

- Angio-scanner abdominal : thrombose de l'artère mésentérique.

Ø Traitement

- Traitement anticoagulant : enoxaparine (0,6 cc/12h) chevauchée par Acénocoumarol (1/4/ jr).
- Traitement symptomatique : anti diarrhéique+anti émétique + supplémentation calorique et transfusion par 4 CG,
- Traitement antirétroviral : IP/ABC/ténofovir.
- Cotrimoxazole +triméthoprime en prévention de la pneumocystose

Ø Evolution : a été favorable a court terme avec régression de la diarrhée et

correction de l'anémie (HB : 12,9 g/ dl) et des troubles hydroélectrolytiques.

La patiente est décédée 3 mois après sa sortie dans un contexte non précisé.

Thrombose mésentérique révélée par des douleurs abdominales chez une patiente séropositive sous traitement antirétroviral

Cas ~~N~~ 9 : Mr AEJ âgé de 54 ans

Ø Motif d'hospitalisation : toux + fièvre

Ø Antécédents : 0

Ø L'histoire de la maladie :

Admis en février 2010 pour une toux associée à une fièvre évoluant dans un contexte d'amaigrissement (-10 kg).

Ø L'examen physique :

- Patient dyspnéique (28 cycles / min),
- T° : 37 ° C, TA : 120/70 mmHg , FC : 70/min
- Le reste de l'examen est sans particularités

Ø Les examens complémentaires :

- Biologie:

- NFS : Hb : 11,3 g/dl, plaquette : 370 000/mm³, GB: 6800/mm³ avec lymphopénie à 700/mm³.
- L'analyse des gaz de sang a objectivé une saturation en O₂ à 82% avec hypoxémie à 51 mm Hg, une hypocapnie à 35 mmHg avec effet shunt, les lactates sont à 2,1 mmol/l.
- Bilan de thrombophilie : absence d'anomalie de protéine C, de protéine S, de résistance à la protéine C activée, de PT G202010, d'antithrombine, d'homocystéine, ou d'anticorps anti- phospholipides
- La sérologie VIH-1 est positive par Elisa, confirmée par Western Blot avec des CD4 à 198/ mm³ et une CV à 120 340 copies/ml (5 log).

- Radiologie :

- La radiographie thoracique est normale.
- Angioscanner thoracique : thrombus au niveau de l'aorte ascendante proximale.
- ECG normal.

- ETT : dysfonction ventriculaire systolique à 50% sans thrombus intracavitaire.

Ø Traitement

- Oxygénothérapie
- Traitement anticoagulant: Enoxaparine chevauchée par Acénocoumarol.

Ø Evolution : décédé 6 jours plus tard dans un tableau de détresse respiratoire aigue avec défaillance multiviscérale.



Thrombose de l'aorte ascendante proximale révélatrice d'une infection à VIH chez un patient de 54 ans.

Cas ~~N~~ 10: Mme AE âgée de 24 ans

Ø Motif d'hospitalisation : Baisse de l'acuité visuelle.

Ø Antécédents : infection à VIH diagnostiquée en Mars 2012.

Ø L'histoire de la maladie :

Remonte à Avril 2012 par l'installation brutale d'une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit, sans céphalées ni vomissements, ni autres signes associés, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

Ø L'examen physique :

- T° : 37 ° C, TA : 10/60 mmHg, FC : 89 bat/min.
- Examen neurologique : pas de déficit sensitivo- moteur.
- Le reste de l'examen est sans particularités.

Ø Les examens complémentaires :

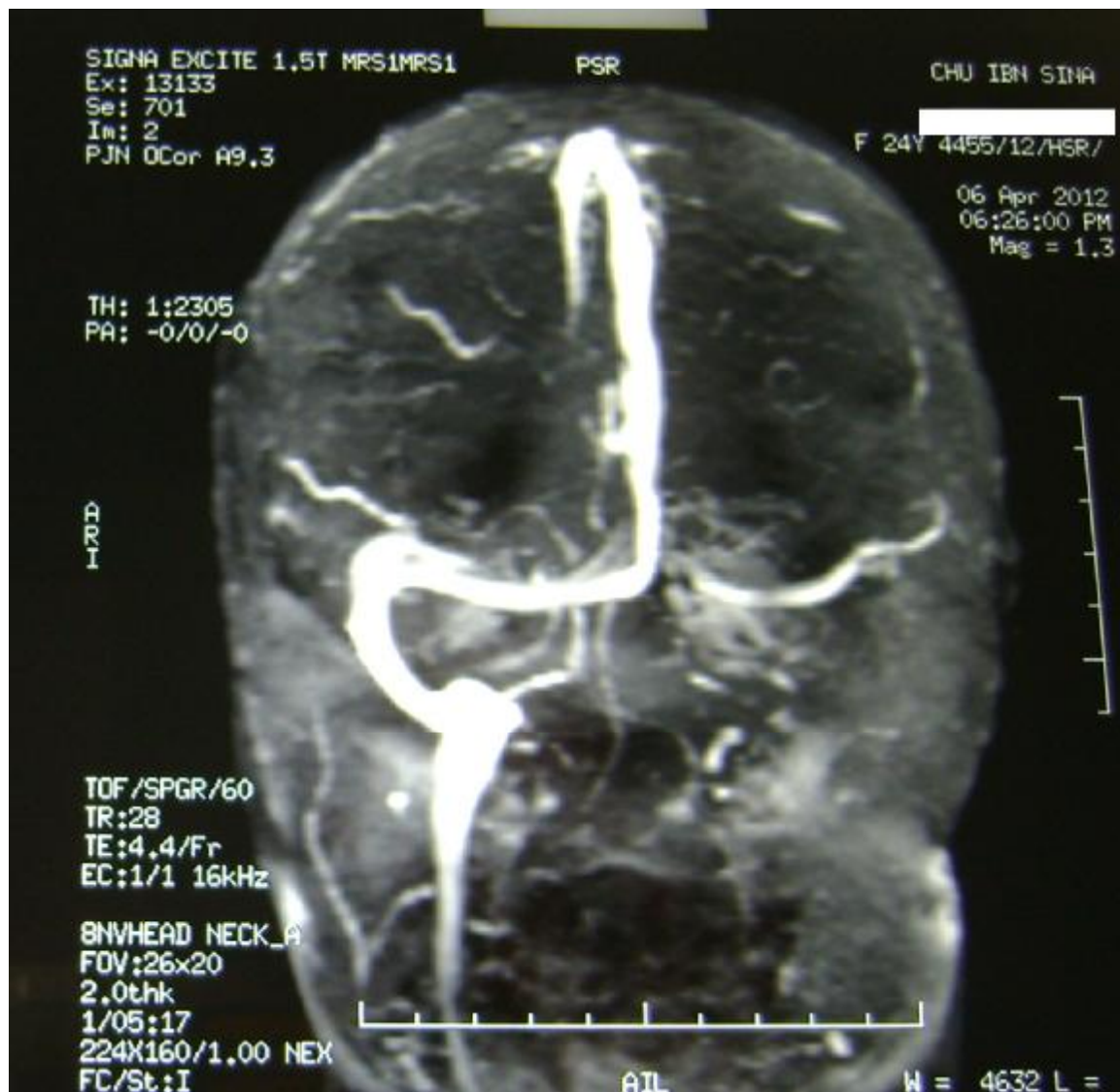
- Examen ophtalmologique : œdème papillaire unilatéral.
- Biologie:
 - CRP : 2,2mg/l.
 - NFS : Hb : 10,5 g/dl, plaquettes : 239 000/mm³, GB: 4160/mm³
(lymphocytes : 1650/mm³, neutrophyles: 1920/ mm³).
 - Ionogramme sanguin : normal.
 - Bilan hépatique : normal.
 - Bilan de thrombophilie (après début d'AVK):
 - ü TP : 65%, TCA : 1,1.
 - ü Homocystéine : 3,83 µmol/l.
 - ü Dosage de la protéine C : 63%
 - ü Dosage de la protéine S : 66%
 - ü Dosage de l'antithrombine : 71%

- La sérologie VIH-1 est positive par Elisa, confirmée par Western Blot, avec une CV à 138 351copies/ml et un taux de CD4 à 150/ mm³.
- Bilan infectieux :
 - ü Etude du LCR : 5GB à prédominance lymphocytaire, examen direct négatif, protéinorrhachie et glycorrachie normales.
 - ü Sérologies VHB, VHC, toxoplasmose, et TPHA-VDRL négatives.
 - ü Recherche de BK dans les crachats négative.
- Radiologie :
 - TDM cérébrale : œdème cérébral.
 - Angio- IRM cérébrale : thrombophlébite au niveau du sinus latéral gauche étendue à la veine jugulaire, avec névrite optique droite.

Ø Traitement

- Boules de Solumédrol : 15 mg/Kg puis relais par voie orale (1mg/kg/jr).
- Traitement anticoagulant: Enoxaparine (0,6 cc cc/12h) chevauchée par antivitamine K (1cp/jour).
- Traitement antirétroviral : 3TC/AZT/ EFV
- Cotrimoxazole +triméthoprimine en prévention de la pneumosystose

Ø Evolution : favorable.



Thrombophlébite cérébrale chez une patiente infectée par le VIH de 24 ans

Tableau 15 : Récapitulation des caractéristiques cliniques de nos patients

Cas	Age	Sexe	FR thrombo emboliques	Signes cliniques	Mode de découverte du VIH	Stade de l'infection	Infections opportunistes
1	35	F	Non	Hémiplégie gauche + œdème et douleur du MI homolatéral	Au décours de la thrombose	A	
2	39	F	Alitement de 20 jours	œdème et douleur du MI droit	Au décours de la thrombose	C	tuberculose + candidose oro-pharyngée
3	40	F	ATCD de TVP	Œdème ; douleur et chaleur du MI gauche + varices	Au décours de la thrombose	C	
4	29	H	Non	Céphalées fébriles	Au décours de la thrombose	C	pneumocystose
5	46	H	Non	Pneumopathie dyspnéisante	Au décours de la thrombose	C	pneumocystose
6	40	F	Tabagisme+ cardiopathie emboligène	Hémiparésie droite + dysarthrie	Au décours de la thrombose	C	
7	38	F	immobilisation	Œdème ; douleur et chaleur de la jambe droite	Thrombopénie	B	
8	49	F	Non	Douleur abdominale plus diarrhée et VSS	Lymphopénie	C	
9	54	H	Non	Toux ; fièvre et dyspnée	Au décours de la thrombose	C	
10	24	F	Non	BAV	Lymphopénie	B	

Tableau 16: Récapitulatif du bilan biologique

cas	CV /mm ³	CD4 /mm ³	Bilan de thrombophilie									VS mm /h	CRP mg/l	D- dimères	sérologies					Bilan standard			
			aPL	AL	PS %	PC %	AT %	Hcy μmol /l	TP %	TCA	Fg g/l				HVB	HVC	CMV	Syph	Tox	Hép	lip	NFS	Iono
1	4.079	565	-		10	0	72	13	74	1,69	3,56	20	4,3		-	-	-	+	-	N	N	N	N
2	2.10 ⁶	206							100			45	22		-	-	-	-	-	N	↑ TG	↓Hg	N
3	44 795	451	aCL IgG +	-	80	89	113	9,98	71	1,1		25	2		-	-				N		N	N
4	45.412	264	-					6			2,75	80	6		-	-	-	-	-	N		↓Hg ↓GB	N
5	1.082.953	64										83	171	> 9	-	-		-	-	↑ tans	N	↑ GB	N
6	42.334	220	-												-	-				N	N	↓Hg	N
7	ND	825						26,14	100	1			17,7		-	-				↑ ASA T	N	↑VGM ↓plq	N
8	66 234	50											48		-	-	-	-			N	↓Hg	↓Na+ ↓k+ ↓Ca+
9	120 340	198	N		N	N	N	N	N	N												↓Hg	
10	138 351	150			66	63	71	3,83	65	1,1			2,2		-	-		-	-	N		↓Hg	N

Tableau 17 : Récapitulation des diagnostics et de la prise en charge :

Cas	Site de la thrombose	Moyens de diagnostic	Traitement			Evolution
			De la thrombose	Du VIH	autres	
1	AVC + TVP fémoro-poplitée et iliaque étendue vers la VCI sous rénale	- TDM cérébrale - Echo-doppler	- HBPM - AVK	AZT/3TC/EFV	- Cycline - Neutropyle®	Favorable
2	TVP de la veine iliaque I ^{ve} et fémorale commune droite	- Echo-doppler	- HBPM - AVK	AZT/3TC/EFV	- Rifampicine - Isoniazide	Décès
3	une thrombose des veines solaire; tibiale postérieure et d'une perforante de Cockett	Echo-doppler	- HBPM			Favorable
4	Thrombophlébite cérébrale	TDM cérébrale	HBPM +AVK	AZT/3TC/EFV	Cotrimoxazole +triméthoprim	Favorable
5	Embolie pulmonaire	Angio-TDM thoracique	HBPM + AVK	AZT/3TC/EFV	Cotrimoxazole +triméthoprim	Favorable
6	AVC	TDM cérébrale	AAP	AZT/3TC/EFV	phénobarbital	Favorable
7	Thrombose de la veine poplitée droite étendue à la veine fémorale, péronière, tibiale postérieure et à la veine saphène externe	Echo-doppler	HBPM + AVK	IP/ 3TC/AZT Changé par 3TC/AZT/ EFV	vitB12	favorable
8	Thrombose mésentérique	Angio-TDM abdominale	HBPM+AVK	IP/ABC/ TDF	- anti diarrhéique - anti émétique - supplémentation calorique - transfusion par CG - Cotrimoxazole +triméthoprim	Décès
9	Thrombose intra-aortique	Angio-TDM toracique	- HBPM + AVK		- O2ttt	Décès
10	Thrombophlébite cérébrale	Angio- IRM cérébrale	HBPM + AVK	3TC/AZT/ EFV	-corticithérapie -Cotrimoxazole +triméthoprim	Favorable

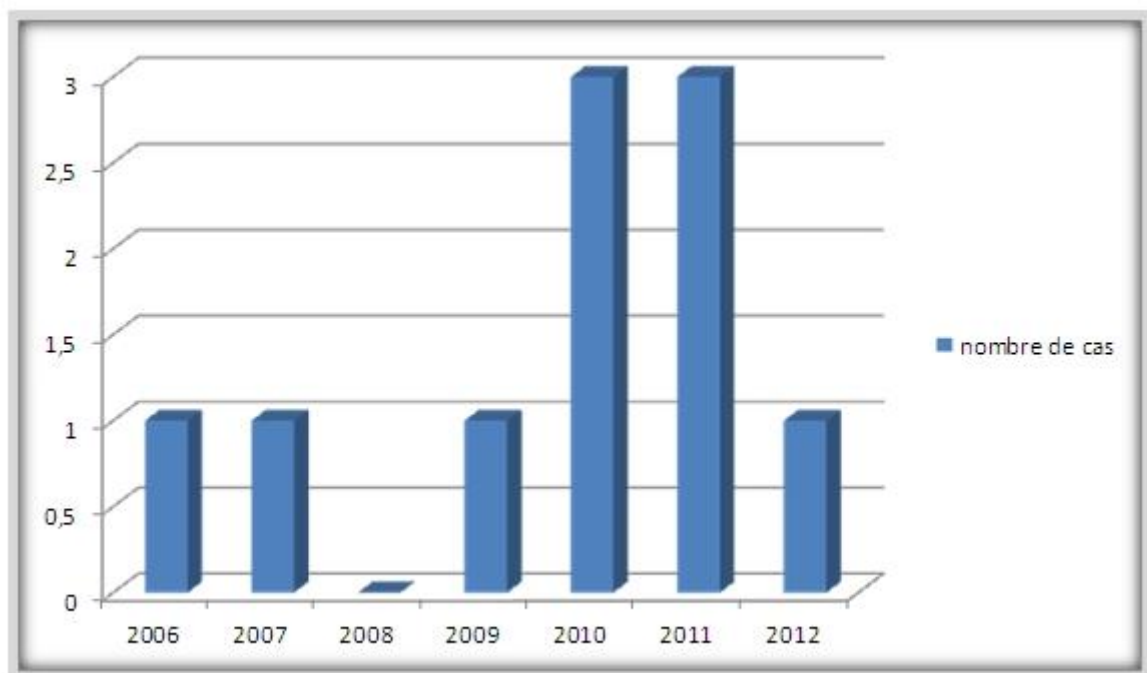
I. Synthèse des observations :

1 - Données épidémiologiques :

Parmi 384 patients séropositifs suivis, 10 ont présenté un accident thrombotique, soit une fréquence de 2,6%.

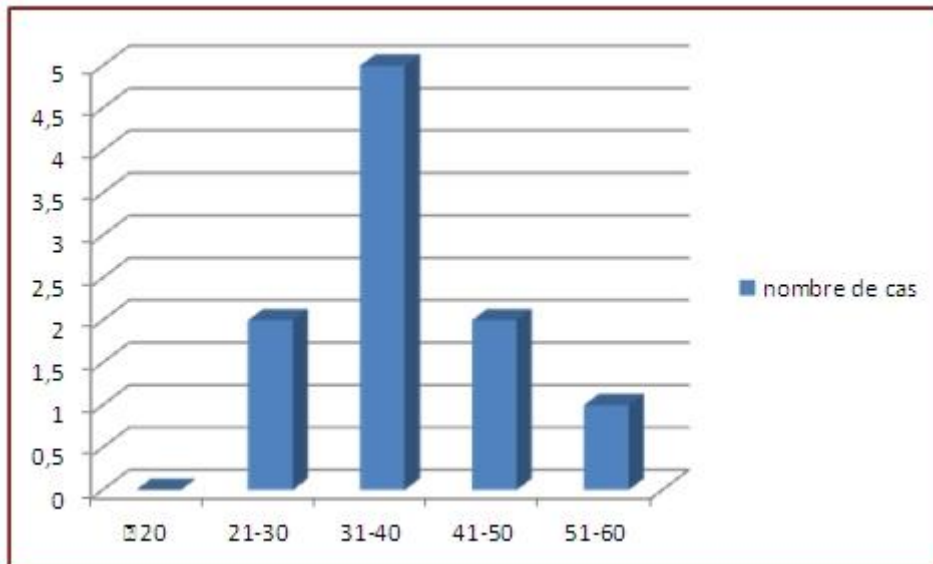
- Répartition annuelle :

D'après les résultats obtenus, on remarque que la grande fréquence de cas était mentionnée durant la période 2009-2012 (8 cas), seuls 2 cas ont été colligés avant.



- Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos malades est de $39,4 \pm 8$ ans avec des extrêmes allant de 24 ans à 54 ans. Les complications thrombotiques ont intéressé dans 50% la tranche d'âge de 31 à 40 ans.



- Répartition selon le sexe :

7 femmes et 3 hommes ont été retenus, soit un sex ratio F/H de 2,33.



- Facteurs de risque :

Ø thromboemboliques :

- 4 patients ont présenté au moins un facteur de risque thromboembolique :
 - Alitement de 20 jours (1 cas)
 - ATCD de TVP dans (1 cas)
 - Immobilisation de 2 jours et demi chez une patiente sous IP.

Ø cardiovasculaires

- Tabagisme chez une patiente dont le bilan radiologique a mis en évidence une cardiopathie thrombogène associée.

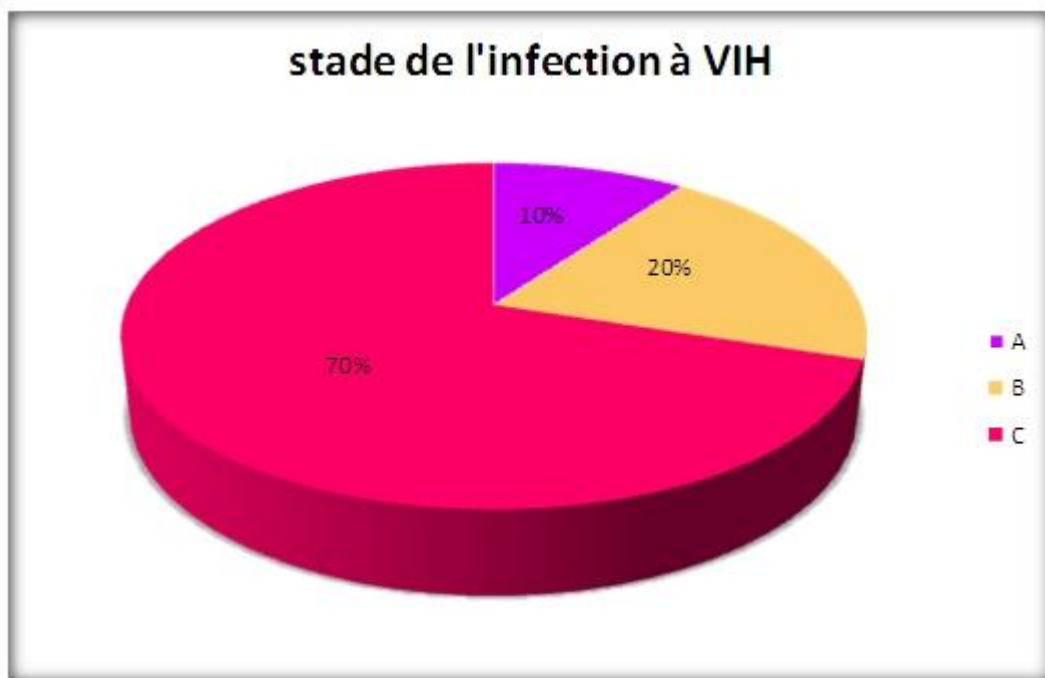
2 - Les caractéristiques cliniques :

- Mode de découverte du VIH :

La sérologie VIH était demandée suite à un accident thrombotique dans 7 cas.

- stade de l'infection :

La majorité de nos patients avait une immunodépression profonde. En effet, 7 patients sont au stade SIDA (70%), 1 au stade A (10%) et 2 au stade B (20%).



- la localisation de la thrombose :

Dans notre série, la thrombose veineuse est la plus fréquente, elle est décrite chez 7 patients (70%), tandis que la thrombose artérielle n'est soulignée que chez 4 cas (40%). Une patiente a présenté une thrombose veineuse et artérielle, il s'agit d'un AVC ischémique et d'une TVP du MI gauche.

Ø La thrombose veineuse a touché :

v le MI gauche (2 cas) :

- TVP fémoro-poplitée et iliaque gauche étendue vers la VCI sous rénale.
- Thrombose des veines solaire; tibiale postérieure et d'une perforante de

Cockett.

v le MI droit (2 cas) :

- Thrombose de la veine poplitée droite, étendue au tiers proximal de la veine fémorale superficielle, au tiers distale des veines péronière et tibiale postérieure, à la crosse et partiellement au tronc de la veine saphène externe.

- TVP de la veine iliaque primitive et fémorale commune droite.

v L'artère pulmonaire (1 cas).

v Thrombophlébite cérébrale (2 cas).

Ø La thrombose artérielle a touché :

v L'artère mésentérique (1 cas).

v L'aorte ascendante (1 cas).

v Le cerveau dans 2 cas :

- AVC ischémique dans le territoire de l'artère sylvienne droite,
- AVC ischémique dans le territoire de l'artère sylvienne gauche.

- Signes cliniques :

Ils diffèrent selon la localisation de l'atteinte :

- Pour le MI, les signes classiques tels que l'œdème, la douleur dans les 4 cas, une chaleur locale.

- La localisation abdominale s'est manifestée par une douleur abdominale associée à des diarrhées et des vomissements.

- L'embolie pulmonaire et la thrombose intra-aortique se sont manifestées par un tableau de dyspnée.

- La thrombophlébite cérébrale s'est révélée par des céphalées fébriles dans un cas, et une BAV dans un cas.

- L'AVC ischémique s'est manifesté par une hémiparésie droite avec dysarthrie dans un cas et une hémiplégie gauche dans un cas.

3 - Les données biologiques :

- Bilan du VIH

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan immunovirologique. La charge virale était supérieure à 40 000 copies/ml dans 8 cas, et était indétectable dans 1 cas, avec une moyenne de 354449 copies/ml. La moyenne des taux des CD4 est de $300 \pm 200/\text{mm}^3$ avec une répartition comme suivante :

- $< 200/\text{mm}^3$: 4 cas
- Entre 200-400/ mm^3 : 3cas
- $> 400/\text{mm}^3$: 3 cas

- Bilan de thrombophilie :

Il a mis en évidence un déficit profond en protéine C et S chez une patiente qui avait un taux de cellules CD4 à $565/\text{mm}^3$. Le déficit en protéine S est noté également chez une patiente (sous AVK) à 66% avec un taux de CD4 à $150/\text{mm}^3$ (n° 10). Les aCL étaient positifs dans un cas (n° 3). Une patiente avait une hyperhomocystéinémie à 26,24 mincromol/l, soit un état prothrombotique dans 30% des cas.

- Le bilan inflammatoire : a mis en évidence un syndrome inflammatoire dans 5 cas.

- Les D-dimères : positifs dans un cas.

- Le bilan sérologique : un cas de syphilis a été noté (n° 1) et aucun cas d'infection à CMV ou de toxoplasmose.

4 - Les données radiologiques :

a) Le diagnostic de la thrombose s'est basé sur les données de :

- ü l'écho-Doppler des membres inférieurs : 4 cas.
- ü l'angioscanner abdominal : 1 cas.
- ü le scanner cérébral : 3 cas.
- ü l'angioscanner thoracique : 2 cas
- ü l'angio-IRM cérébrale : 1 cas.

b) Autres :

- La radiographie thoracique a montré un syndrome bronchique dans un cas (n° 4), un syndrome interstitiel associé à des images de cavernes en basal droit chez le cas n° 2, un foyer alvéolaire basal droit chez le cas n° 5, chez qui le diagnostic d'embolie pulmonaire associée à une pneumocystose a été retenu.

- L'ETT réalisée chez 3 patients a signalé une dysfonction systolique à 50% dans un cas (n°6).

- L'ETO réalisée chez le cas n°6, a découvert un anévrisme du septum interauriculaire associé à un foramen ovale perméable, ce qui peut expliquer l'étiologie de son AVC ischémique.

5 - Traitement et évolution

- Traitement de la thrombose

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement anticoagulant à base d'HBPM et d'AVK, sauf un cas d'AVC ischémique qui été traité par antiagrégants plaquettaires seul sans anticoagulation à la phase aigue de l'AVC ischémique.

- Traitement du VIH

Il a été instauré chez 6 cas qui ont présenté un taux de CD4 inférieur à 350/mm³. Deux patientes étaient déjà suivies sous traitement antirétroviral incluant un IP, qu'on a changé par un INNTI chez l'une des patientes.

- L'évolution sous traitement était favorable chez 70% de nos patients. Par contre 3 décès ont été signalés durant le suivi.

Discussion

Les atteintes vasculaires artérielles et veineuses sont fréquemment rapportées au cours de l'infection à VIH. L'augmentation de l'incidence de la MTEV chez ces patients a été décrite depuis les années 1990 et serait multipliée par un facteur de 2 à 10 par rapport à la population générale [2, 25, 26]. Seront discutés à travers l'expérience du pôle d'excellence Rabat-Nord de prise en charge des patients vivant avec le VIH (PVVIH), les aspects épidémiologique, clinique, paraclinique, et thérapeutique de la thrombose au cours du VIH, en la comparant aux données de la littérature.

Ø Sur le plan épidémiologique :

Le plus grand nombre de cas de thrombose de notre série a été repertorié à partir de l'année 2009 (8 cas). Par contre, 2 cas seulement ont été déclarés avant, ce qui peut être le reflet d'une augmentation de l'incidence de cette complication dans notre contexte marocain.

La fréquence de la thrombose dans notre série est de 2,6%, similaire à celle retrouvée par Copur et al qui ont rapporté une incidence de 2,76% chez 362 patients séropositifs [35]. De manière semblable, une étude de grande envergure en 2004 a rapporté une prévalence de 2% de la MTEV chez 37 535 séropositifs [32]. Par contre, la fréquence retrouvée dans notre étude est nettement inférieure par rapport à celle trouvée par Hassel (18%), par Saif (7,63%), ou par Lijfering (16%), et est supérieure à celle trouvée par Sullivan (0,26%) et par Saber (0,95%) [24, 26, 28, 34, 100]. A noter que la fréquence de thrombose retrouvée dans notre série peut être sous estimée vu que cette complication n'était pas signalée systématiquement dans le registre du suivi des patients séropositifs.

La moyenne d'âge dans notre série est de 39,4 $\pm$ 8 ans, la tranche d'âge la plus touchée étant située entre 31 et 40 ans, ce qui concorde avec la majorité des données de la littérature où la moyenne d'âge variait entre 35 et 39,3 ans [26, 31, 127, 187]. D'autres auteurs comme Saber et al ont rapporté une moyenne d'âge plus élevée (43 ans) mais qui reste inférieure par rapport à celle retrouvée dans la population générale [34].

Ce caractère relativement jeune de cette population implique une moindre responsabilité de facteurs de risque thromboemboliques ou cardiovasculaires classiques. Selon Sullivan, les facteurs de risque retenus de la MTEV au cours du VIH sont l'âge supérieur à 45 ans, l'hospitalisation, la présence d'infection opportuniste, spécialement à cytomégalovirus (CMV), et l'utilisation de l'Indinavir [28]. Dans notre étude, la majorité des patients ne présentait pas de facteurs de risque sous jacents, en dehors d'une immobilisation chez une patiente sous IP, d'un alitement, d'un ATCD de TVP, et d'un tabagisme actif chez une patiente qui a un anévrisme du septum interauriculaire associé à un foramen ovale perméable. Ces facteurs influencent différemment le risque thrombotique. Selon la littérature, le risque de récurrence est évalué entre 5 et 10% par an après un premier épisode de TVP dans la population générale [123]. L'immobilisation et l'alitement sont associés à un risque de MTEV multiplié par 2 (quelque soit l'âge) [128]. L'alitement augmente le risque thrombotique chez les patients âgés de plus de 65 ans de 6 fois par rapport aux sujets non alités [128]. En outre, le tabac qui est un facteur de risque établi de la maladie artérielle, pourrait aussi contribuer à la MVTE [188]. Dans la Mega Study, le tabac est associé à une augmentation modérée du risque de MVTE (OR 1,43), avec un possible effet-dose du nombre de cigarettes sur le risque thromboembolique [189]. Pour les FOP associés ou non à un ASI, ils sont plus fréquents chez les patients ayant un infarctus cryptogénique. L'échocardiographie transœsophagienne

est l'examen de référence pour dépister ces anomalies. Une méta-analyse de plusieurs études cas-témoins a montré une association significative entre le FOP et l'infarctus cérébral du sujet de moins de 55 ans [190]. À ce jour ces anomalies septales constituent un facteur de risque mais pas une cause [190].

Enfin, le sexe féminin est dominant dans notre série à 70%, ce qui n'est pas décrit dans la littérature. En effet, le sex ratio dans les différentes séries est à proximité de 1 [28, 29].

Ø Sur le plan clinique

Au cours de l'infection à VIH, la thrombose interesse plus le versant veineux qu'artériel. En effet, Lijfering et al ont rapporté une fréquence de 10% pour la thrombose veineuse par rapport à 6% pour la thrombose artérielle [100]. Dans notre série, 7 patients ont présenté une thrombose veineuse, par rapport à 4 avec thrombose artérielle. La localisation au niveau des membres inférieurs est la plus fréquente dans notre série. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par Jacobson et al en 2004, qui ont également noté que la localisation au niveau des MI est la plus fréquente (47%) chez 30 patients infectés par le VIH et compliqués de thrombose, suivie de l'embolie pulmonaire qui était présente dans 33% des cas [130]. Saif et al ont aussi trouvé la TVP des MI chez 6 cas parmi 10, suivie de l'EP chez 3 cas [26]. Quatre de nos malades présentent des localisations rares et inhabituelles, comme la thrombose artérielle mésentérique, intra-aortique, la thrombophlébite cérébrale et l'embolie pulmonaire. D'autres localisations exceptionnelles comme la thrombose de la veine rétinienne ou intra-ventriculaire ont été rapportées dans la littérature [26, 191].

Dans une étude concernant les facteurs de risque de thrombose veineuse bilatérale, Casella et al ont noté que l'infection à VIH représentait le principal facteur de risque à côté de la thrombose veineuse proximale (ilio-fémorale), avec un RR à 3,9 [192]. Ces auteurs ont, à ce titre, proposé la recherche systématique du caractère bilatéral en cas de TVP au cours de l'infection à VIH. Dans notre série, aucun cas de thrombose bilatérale n'a été rapporté. Cela étant, probablement du au fait que sa recherche n'a pas été faite de façon systématique dans tous les cas. Néanmoins, une patiente a présenté à la fois un AVC ischémique et une thrombose du MI gauche. Dans ce cas, la stase due à l'hémiplégie aurait favorisé la survenue de la thrombophlébite du MI, compte tenue de l'absence d'une anticoagulation préventive à la phase aigue de l'AVCI.

Selon plusieurs auteurs, le stade de la maladie ainsi que les infections opportunistes semblent être en relation directe avec le développement de la thrombose. Nos résultats confortent cette hypothèse puisque 70% de nos patients sont classés au stade C de la classification CDC. A côté de la tuberculose, l'infection à CMV et la pneumocystose sont les infections opportunistes les plus retrouvées lors de la découverte de thrombose chez les patients séropositifs selon plusieurs séries de littérature. Cela est dû à un état d'hypercoagulabilité par le biais de la production des anticorps antiphospholipides. Dans notre étude les infections sont représentées par une pneumocystose à *pneumocystis jirovecii* dans 2 cas, une tuberculose dans un cas, et une syphilis chez une patiente. Néanmoins, on ne retrouve pas dans la littérature une étude de l'impact de l'association VIH-syphilis dans le développement de thrombose. La syphilis peut engendrer un AVC ischémique en cas de localisation méningo-vasculaire (SMV) [193]. Or, la recherche de TPHA -VDRL dans le LCR est négative chez notre cas, ce qui incrimine le pouvoir thrombogène du VIH dans la survenue de l'AVC ischémique.

Ø Sur le plan paraclinique :

- La biologie:

Le VIH est responsable de plusieurs anomalies de la coagulation comme cela a déjà été démontré dans la partie théorique de notre travail.

Dans notre échantillon, on constate un déficit profond en protéine S et C chez une patiente bien contrôlée sur le plan immuno-virologique (CD4 à 565/mm³, CV : 4079 copies/ml), sans syndrome inflammatoire associé, ni infections opportunistes notables. Les APL sont négatifs chez cette patiente, toutefois, les anticorps anti-protéine S, le TNF α , et les D-dimères n'ont pas été réalisés afin de rechercher une cause à ce déficit. Par contre, le déficit en PS était associé à un état d'immunodéficience profonde chez une autre patiente (CD4 : 150/ mm³, CV : 138 351copies/ml) ce qui peut en être le facteur favorisant. Toutefois, cette patiente était sous AVK au moment du dosage, et par conséquent, le déficit en PS ne sera retenu qu'après recontrôle à distance du traitement par AVK.

Plusieurs auteurs ont souligné la présence des anticorps APL chez les patients séropositifs dès la fin des années quatre-vingts, mais sans pouvoir prouver une association directe entre ces anticorps et la survenue de thrombose chez ces patients. Cependant, d'autres ont mis en évidence une relation significative entre les anticorps APL et le déficit en protéine S. Notre 3ème cas présente des anticorps APL positifs, avec un taux de protéine S normal.

Comme décrit dans la première partie, l'hyperhomocystéinémie pourrait jouer un risque cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH indépendamment du stade de l'infection ou du taux des cellules CD4. Le 7ème cas de notre série présente une hyperhomocystéinémie (sur déficit en vitamine B12), avec un taux de CD4 élevé (825/mm³) et une charge virale non détectable, ce qui concorde avec la littérature.

- La radiologie :

Les sites les plus touchés par la thrombose chez les patients séropositifs sont la veine poplitée et la veine fémorale. Selon Saber et al, la veine poplitée est touchée dans 44,4% des thromboses veineuses, et la veine fémorale dans 51,1% [34]. Ces deux sites sont également les plus touchés dans notre série en plus d'autres sites, comme la veine tibiale postérieure et la veine iliaque. La thrombose dans notre série est caractérisée par son extension et sa multifocalité touchant plus qu'une veine à la fois.

Dans notre étude, le diagnostic radiologique de la TVP s'est basé sur les données de l'écho- Doppler. Une revue de la littérature rapporte que la sensibilité de l'écho- Doppler et sa spécificité sont respectivement de 96,5 et 94% pour l'étage proximal [130]. En distal, sa spécificité est identique, mais sa sensibilité est moindre, seulement de 71,2 à 73 % pour l'ED et 56,8 % pour l'échographie de compression [130]. Cette sensibilité insuffisante a conduit les anglo-saxons à privilégier une exploration limitée en proximal (fémorale commune — poplitée jusqu'à la bifurcation du tronc tibiopéronier), mais répétée 8 ou 15 jours plus tard, afin de rechercher des thromboses distales qui se seraient étendues en proximal [130].

L'exploration des axes ilio-caves, voire fémoro-poplités, peut se faire par angioscanner dans le même temps que l'exploration pulmonaire. Sa performance diagnostique est variable selon les études, elle est proche de celle de l'ED au moins en proximal [130]. Néanmoins, même s'il représente un examen rentable et d'accès aisé, il ne sera pas réalisable dans tous les cas en raison des difficultés d'abord veineux ou de contre-indication au produit de contraste iodé, faisant encore de l'échographie-Doppler l'outil diagnostique privilégié de première intention [194].

La faisabilité théorique de l'exploration veineuse par résonance magnétique ainsi que sa performance ont été également évaluées par quelques études avec des résultats discordants [130]. La difficulté d'accès à l'exploration la fait réserver à des cas très particuliers ou aux échecs de l'exploration ED [130].

Pour l'embolie pulmonaire, la scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion (V/P) reste une référence, malgré le développement de l'angioscanner selon Freeman et al [195]. En effet, un angioscanner négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'EP en cas de forte probabilité clinique, sa valeur prédictive négative dans cette situation n'étant que de 60 % [196]. Dans notre série, le diagnostic de l'embolie pulmonaire s'est basé sur les données de l'angioscanner pulmonaire.

Un comparatif des avantages et inconvénients des diverses techniques d'imagerie est présenté dans le tableau suivant d'après Cook et al (tableau 18) [197].

Tableau 18: comparaison des tests diagnostiques pour le diagnostic des thromboses veineuse d'après Cook et al

Test diagnostic	Indication	Apports de l'imagerie	Limites	Risques
Échographie-doppler complet	Suspicion de TV proximale ou distale	Bonne sensibilité et spécificité pour l'exploration proximale et distale	Transfert Mobilisation Bon opérateur	Non connus
Phlébographie	Suspicion de TV proximale ou distale	Examen de référence	Technique Non applicable en cas d'œdème	Produit de contraste Néphrotoxicité
Angioscanner	Suspicion de TV ou EP ^b	Bonne sensibilité et spécificité Exploration ilio cave et MI ^c jusqu'en poplité	Transfert Mobilisation	Produit de contraste Néphrotoxicité
Angiographie par résonance magnétique	Suspicion de TV ou EP ^b	Bonne sensibilité et spécificité Exploration ilio cave et MI ^c (peu d'études)	Transfert Mobilisation Difficile si ventilation mécanique	Produit de contraste Néphrotoxicité

^a TVP : thrombose veineuse profonde.

^b EP : embolie pulmonaire.

^c MI : membres inférieurs.

En ce qui concerne la thrombose artérielle, la place de l'artériographie doit être discutée, elle tend cependant à être remplacée par l'angioscanner, voire l'angio-IRM [198].

En présence d'une ischémie sévère sur une artère manifestement saine, elle risque de faire perdre un temps précieux, la désobstruction doit être effectuée au plus vite. Lorsque l'ischémie est très récente, ou qu'un doute existe sur la présence d'athérome associé, ou d'une autre localisation, l'artériographie préopératoire est souhaitable [198]. Dans notre étude, aucune artériographie n'a été réalisée, le diagnostic de l'AVC ischémique été fait grâce au scanner cérébral dans les 2 cas, la thrombose mésentérique été mise en évidence par angioscanner abdominal, et la thrombose intra-aortique par angioscanner thoracique.

Ø Sur le plan thérapeutique :

- Traitement antirétroviral :

Le traitement antirétroviral en particulier l'IP est pourvoyeur d'anomalies lipidiques. Pourtant 2 patients de notre série ont été mis sous traitement antirétroviral incluant un IP, et n'ont pas présenté de troubles lipidiques. L'étude DAD démontre qu'il existe un risque relatif d'IDM de l'ordre de 26 % pour chaque année d'utilisation d'un IP [147]. En 2008, les mêmes auteurs ont rapporté des résultats mettant en évidence une association entre le risque d'IDM et l'utilisation d'abacavir (RR = 1,90) ou de didanosine (RR = 1,49) jusqu'à 6 mois après leur arrêt. Cette augmentation du risque persiste même après ajustement des autres paramètres (taux de CD4, charge virale, tension artérielle, glycémie, lipides). Ce risque semble être réversible à l'arrêt de l'Abacavir et non lié à un effet cumulatif. En revanche, dans cette analyse, l'exposition cumulée à l'efavirenz (EFV) ou la névirapine (NVP) ne s'accompagne pas d'un surrisque d'IDM. Enfin, un surrisque, en partie liée aux dyslipidémies, est retrouvé pour l'exposition cumulée aux IP, à l'exception du saquinavir (SQV).

Dans l'étude SMART, le risque relatif de développer un IDM était de 4,3 (19 cas) pour les patients sous ABC par rapport aux patients qui ne sont pas sous cette molécule après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires classiques. Dans cette analyse, il n'y avait pas d'augmentation du risque d'IDM associé à une exposition à la didanosine [87].

A ce titre, un groupe d'experts a proposé dans le Rapport Yeni 2010, le schéma de prise en charge suivant [185] :

- prendre en charge les facteurs de risque habituels : tabac, tension artérielle, indice de masse corporelle (IMC), bilan glucido-lipidique, sédentarité...,
- chez les patients naïfs d'ARV : difficile de trancher au vu de ces résultats et de donner des recommandations concernant l'introduction de l'ABC,

- chez les patients prétraités avec haut risque cardio-vasculaire ayant une charge virale indétectable : éviter l'ABC si possible en fonction de l'histoire thérapeutique et des données de résistance pour chaque patient individuellement,
- chez les patients pré-traités avec de l'ABC dans leur schéma de traitement depuis plus de 1 an : évaluation bénéfice/risque en fonction de chaque cas, s'orienter vers des schémas avec nouvelles classes thérapeutiques.

Dans notre série, l'IP était changé par l'EFV chez une patiente, et gardé chez une autre patiente qui était également sous ABC. Cette patiente est décédée 3 mois après sa sortie. Pour les autres patients, le traitement antirétroviral s'est basé sur l'association 3TC/AZT/EFV.

- Traitement antithrombotique :

La littérature n'a pas suggéré un protocole particulier pour le traitement antithrombotique chez les patients infectés par le VIH. Leur gestion se fait de manière similaire à celle des patients séronégatifs. Le traitement antithrombotique était à base d'HBPM et d'AVK dans neuf cas, et d'antiagrégants plaquettaires dans un cas d'AVC ischémique, avec une bonne évolution clinique à court terme dans la majorité des cas. L'évolution était marquée par la survenue de 3 décès, sans aucun cas de récurrence signalée. Selon la littérature les patients VIH ont un risque accru de complication hémorragique sous traitement anticoagulant vu la possibilité d'interactions médicamenteuses avec le traitement antirétroviral. Ce risque est majoré également par la thrombopénie qui fait partie des complications hématologiques de l'infection à VIH, ou qui peut être secondaire au traitement héparinique. Dans notre série, aucun cas d'accidents hémorragiques n'a été observé durant le suivi.

La durée du traitement anticoagulant dans ces cas rejoint celle des sujets séronégatifs.



D - Conclusion



Conclusion :

Depuis l'avènement des multiples thérapies antirétrovirales, l'espérance de vie des patients infectés par le VIH s'est considérablement allongée. De ce fait, la nature des maladies liées au VIH a changé, passant d'infections opportunistes vers des complications à long terme telles que les maladies athéro-thrombotiques.

La prévalence de la thrombose chez les séropositifs est jusqu'à 10 fois plus supérieure que celle retrouvée dans la population générale. Son mécanisme est multifactoriel, dominé par l'état d'hypercoagulabilité dû au VIH lui-même, l'immunodépression et les effets iatrogènes des antirétroviraux notamment les IP. Ces accidents thrombotiques représentent en l'absence de dépistage de facteurs de risques actuellement mieux connus, un facteur pronostic péjoratif d'où la nécessité des mesures préventives systématiques.

Ce problème doit attirer l'attention des cliniciens pour pouvoir prévenir et assurer une prise en charge précoce et adéquate permettant la diminution du risque thrombotique et de ses complications.



E - Résumé



Résumé :

La maladie thrombotique est de plus en plus rapportée au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV). Elle intéresse avec prédilection le territoire veineux. L'atteinte du versant artériel, bien que rare est de plus en plus rapportée. Ces accidents thrombotiques seraient multi-factoriels dus à un état d'hypercoagulabilité provoqué par le VIH lui-même, étant responsable d'un déséquilibre immunitaire, de troubles de l'hémostase, et d'un état inflammatoire prolongé. Ils sont dus également aux infections opportunistes et aux effets iatrogènes des antirétroviraux.

Afin d'évaluer les caractéristiques cliniques et biologiques de cette affection ainsi que la conduite thérapeutique, nous avons mené une étude rétrospective qui inclut les patients ayant présenté un accident thrombotique quelque soit le territoire avec une sérologie VIH positive en Elisa et confirmée au Western Blot, pris en charge dans le pôle d'excellence Rabat Nord entre janvier 2006 et mai 2012.

Parmi les 384 dossiers inclus, 10 cas de thrombose ont été retenus soit une prévalence de 2,6%. Il s'agit de 7 femmes et de 3 hommes âgés de 39.4 ± 8 ans (24-54 ans).

La thrombose était de type veineux dans 7 cas, intéressant les membres inférieurs dans 4 cas, l'artère pulmonaire dans 1 cas, le sinus latéral gauche dans un cas, et le sinus longitudinal supérieur dans un cas. Un AVCI intéressant le territoire de l'artère sylvienne a été noté chez 2 patients, une thrombose de l'artère mésentérique et une thrombose intra-aortique étaient décrites dans 2 autres cas. A noter qu'une patiente avait de façon simultanée une thrombose de l'artère sylvienne droite et de la veine fémorale gauche.

La thrombose était révélatrice de l'infection à VIH dans 7 cas. Dans les trois autres cas, le délai de survenue de la thrombose était de 4 ans en moyenne. Deux de ces patients étaient sous inhibiteurs de protéase. Tous les patients avaient une infection à VIH de type 1. Le taux moyen de CD4 était à $300 \pm 200/\text{mm}^3$, et la mesure plasmatique moyenne de charge virale était de 354 449 copies/ml. Au moment de l'accident thrombotique, un patient était au stade A, 2 au stade B et 7 au stade C de la classification CDC. Les infections associées notées chez deux malades étaient la tuberculose pulmonaire et la pneumocystose. On a noté un déficit profond en PC et en PS dans 1 cas, un FOP dans un cas, une hyperhomocystéinémie sur carence en vitamine B12 dans un cas, et une patiente avait un syndrome des anti-phospholipides associé. A coté des ces anomalies, d'autres facteurs de risque classiques ont été rapportés comme l'alitement, l'immobilisation, le tabagisme et l'ATCD de TVP.

Le traitement a consisté en une anticoagulation curative chez 9 cas, un antiagrégant plaquettaire dans un cas, et une trithérapie dans 8 cas. L'IP a été remplacé par un INNTI dans 1 cas. L'évolution était favorable dans 7 cas, alors que 3 patients sont décédés.

Le pronostic actuel de l'infection à VIH s'est considérablement amélioré avec l'avènement de la trithérapie mais au prix de complications notamment thrombogènes. Ce problème doit attirer l'attention des cliniciens pour pouvoir prévenir et assurer une prise en charge précoce et adéquate permettant la diminution du risque thrombotique et de ses complications.

Abstract

Thrombotic disease is increasingly reported in the infection of human immunodeficiency virus (HIV). It interests with predilection the venous territory. Arterial thrombosis although rare is also increasingly reported. These thrombotic events are multifactorial due to a hypercoagulable state caused by HIV, which is responsible for an immune imbalance, impaired hemostasis, and a prolonged inflammatory state. They are also due to opportunistic infections and iatrogenic effects of antiretrovirals.

To evaluate clinical, biological characteristics and therapeutic approach of this disease, we conducted a retrospective study that includes patients with a thrombotic event living with HIV infection who were treated at the North pole of excellence Rabat between January 2006 and May 2012.

Among 384 patients included, 10 cases of thrombosis were selected. So the prevalence was 2.6%. They are 7 women and 3 men aged 39.4 ± 8 years (24-54 years).

Venous thrombosis was described in 7 cases, affecting the lower limbs in 4 cases, the pulmonary artery in 1 case, the left lateral sinus in 1 case, and the superior sagittal sinus in 1 case. Ischemic stroke was noted in 2 patients, mesenteric and intra-aortic thrombosis were described in two other cases. Note that a patient had simultaneously an ischemic stroke of and a DVT.

Thrombosis was revealing of HIV infection in 7 cases. In the other cases, the delay of thrombosis event was 4 years later. 2 of these patients were on protease inhibitor. All patients had an HIV type 1. The mean CD4 count was $300 \pm 200/\text{mm}^3$, and the mean plasmatic viral load was 354,449 copies/ ml. One patient was in stage

A at the time of the thrombotic event, 2 in stage B, and 7 in stage C of the CDC classification. The opportunistic infections found in our series were tuberculosis and *Pneumocystis carinii* pneumonia. There was a profound deficiency in PC and PS in one case, a PFO in one case, hyperhomocysteinemia due to vitamin B12 deficiency in one case. Finally, one patient had an antiphospholipid syndrome associated. In addition to these abnormalities, other traditional risk factors were reported as bed rest, immobilization, smoking and previous history of DVT.

The treatment consisted of a curative anticoagulation in 9 cases, associated with platelet antiaggregant in 1 case and triple therapy in 8 cases. The IP was replaced by an NNRTI in 1 case. The evolution was favorable in 7 cases, while 3 died.

The current prognosis of HIV infection has improved considerably with the advent of HAART, but it has many complications, especially thrombogenic. Clinicians should be attentive to this problem for prevention and provide early and adequate management to reducing the risk of thrombosis and its complications.

الملخص

تفيد التقارير إلى تزايد نسبة التجلط الدموي خلال مرض نقص المناعة البشرية

المكتسبة (الإيدز)، حيث ان التجلط الوريدي هو الأكثر شيوعا مقارنة بالتجلط الشرياني، و يعود هذا الأمر إلى الحالة الخثارية التي يسببها فيروس نقص المناعة البشرية المسؤول عن اختلال المناعة، عن اضطراب تخثر الدم وعن حالة اللالتهاب المزمن، إضافة إلى بعض العدوى الانتهازية والآثار الجانبية لمضادات الفيروسات.

بهدف تقييم الخصائص السريرية والبيولوجية والعلاجية لهذا الاضطراب، أجرينا دراسة استيعادية تشمل المرضى الذين يعانون من التجلط الدموي الوريدي أو الشرياني خلال إصابتهم بفيروس نقص المناعة البشرية المشخص باختبار ELISA والمؤكد باختبار Western Blot، والذين يعالجون في قطب التميز للرباط والمنطقة الشمالية، وذلك من يناير 2006 إلى مايو 2012.

من مجموع 384 مريض مصاب بداء فقدان المناعة المكتسبة، وجدنا 10 حالات تجلط، أي ما يناهز نسبة 2.6%، وهم سبع نساء وثلاثة رجال تتراوح أعمارهم بين 39.4 ± 8 سنوات (24-54 سنة).

لقد هم تجلط الدم الوريدي 7 حالات، حيث أصيبت الأطراف السفلية في 4 حالات، الشريان الرئوي في حالة واحدة، الجيب الجانبي الأيسر للدماغ في حالة واحدة، والجيب الطولي العلوي في حالة واحدة. أما تجلط الدم الشرياني فقد هم الشريان الدماغي الأوسط عند مريضتين، الشريان المساريقي في حالة واحدة، والأبهر في حالة واحدة. وتجدر الإشارة إلى أن مريضة تعرضت في وقت واحد إلى جلطة في الشريان الدماغي الأوسط ووريد الفخذ.

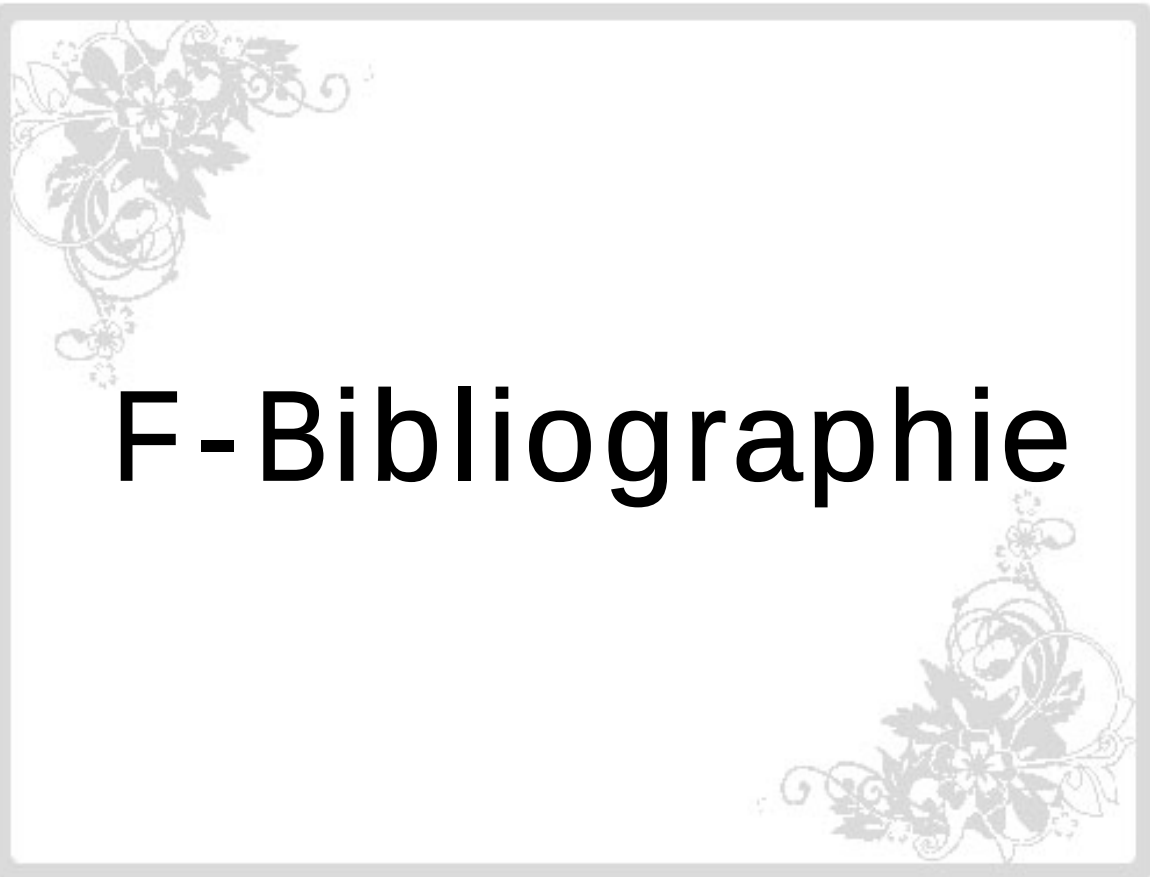
لقد كان تخثر الدم أول مظاهر عدوى فيروس نقص المناعة البشرية عند 7 حالات. أما في الحالات الثلاث الأخرى، فكان المدى المتوسط الذي يفصل بين تشخيص العدوى والتخثر هو 4 سنوات. و نشير إلى أن مريضين من هؤلاء كانوا يعالجون بمثبطات الأنزيم البروتيني. جميع الحالات كانوا يعانون من فيروس نقص المناعة البشرية من نوع 1،

مع معدل يناهز $300 \pm 200/\text{mm}^3$ بالنسبة للخلايا CD4، و معدل حمل فيروسي يقدر ب مل/ نسخة 354449.

أما بالنسبة لتصنيف CDC، فمريض واحد كان في المرحلة A، مريضين في المرحلة B، بينما 7 كانوا في المرحلة C. خلال هذه الدراسة تم تسجيل مرض السل الرئوي والالتهاب الرئوي الجؤجئي كعدوى الانتهازية. إضافة إلى نقص في البروتينات S و C في حالة واحدة و زيادة في الهوموسيستين نتيجة عوز في فيتامين B12 في حالة واحدة.، أما مريضة فقد كانت تعاني من فتحة بين أذيتي القلب، و أخرى من متلازمة مضادات الفوسفوليبيد. وإلى جانب هذه المتغيرات، تم تسجيل عوامل أخرى كقلة الحركة، والتدخين وتجلط الدم سابقا.

اعتمد علاج تجلط الدم في 9 حالات على مميعات الدم، وعلى مضادات الصفائح الدموية في حالة واحدة. إضافة إلى مضادات الفيروسات العالية النشاط في ثمان حالات. مع نتيجة إيجابية عند 7 مرضى، في حين توفي ثلاث.

قد تحسن التطور الحالي لعدوى فيروس نقص المناعة البشرية إلى حد كبير إثر ظهور مضادات الفيروسات العالية النشاط، لكن ذلك على حساب كثير من التعقيدات كتخثر الدم. هذه المشكلة تحتاج إلى جذب انتباه الأطباء من أجل الوقاية وتوفير العلاج في وقت مبكر للحد من مخاطر تجلط الدم ومضاعفاته.



F - Bibliographie



Bibliographie :

1. Journée mondiale de lutte contre le SIDA. «Objectif: zéro nouvelle infection à VIH, zéro discrimination, zéro décès lié au sida». Ministère de la Santé. 2011.
2. S K Klein, EJ Slim, MD de Kruif et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? Neth J Med. 2005; 63: 129–36.
3. A Mocroft, P Reiss, J Gasiorowski et al. Serious fatal and non fatal non AIDS defining illnesses in Europe. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 55: 262-70.
4. J Izopet, R Bauriaud, C Pasquier. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Infectiologie. 2007 (3) : 413-33.
5. F Brun-Vézinet, M Wainberg. HIV : structure, classification et physiopathologie. Traité de Virologie Médicale. 2003: 319-21.
6. V Hentgen, S Jauréguiberry, M Bélec. L'infection à VIH. Dev Santé. 2003; 168 :1.
7. Le point sur l'épidémie de sida. ONUSIDA. 2009 : 7-8.
8. G Mumtaz, N Hilmi, A Zidouh et al. Analyse des modes de transmission du VIH au Maroc. Direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies. Programme national de lutte contre les IST/sida. Ministère de la santé. Royaume du Maroc. 2010 : 8.
9. A Vabret, R Verdon, J Brouard. Les maladies virales: symptômes et syndromes. Vadmecum des maladies virales. 2003: 141-9.
10. X Anglaret, E Mortier. In Infection à VIH. Maladie infectieuses. 2003(3) :85-6.
11. F Barré-Sinoussi. In Virologie fondamentale de l'infection VIH. VIH. 2007: 3-10.

12. JM Coffin. Introduction to HIV. *In* The evolution of HIV. 1999. 31-2
13. F Chaix, C Goujard. Actualités sur les traitements de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Rev méd int.* 2009;30 : 543-54.
14. LF Chen, J Hoy, SR Lewin. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust.* 2007; 186 (3): 146-51.
15. A Calmy, V Schiffrer, B Hirschel. VIH/sida : nombreuses nouveautés. *Rev Med Suisse.* 2011; 7: 159-63.
16. F Jobin. Pathogénie, épidémiologie, et notions cliniques. *Thromboembolies veineuses. La thrombose.* 1995 : 96-7.
17. JF Schve. Physiopathologie des affections thrombotiques. *Arch Pédiatr.* 2002; 9: 134-6.
18. S Duboeuf. L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités pharma.* 2010; 501 :14-5.
19. T de Revel, K Doghmi. Physiologie de l'hémostase. *EMC-Dentisterie* 2004; 1: 71-81.
20. Biogenic. Schéma de la coagulation. Site corporatif de Biogenic. http://www.biogenic.fr/cq/textes/t_hemostase_shema.htm
21. S R Deitcher. Disorders of hemostasis and thrombosis. *Atlas of clinical hematology.* 2004 :185-6.
22. IA Naess, SC Christiansen, P Romundstad, SC Cannegieter, FR Rosendaal, J Hammerstrom. Incidence and mortality of venous thromboembolism: a population based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 692-9.
23. I Coiteux, L Mazzolai. La thrombose veineuse profonde: épidémiologie, facteurs de risque et évolution naturelle. *Praxis.* 2006; 95: 455-9.

24. KL Hassell, DC Kressin, A Neumann, R Ellison, R Marlar. Correlation of antiphospholipid antibodies and protein S deficiency with thrombosis in HIV-infected men. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994; 5:455-62.
25. SL George, S Swindells, R Knudson, JT Stapleton. Unexplained thrombosis in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: report of seven cases. *AMERICA J MED*. 1999; 127: 624 -6.
26. MW Saif, R Bona, B Greenberg. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDs*. 2001; 15 : 311–20.
27. SJ Howling, PJ Shaw, RF Miller. Embolie pulmonaire aiguë chez des patients atteint de la maladie VIH. *Trans Sex Infect*.1999; 75: 25-9.
28. PS Sullivan, MS Dworkin, JL Jones, GT Hooper. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2000; 14: 321-4.
29. M Bibas, G Biava, A Antinori. HIV-associated venous thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011; 3: e2011030.
30. RBS Laing, RP Brettelle, CLS Leen. Venous thrombosis in HIV infection. *Int J STD AIDS*. 1996; 7: 82-5.
31. LD Rasmussen, M Dybdal, J Gerstoft et al. HIV and risk of venous thromboembolism, a danish nationwide population-based cohort study. *VIH Med*. 2011; 12: 202-10.
32. SL Fultz, KA McGinnis, M Skanderson, MT Ragni. Association of venous thromboembolism with human immunodeficiency virus and mortality in veterans. *Am J Med*. 2004; 116: 420–3.
33. RE Jenkins, BS Peters, AJ Pincer. Maladie Thromboembolic disease in AIDS is associated with cytomegalovirus disease. *AIDS*. 1991; 5:1540-2.

34. AA Saber, A Aboolian, RD Laraja, H Baron, K Hanna. HIV/AIDS and the risk of deep vein thrombosis: a study of 45 patients with lower extremity involvement. *Am Surg.* 2001; 67: 645–7.
35. AS Copur, PR Smith, V Gomez, M Bergman, P Homel. HIV infection is a risk factor for venous thromboembolism. *AIDS Patient Care STDs.* 2002;16: 205–9.
36. AA Ahonkhai, KA Gebo, M Streiff, RD Moore, JB Segal. Venous thromboembolism in patients with HIV/AIDS a case control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 48: 310-4.
37. J Malek, R Rogers, J Kufera, JM Hirson. Venous thromboembolic disease in the HIV-infected patient. *Am J Emerg Med.* 2011; 29: 278-82.
38. NF Crum-Cianflone , J Weekes, M Bavaro. Thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. *MST Sida Patient Care.* 2008; 22: 771-8.
39. P Zabsonre, AK Samadoulougou, JY Toguyeni, JP Kabore. Épidémiologie de la maladie veineuse thromboembolique au cours du SIDA en Afrique Sub Saharienne. *ANGÉIO.* 2009; 61: 42-6.
40. D Borgel, M Alhenc-Gelas, M. Aiach, S Gandrill. Diagnostic du déficit en protéine S. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 2007; 22: 366-72.
41. A Joshi, JP Jaisa. Deep vein thrombosis in protein S deficiency. *J Nepal Med Assoc* 2010 ; 49: 56-8.
42. S Gandrille, D Borgel, M Aiach. Bases moléculaires des déficits en protéine S. *S Thromb Vaiss.* 1997; 9: 285-90.
43. E Castoldi, LFA Maurissen, D Tormene et al. Similar hypercoagulable state and thrombosis risk in type I and type III protein S deficient individuals from families with mixed type I/III protein S deficiency. *Haematol.* 2010; 95:1563-71.

44. M Pulik, D Le Bret-Lerolle. Acquired protein S deficiency and HIV infection. *Ann Med Intern.* 1992; 143 : 57-60.
45. P Toulon. Hémostase et infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Ann Bio Clin.* 1998; 56: 153-60.
46. A Lafeuillade, MC Alessi, I Poizot-Martin et al. Endothelial cell dysfunction in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992; 5:127-31.
47. P Toulon, JC Gris, Y Demay et al. Acquired protein S deficiency in HIV-infected patients is not related to activated protein C resistance. *Haemostasis.* 1994; 24 : 306.
48. G Pontrelli, AM Martino, HK Tchidjou et al. HIV is associated with thrombophilia and high D-dimer in children and adolescents. *AIDS.* 2010; 24: 1145-51.
49. A Lafeuillade, MC Alessi, I Poizot-Martin et al. Protein S deficiency and HIV infection. *N Engl J Med.* 1991; 324 : 1220.
50. F Bissuel, M Berruyer, X Causse, M Dechavanne, C Trepo. Acquired protein S deficiency: correlation with advanced disease in HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992; 5: 484-9.
51. JF Schved, JC Gris, A Michaud et al. Study of the protein S system in HIV-infected patients : acquired protein S deficiency or unsuitable assays?. *Blood Coag Fibrinol.* 1992; 3 : 295-301.
52. CP Stahl, CS Wideman, TJ Spira, EC Haff, GJ Hixon, BL Evatt. Protein S deficiency in men with long-term human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1993. 81: 1801-7.
53. M Sorice , T Griggi , P Arcieri et al. Protein S and HIV infection. The role of anticardiolipin and anti-protein S antibodies. *Thromb Res.* 1994; 73 : 165-75.

54. AM Levine, C Vigen, J Gravink et al. Progressive prothrombotic state in women with advancing HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42: 572-7.
55. M Erbe, V Rickerts, RM Bauersachs, E Lindhoff-Last. Acquired protein C and protein S deficiency in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003; 9: 325-31.
56. YP Shen, EP Frenkel. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected patients. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2004; 10: 277-80.
57. MW Saif, B Greenberg. HIV and Thrombosis: A Review. *AIDS PATIENT CARE and STDs*. 2001; 15: 15-24.
58. LA Marcos, R Majid, N Hamzeh, N Mehta, M Escobar. An acute intracerebral vein thromboses in AIDS with protein C and S deficiency. *Int J STD & AIDS*. 2008; 19 : 59-61.
59. A Lafeuillade , M Sorice, T Griggi, P Pellegrino, M Geoffroy, N Profizi. Role of autoimmunity in protein S deficiency during HIV-1 infection. *Infection* 1994; 22: 201-3.
60. WC Hooper , DJ Phillips , MJ Ribeiro et al. Tumor necrosis factor-alpha down-regulates protein S secretion in human microvascular and umbilical vein endothelial cells but not in the HepG-2 hepatoma cell line. *Blood*. 1994; 84: 483-9.
61. M Berruyer, M Hanss, P Ffrench, M Dechavanne. Anomalies Constitutionnelles de l'hémostase impliquées dans la thrombose veineuse. *Rev Française des Laboratoires*. 2002; 339: 45-52.
62. KL Kiser, ME Badowski. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Patients With HIV. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 1292-302.

63. SE Feffer, RL Fox, MM Orsen, KJ Harjai, AE Glatt. Thrombotic tendencies and correlation with clinical status in patients infected with HIV. *South Med J.* 1995; 88: 1126-30.
64. RA Asherson, Y Shoenfeld. Human immunodeficiency virus infection, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2003; 30: 214-9.
65. J Constans, V Guérin, A Couchouron et al. Autoantibodies directed against phospholipids or human b2-glycoprotein 1 in HIV-seropositive patients: relationship with endothelial activation and antimalonic dialdehyde antibodies. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28: 115–22.
66. C Petrovas, PG Vlachoyiannopoulos, T Kordosis, HM Moutsopoulos. Antiphospholipid antibodies in HIV infection and SLE with or without antiphospholipid syndrome: Comparisons of phospholipid specificity, avidity and reactivity with beta2-GPI. *J Autoimmun.* 1999; 123: 347-55.
67. I Palomo , M Alarcon, C Sepulveda et al. Prevalence of antiphospholipid and antiplatelet antibodies in human immunodeficiency virus (HIV)-infected Chilean patients. *J Clin Lab Anal.* 2003; 17: 209–15.
68. S Loizou, S Singh, E Wypkema, RA Asherson. Anticardiolipin, anti-b2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:1106–11.
69. L Galvão, C Brites, ML Atta. Antiphospholipid antibodies in HIV-positive patients. *Clin Rheumatol.* 2007; 26:1825–30.
70. GF De Larranaga, RR Forastiero, LO Carreras, BS Alonso. Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS: a comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 1999; 96: 19-25.

71. A Abdollahi, A Morteza. Serum concentrations of antiphospholipid and anticardiolipin antibodies are higher in HIV-infected women. *Rheumatol Int.* 2011; 30: 1-6.
72. M Ramos-Casals, R Cervera, M Lagrutta et al. Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (Hepatitis C Virus/HIV Infection): Description of 82 Cases. *HIV/AIDS.* 2004; 38: 1009-16.
73. A Hassoun, Z Al-kadhimi, J Cervia. HIV Infection and antiphospholipid antibody: Literature review and link to the antiphospholipid syndrome. *AIDS PATIENT CARE and STDs.* 2004; 18: 333- 40.
74. AN Leder, B Flansbaum, G Zandman-Goddard, R Asherson, Y Shoenfeld. Antiphospholipid syndrome induced by HIV. *Lupus.* 2001; 10: 370-4.
75. K Yoganathan, A Benton. Haemorrhagic transformation of cerebral infarction in an AIDS patient - thrombophilia screen essential!. *Int J STD AIDS.* 2009; 20: 801-2.
76. D Sène, JC Piette, P Cacoub. Aticorps antiphospholipide, syndrome des anticorps antiphospholipides et infections virales. *Rev Med Int.* 2009; 302 : 135-41.
77. M Galli, D Luciani, G Bertolini, T Barbui . Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003; 101: 1827-32.
78. N Abuaf, S Laperche, B Rajoely et al. Autoantibodies to phospholipids and to the coagulation proteins in AIDS. *Thromb Haemost.* 1997; 77: 856–61.
79. D Sedláček, Z Ulcová-Gallová, L Milichovská, P Nováková, Z Rokyta. Seven Antiphospholipid Antibodies in HIV-Positive Patients: Correlation with Clinical Course and Laboratory Findings. *AJRI.* 2003; 50: 439–43.

80. P Toulon, M Lamine, I Ledjev et al. Heparin cofactor II deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thromb Haemost.* 1993; 70: 730-5.
81. P Toulon, JC Gris, N Candia et al. Increased plasmin generation and activity in HIV-infected patients : in vivo rather than in vitro activation of the fibrinolytic system. *Fibrinolysis.* 1994 ; 8: 128-31.
82. GK Hansson. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1685-95.
83. H Vidula, L Tian, K Liu et al. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 85-93.
84. M Lederman, LA Kalish, Asmuth D, Fiebig E, M Mileno et al. 'Modeling' relationships among HIV-replication, immune activation and CD4⁺ T cell losses using adjusted correlative analyses. *AIDS.* 2000; 14: 951-8.
85. B Lau, R Sharrett, LA Kingsley, W Pot, FJ Pallela et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 64-70.
86. F De Lorenzo, S Collot-Teixeira, M Boffito, M Feher, B Gazzard, JL McGregor. Metabolic-Inflammatory Changes, and Accelerated Atherosclerosis in HIV Patients: rationale for preventative measures. *current medicinal chemistry.* 2008; 15: 2991-9.
87. LH Kuller, R Tracy, W Belloso et al. Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLoS Med.* 2008; 5: 203.
88. TN Funderburg, E Mayne, FS Sieg, R Asaad et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *BLOOD.* 2010; 115: 161-7.

89. L Pantanowitz, BJ Dezube. Monocytes tied to HIV-associated Thrombosis. *Blood*. 2010; 115: 156-7.
90. W Herrmann. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39: 666-7.
91. DS Wald, M Law, JK Morris. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002; 325: 1202-9.
92. I Bouchti, C Sordet, JL Kuntz, J Sibilia. Une athéromatose sévère au cours d'une polyarthrite rhumatoïde: rôle de l'hyperhomocystéinémie ?. *Rev Rhumatisme*. 2008; 75: 684-6.
93. G Guaraldi, P Ventura, E Garlassi et al. Hyperhomocysteinaemia in HIV-infected patients: determinants of variability and correlations with predictors of cardiovascular disease. *HIV Med*. 2009; 10: 28-34.
94. E Bernasconi, M Uhr, L Magenta, A Ranno, A Telenti. Homocysteinaemia in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15: 1081-2.
95. F Müller, AM Svardal, P Aukrust, RK Berge, PM Ueland, SS Froland. Elevated plasma concentration of reduced homocysteine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 242-8.
96. M Janier, B Flageul, L Drouet et al. Cutaneous and plasma values of von Willebrand factor in AIDS: a marker of endothelial stimulation? *J Invest Dermatol*. 1988 ; 90 : 703-7.
97. P Aukrust, S Bjornsen, B Lunden et al. Persistently elevated levels of von Willebrand factor antigen in HIV infection. Downregulation during highly active antiretroviral therapy. *Thromb Haemost*. 2000; 84: 183-7.

98. H Fezouil, G Gamier, B Taillan, JP Cassutol, A Pesce. Anomalies de l'hémostase et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Med Int.* 1996; 17: 738-45.
99. A Joshi, JP Jaisal. Deep vein thrombosis in protein S deficiency. *J Nepal Med Assoc.* 2010 ; 49: 56-8.
100. WM Lijfering, HG Sprenger, RR Georg, PA van der Meulen, J van der Meer. Relationship between Progression to AIDS and Thrombophilic Abnormalities in HIV Infection. *Clin Chem.* 2008; 54: 1226–33.
101. VW van Hinsbergh. Endothelium role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 93-106.
102. US Kristoffersen, K Kofoed, G Kronborg, AK Giger, A Kjaer, AM Lebech. Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009; 10: 79-87.
103. H Mu, H Chai, PH Lin, Q Yao, C Chen. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg.* 2007; 31: 632– 43.
104. AM Lebech, US Kristoffersen, N Wiinberg et al. Coronary and peripheral endothelial function in HIV patients studied with positron emission tomography and flow-mediated dilation: relation to hypercholesterolemia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35: 2049–58.
105. A Solages, JA Vita, DJ Thornton et al. Endothelial Function in HIV-infected Persons. *Dis Clin Infect.* 2006; 42: 1325-32.
106. A Blum, V Hadas, M Burke, I Yust, A Kessler. Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction. *Clin Cardiol.* 2005; 28:149–53.

107. D Francisci, S Giannini, F Baldelli et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS*. 2009; 23: 589-96.
108. FJ Torriani, L Komarow, A Robert. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy the ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardio*. 2008; 52: 569-76.
109. A Modesti, BC Nair, A Cafaro et al. The tat protein of human immunodeficiency virus type-1 promotes vascular cell growth and locomotion by engaging the $\alpha 5\beta 1$ and $\alpha v\beta 3$ integrins and by mobilizing sequestered basic fibroblast growth factor. *Blood*. 1999; 94: 663-72.
110. S Dhawan, RK Puri, A Kumar et al. Human Immunodeficiency Virus-1-tat protein induces the cell surface expression of endothelial leukocyte adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule in human endothelial cells. *Blood*. 1997; 90: 1535-44.
111. TA Kim, HK Avraham, YH Koh, S Jiang, IW Park, S Avraham. HIV-1 tat-mediated apoptosis in human brain microvascular endothelial cells¹. *J Immunol*. 2003;170; 2629-37.
112. G Barillari, C Sgadari, V Fiorelli et al. The Tat Protein of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Promotes Vascular Cell Growth and Locomotion by Engaging the $\alpha 5\beta 1$ and $\alpha v\beta 3$ Integrins and by Mobilizing Sequestered Basic Fibroblast Growth Factor. *Blood*. 1999; 94: 663-72.
113. G.scherl, C Hohenadl, O Schatz . Infection With Human Immunodeficiency Virus-1 Increases Expression of Vascular Endothelial Cell Growth Factor in T Cells: Implications for Acquired Immunodeficiency Syndrome-Associated Vasculopathy. *Blood*. 1999; 93: 4232-41.

114. R Manfredi, L Calza. The risk of myocardial infarction during HIV infection treated with antiretroviral combinations. *Rev Latinoam Hipertensión*. 2009; 4: 86-104.
115. ER Kline, RL Sutliff. The roles of HIV-1 proteins and antiretroviral drug therapy in HIV-1-associated endothelial dysfunction. *J Investig Med* 2008; 56: 752-69.
116. E Pretorius, HM Oberholzer, E Smit. Ultrastructural Changes in Platelet Aggregates of HIV Patients: A Scanning Electron Microscopy Study. *Ultrastructural Pathology*. 2008; 32: 75-9.
117. T Youssefian, A Drouin, JM Masse, J Guichard, EM Cramer. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood*. 2002; 99: 4021-9.
118. KD Martyn, MJ Kim, MT Quinn, MC Dinanuer, UG Knaus. p21-activated kinase (Pak) regulates NADPH oxidase activation in human neutrophils. *Blood*. 2005; 106: 3962-9.
119. G Barbaro, SD Fisher, SE Lipshultz. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1:115-24.
120. D Torre. Nitric oxide and endothelial dysfunction in HIV type 1. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 1086-7.
121. AD Schechter, BA Berman, L Yi et al. HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 10142-7.
122. R Trotti, M Rondanelli, A Anesi et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in HIV-infected patients: relationship to oxidative stress. *FIBRINOL PR*, 1999; 13: 113-7.

123. P Léger, D Barcat, C Boccalon, J Guilloux, H Boccalon. Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. EMC-Cardiologie Angéiologie. 2004; 1: 80–96.
124. E Oger, K Lacut, PY Scarabin. Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. Ann Cardiol Angeiol. 2002; 51:124–8.
125. V Appay, S Rowland Jones. Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? Trends Immunol. 2003; 23: 580–5.
126. AG Holst, G Jensen, E Prescott. Eva Prescott. Heart study risk factors for venous thromboembolism : results from the copenhagen city. Circulation, 2010; 121:1896–903.
127. WM Lijfering, MK Ten Kate, HG Sprenger, J Van Der Meer. Absolute risk of venous and arterial thrombosis in HIV-infected patients and effects of combination antiretroviral therapy. J Thromb Haemost. 2006; 4: 1928–30.
128. MJ Engbers, A Van Hylckama Vlieg A, FR Rosendaal. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. J Thromb Haemost. 2010; 8: 2105–12.
129. EA Engels, RJ Biggar, HI Hall et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. Int J Cancer. 2008; 123: 187–94.
130. CM Jacobson, BJ Dezube, DM Aboulafia. Thrombotic Complications in Patients Infected with HIV in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: A Case Series. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1214–22.
131. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. Circulation 2002;106: 1420–5.
132. A Armand-Perroux, MT Barrellie. La thrombose veineuse : quoi de neuf ?. Réanimation. 2008; 17: 736–44.

133. JM Jansen, WM Lijfering, HG Sprenger, J Meer, MG Pampus. Venous thromboembolism in HIV-positive women during puerperium: a case series. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19: 95-7.
134. S Callens, E Florence, M Philippe, M Van Der Planken, R Collebunders. Mixed Arterial and Venous Thromboembolism in a Person with HIV Infection. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35: 907-8.
135. WM Lijfering, HG Sprenger, WJ Son van, J Van Der Meer. Mesenteric vein thrombosis associated with primary cytomegalovirus infection: A case report. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18: 509-11.
136. P Abgueguen, V Delbos, A Ducancelle, S Jomaa, S Fanello, E Pichard. Venous thrombosis in immunocompetent patients with acute cytomegalovirus infection: A complication that may be underestimated. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 851-4.
137. KR Lin, CA Behling, JJ Garvie. Cytomegalovirus Ischemic Colitis: A Near-Fatal Presentation of HIV Infection. *AIDS PATIENT CARE and STDs*. 2004; 18 : 497-500.
138. MJ Rosen. Pulmonary complications of HIV infection. *Respirology* 2008;13:181-90.
139. Aboulafia DM, Mitsuyasu RT. Hematologic abnormalities in AIDS. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991;5: 195-209.
140. O Kirk, JM Gatell, A Mocoft. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected Patients after the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE*. 2000 ;162 :865-72.
141. M Ambrosetti, M Ferrarese, LR Codecasa et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Tuberculosis Patients. *Respiration*. 2006; 73: 396.

142. LI Gardner, SD Holmberg, JM Williamson et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 203-9.
143. J Turret, I Tostivint, G Deray, C Isnard-Bagnis. Néphropathies rencontrées au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009; 5: 576-9.
144. R F Gagnon, A Mehio, S Iqba, C M Tsoukas. Néphropathie tubulo-interstitielle associée à l'indinavir. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2007; 3: 461-2.
145. A Pan, S Testa, EQ Roldan et al. Haemostatic Activation in HIV Infected Patients Treated with Different Antiretroviral Regimens. *Current HIV Research*. 2008; 6: 70-6.
146. M Fantonia, C Del Borgo, C Autoreb. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003, 17: 162-9.
147. N Friis-Moller, CA Sabin, R Weber et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1993-2003.
148. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of HIV-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 257-62.
149. J Purnell, A Zambon, R Knopp et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS*. 2000; 14: 51-7.
150. JS Liang, O Distler, DA Cooper et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*. 2001; 7: 1327-31.

151. S De Barros, A Zakaroff-Girard, M Lafontan, J Galitzky, V Bourlier. Inhibition of human preadipocyte proteasomal activity by HIV protease inhibitors or specific inhibitor lactacystin leads to a defect in adipogenesis, which involves matrix metalloproteinase-9. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 320: 291–9.
152. CM Thomas, EJ Smart. How HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18: 561-5.
153. Sklar P, Masur H. HIV infection and cardiovascular disease – is there really a link?. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2065-7.
154. M Savès, F Raffi, J Capeau et al, Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2002; 15; 34: 1396-405.
155. RM Ramanampamonjy, LS Ramarozatovo, F Bonnet et al. Thrombose portale chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine : à propos de quatre observations. *Rev Med Int.* 2005 ; 26: 545–8.
156. C Konin a, M Adoha, A Adoubi et al. Thromboses veineuses inhabituelles révélatrices d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine et d'un déficit en protéine S : À propos de deux cas et revue de la littérature. *Rev Med Int.* 2008; 29: 508–11.
157. R Raharijesy , A Denis , C Boulon , J Constans , C Conri. Thromboses artérielles des membres inférieurs chez des patients VIH : à propos de 3 cas. *Rev Med Int.* 2008; 29 : 372–3.
158. C Konin, JB Anzouan-Kacou, AE N'loo, Arterial Thrombosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus: Two-Case Reports and Review of the Literature. *Vasc Med.* 2011:1-4.

159. P Hsue, K Giri, S Erickson et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation*. 2004; 109: 316-9.
160. M Depairon, S Chessex, P Sudre et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15 : 329-34.
161. J Roguer. E Palomeras. Intracerebral hemorrhage in AIDS. *Cerebrovasc Dis*. 1998; 8: 222-7.
162. I Gorczyca¹, M Stanek, B Podlasin, M Furmanek, J Pniewski. Recurrent cerebral infarcts as the first manifestation of infection with the HIV virus. *Folia Neuropathol*. 2005; 43: 45-9.
163. JW Cole, AN Pinto, JR Hebel et al. Acquired immunodeficiency syndrome and the risk of stroke. *Stroke*. 2004; 35: 51-6.
164. M Strobell, I Lamaury, F Brouzes et al. Accidents vasculaires cérébraux et sida. *Rev Med Int*. 1995; 16 : 743-56.
165. M Corral, C Quereda, A Moreno. Cerebrovascular Ischemic Events in HIV-1-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy: Incidence and Risk Factors. *Cerebrovasc D*. 2009; 27: 559-63.
166. F Pillo. Les traitements des thromboses cardiovasculaires. *Act Pharma*. 2010; 501: 19- 25.
167. M Sprynger. Traitement des thromboses veineuses. *Rev Med Liège* 2010; 65: 430-3.
168. B Tremey, B Vigu. Prise en charge des accidents des anticoagulants. *Réanimation*. 2008; 17: 363-9.
169. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamin K (AVK). *Afssaps*. 2009.

170. L Graf, DA Tsakiris. Nouveaux anticoagulants/ antithrombotiques: où en sommes-nous en 2010?. F Med Suisse. 2010;10: 786–9.
171. L Droueta, I Mahéb, G Le Galc, M Righinid, I Quérée. Thrombose – nouveaux anticoagulants en 2012. Revue Med Int. 2011. 32: 236–40.
172. HR Buller, BL Davidson, H Decousus et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis : a randomized trial. Ann Intern Med. 2004; 140: 867-73.
173. HR Buller, BL Davidson, H Decousus et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med. 2003; 349: 1695-702.
174. R Bauersachs, SD Berkowitz, B Brenner et al. EINSTEIN Investigators, Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2010; 363 : 2499–510.
175. JL Reny, A Zufferey, P Berdagué, P Fontana. Antiagrégants plaquettaires: lequel, quand et pour qui ?. Rev Med Int. 2010; 31: 339-41.
176. P Fontana, JL Reny. Pharmacogénétique et médicaments antiplaquettaires. Rev Méd Int. 2005; 26: 725–32.
177. SR Seshasai, S Wijesuriya, R Sivakumaran et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012. 13; 172: 209-16.
178. M Méan, D Aujesky. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée. Rev Med Suisse 2009;5: 2142-6.
179. G Willoquet, M Talbert, R Gervais. Guide pharmaco clinique. 2011; 689-98.

180. V Paul, M Robert, B Giuseppe et al. The Pavia consensus statement. 2003; 17 : 170-9.
181. J Gasnault. « Viellissement » cérébrale et infection à VIH CÉRÉBRAL. J SIDA. 2005; 176 : 5-6.
182. D Orlovic. Hypercoagulability Due to Protein S Deficiency in HIV-Seropositive Patients. Inter J Coll Res Int Med & Pub Heal. 2009; 1: 187-93.
183. PYM Shen, EP Frenkel. Thrombosis and a Hypercoagulable State in HIV-Infected Patients. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis. 2004 ; 10: 277-80.
184. A EYAL, M VELLER, HIV and venous thrombotic events. S Afr J Surg. 2009; 47: 54-6.
185. P YENI. Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux. PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH. Ministère de la Santé et des Sports. France. 2010 ; 98-131.
186. L Calza, R Manfredi, V Colangeli et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. AIDS. 2005; 19: 1051-8.
187. A Majluf-Cruz, M Silva-Estrada, R Sanchez-Barboza et al. Venous thrombosis among patients with AIDS. Clin Appl Thromb Hemost. 2004; 10: 19-25.
188. A Delluc, F Le Ven, D Mottier, G Le Gal. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. Rev Mal Respir. 2012; 29: 254-66.
189. ER Pomp, S le Cessie, FR Rosendaal et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. Br J Haematol. 2007; 139: 289-96.

190. S Timsit, C Breuilly. Infarctus cérébraux cryptogéniques : de la classification au concept. Presse Med. 2009; 38: 1832-42.
191. H Basavanagowdappa, MS Babu, S Karutur. HIV Infection and Thromboembolism. J Assoc Physicians India. 2011; 59: 380-2.
192. BI Casella, MA Bosch, C Sabbag. Venous Disease Incidence and Risk Factors for Bilateral Deep Venous Thrombosis of the Lower Limbs. Angiology. 2009; 60: 99-103.
193. S Lachaud, L Suissa, M.H. Mahagne. Infarctus cérébral, infection VIH et syphilis méningovasculaire : étude de trois cas. Rev Neuro. 2010; 166 ; 76 – 82.
194. Y Benhamou, I Marie, N David et al. Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. Rev Med Int. 2011; 32: 567-74.
195. LM Freeman, EG Stein, S Sprayregen, M Chamarthy, LB Haramati . The Current and Continuing Important Role of Ventilation-Perfusion Scintigraphy in Evaluating Patients With Suspected Pulmonary Embolism. Semin Nucl Med. 2008 ; 38: 432-40.
196. B.Planquette, L Belmont , G Meyer, O Sanchez. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'embolie pulmonaire grave. Rev Mal Respir. 2011; 28 : 778-89.
197. D Cook, J Douketis, MA Crowther, DR Anderson, The VTE in the ICU Workshop Participants. The diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in medical-surgical intensive care unit patients. J Crit Care. 2005; 20: 314-9.
198. F Bacourt, JL Lasry. Embolies artérielles des membres. EMC-Cardiologie Angéiologie. 2005; 2: 504-14.



G - Annexes



ANNEXES 1:

Le score de probabilité clinique : score de Wells

Facteur prédictif	Score
Néoplasie (traitement < 6 mois ou palliatif)	1
Plâtre ou paralysie membre inférieur	1
Alitement de plus de 3 jours ou chirurgie majeure (sous AG ou ALR) récente de moins de 12 semaines	1
Induration sur le trajet d'une veine profonde	1
Oedème de toute une jambe	1
Tuméfaction de plus de 3 cm du côté atteint (mesurée 10 cm sous la tubérosité tibiale)	1
Oedème penant le godet du côté atteint	1
Circulation veineuse collatérale (non variqueuse)	1
ATCD de TVP documentée	1
Présence d'une alternative diagnostique	-2

Interprétation:

Probabilité forte si score > ou = 3, Prévalence : 53%, VPN D-dimères: 81 - 97 %

Probabilité intermédiaire si = 1 ou 2, Prévalence : 17%, VPN D-dimères: 96- 100%

Probabilité faible si < ou = 0 , Prévalence : 5%, VPN D-dimères: 97 - 100%.

ANNEXE 2 :

Taux des protéines de la coagulation en fonctions du taux des CD4 selon Feffer et al [63]

Taux de cellules CD4/mm ³	Protéine S totale %	Protéine S libre %	Taux de C4bBP %	Facteur de vWD %	Protéine C fonctionnelle %	Protéine C antigénique %	D-dimer (ng/mL)
Groupe A (n=29) <200/mm ³	132,7+/- 37,4	54,6+/- 18,5	140,7/- 38,1	192,2+/- 29,8	81.8 +/- 33.9	62,8+/-19,6	667,9+/- 398,3
Groupe B (n=7) de 200 à 399 /mm ³	95,7+/- 11,9	50,9+/- 14,2	140,5+/- 23,9	156,7+/- 30,8	102,7+/- 25,1	76,0+/- 13,3	305.4 +/- 217.5
Groupe C (n=16) >400 /mm ³	107,6+/- 22,6	71,9+/- 19,7	93,7+/- 15,5	148,3+/- 10,4	110,3+/- 24,9	89,0+/-25,5	263,6+/- 210,5

ANNEXE 3 :

Fiche d'exploitation

Ø IDENTITE

- Nom et prénom :
- Sexe :
- Age : Date de naissance :
- Origine :

Ø ANTECEDENTS :

- Personnels :

☐ Patient connu porteur du VIH :☐ Patient non connu porteur du VIH

- mode de découverte du VIH : ☐ fortuite

☐ symptomatique :.....

- Facteurs de risque thromboembolique :

- chirurgie : oui type : date de survenue :
non
 - alitement : oui non
 - immobilisation : oui non
 - contraception orale : oui non
 - tabagisme : oui non
 - ATCD personnels de thrombose : - oui
- non
 - Autres :
 - Familiaux :
- Ø TABLEAU CLINIQUE :

-Signes fonctionnels :

- Signes physiques :

-Localisation de la thrombose :

-Stade de l'infection à VIH :

- ☐ Amaigrissement > 10 % poids de base
- ☐ Diarrhée chronique > 1 mois
- ☐ Fièvre persistante ou intermittente > 1 mois
- ☐ Asthénie majeure
- ☐ Toux chronique > 1 mois
- ☐ Lymphadénopathie chronique généralisée
- ☐ Zona récidivant
- ☐ Antécédent de zona dans les 5 ans
- ☐ Infection herpétique grave et/ou récidivante
- ☐ Dermatose prurigineuse généralisée

- ☐ Candidose oro-pharyngée
- ☐ Sarcome de Kaposi disséminé
- ☐ Méningite à Cryptocoque

☐ EXAMENS PARACLINIQUES :

- Biologique:

- ☐ Bilan standard :

- Hémogramme : HB : GB : Plq :
- Ionogramme +électrolytes :
- Bilan inflammatoire : VS : CRP : EPP :-Alb :
-Protides :
- Bilan hépatique :
- Bilan lipidique :

- ☐ Bilan de thrombose :

- Bilan de thrombophilie :

- TP : - TCA : - Fibrinogène :
- Homocystéinémie : - Vit B12 :
- Anticorps antiphospholipides :- Anticorps anti-cardiolipine
- Anticorps anti-bêta2-glycoprotéine I
- Les anticoagulants circulants de type lupique
- Dosage de : PC : PS : AT :

- Dosage des D-dimères

- ☐ Bilan immuno-virologique VIH :

- Sérologie Elisa : - Sérologie Western Blot :
- Taux sanguin CD4 : - Mesure plasmatique du VIH :

- ☐ Bilan infectieux

- Sérologies : VHB ☐ VHC ☐ CMV ☐
TPHA-VDRL ☐ Toxoplasmose ☐

- Bilan physiologique :

- Autres :

- Le bilan radiologique : (Echo-Doppler veineux, angio-TDM, IRM, autre)

☐ TRAITEMENTS :

- de la thrombose :-

- traitement antirétroviral : date du début :

☐ EVOLUTION :

- Clinique :
 - favorable:
 - Récidive :
 - Complications
 - Immuno-virologique : (M0, M3, M6,M12)

SERMENT D'HYPPOCRATE :

Au moment d'être admise à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Ø *Je traiterai mes maîtres avec respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Ø *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*
- Ø *La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Ø *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Ø *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur les nobles traditions de la profession médicale.*
- Ø *Les médecins seront mes frères.*
- Ø *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Ø *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Ø *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبوقراط :

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي في المهنة الطبية أتعهد علانية بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية :

أن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي
* يستحقونه

* أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلاً صحة مريض
مهمتي الأول

* أن لا أفشي الأسرار المعصودة إلي

* أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة
لمهنة الطب

* أن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي

* أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني
أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي

* أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

* أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريقة تضر بحقوق الإنسان مهما
لاقيت من تهديد

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقاسم بشرفي.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
كلية الطب و الصيدلة بفاس



سنة 2012

أطروحة رقم 12/99

تجلط الدم خلال عدوى فيروس نقص المناعة البشرية
المكتسبة (10 حالات)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 19 يونيو 2012

من طرف

السيد(ة) لمياء بوهوش
المزداد(ة) في 29 ماي 1985 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

فيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة- جلطة الأوردة العميقة - جلطة الشرايين- الجلطة الدماغية

اللجنة

السيد(ة) العوني محمد الرئيس

أستاذ(ة) في الطب الباطني

السيد(ة) التازي زبيدة المشرف

أستاذ(ة) في الطب الباطني

السيد(ة) النجاري شكيب {

أستاذ(ة) في علم الأوبئة

السيد(ة) العدناوي محمد {

أستاذ(ة) في الطب الباطني

السيد(ة) بونو وفاء {

أستاذ(ة) في الطب الباطني

عضو مشارك السيد(ة) معمر منى {

أستاذ(ة) مساعد(ة) في الطب الباطني