

N° 15

ANNEE 1990

LE SIDA PEDIATRIQUE

A PROPOS DE 16 CAS COLLIGES DANS LE SERVICE
DE PEDIATRIE DE L'HOPITAL GABRIEL TOURE
DE BAMAKO DE MARS 1989 A MARS 1991

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 1991

DEVANT

L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

PAR

MAHAMADOU CHAIBOU

NE LE 1^{er} DECEMBRE 1964 A GABERO (MALI)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

JURY

PRESIDENT - PROFESSEUR ALI NOUHOUM DIALLO

MEMBRES - PROFESSEUR MAMADOU MAROUF KEITA
- PROFESSEUR TOUMANI SIDIBE
- DOCTEUR BALLA COULIBALY

DIRECTEUR DE THESE - *DOCTEUR BALLA COULIBALY*

1

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1990 - 1991**

Professeur Sambou	SOUMARE	DIRECTEUR GENERAL
Professeur Moussa	TRAORE	DIRECTEUR GENERAL ADJOINT
Docteur Hubert	BALIQUE	CONSEILLER TECHNIQUE
Bakary M.	CISSE	SECRETAIRE GENERAL
Hama B.	TRAORE	ECONOME

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine	TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie
Professeur Aliou	BA	Ophthalmologie
Professeur Bocar	SALL	Ortho. traumat. Secourisme
Professeur Mamadou	DEMBELE	Chirurgie Générale
Professeur Abdel Karim	KOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Sambou	SOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Abdou Alassane	TOURE	Orthopédie-Traumatologie
Professeur Amadou	DOLO	Gynéco-Obstétrique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni	FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Madame SY Aissata	SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Kalilou	OUATTARA	Urologie
Docteur Mamadou Lamine	DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril	SANGARE	Chirurg. Gén. Soins Infirm.
Docteur Salif	DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Massaoulé	SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdoulaye	DIALLO	Ophthalmologie
Docteur Alhousséini	AG MOHAMED	O.R.L.
Docteur Mme. Fanta Sambou	DIABATE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdoulaye	DIALLO	Anesthésie Réanimation
Docteur Sidi Yaya	TOURE	Anesthésie Réanimation

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

Professeur Bréhima	KOUMARE	Microbiologie (Chef de D.E.R)
Professeur Siné	BAYO	Anatomie-Pathologie-Histo-Embryo
Professeur Abdel Karim	KOUMARE	Anatomie
Professeur Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko	TOURE	Biologie
Professeur Amadou	DIALLO	Biologie-Génétique

3. DOCTEURS 3^{ème} CYCLE

Professeur Moussa	HARAMA	Chimie Organique Minérale
Professeur Massa	SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Mme THIAM Aïssata SOW		Biophysique
Professeur Bakary M.	CISSE	Biochimie
Professeur Mamadou	KONE	Anatomie-Physio-Humaines

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara	DOUMBO	Parasitologie
Docteur Aberhamane Sidéye	MAIGA	Parasitologie
Docteur Anatole	TOUNKARA	Immunologie

5. MAITRES-ASSISTANTS

Docteur Hama	CISSE	Chimie Générale
Docteur Amadou	TOURE	Histo-Embryologie
Docteur Abdrahamane	TOUNKARA	Biochimie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**1. PROFESSEURS AGREGES**

Professeur Souleymane	SANGARE	Pneumo-Phtisio. Chef de D.E.R
Professeur Abdoulaye	AG RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly	GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE		Cardiologie
Professeur Mahamane	MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoum	DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba	KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Moussa	TRAORE	Neurologie
Professeur Issa	TRAORE	Radiologie
Professeur Mamadou Marouf	KEITA	Pédiatrie
Professeur Eric	PICHARD	Médecine Interne
Professeur Toumani	SIDIBE	Pédiatrie

2. ASSISTANTS DE CLINIQUES

Docteur Balla	COULIBALY	Pédiatre
Docteur Boubacar	DIALLO	Cardiologie
Docteur Somita	KEITA	Germato-Léprologie
Docteur Dapa Ali	DIALLO	Hémato-Médecine Interne

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES**1 PROFESSEURS AGREGES**

Professeur Boubacar	CISSE	Toxicologie-Chef de D.E.R.
---------------------	-------	----------------------------

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boulkassoum	H AidARA	Législ. Gest. Pharm.
Docteur Elimane	MARIKO	Pharmacodynamie
Docteur Arouna	KEITA	Matière
Docteur Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. DOCTEUR 3ème CYCLE

Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU Pharmacie Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Sidi Yaya	SIMAGA	Santé Publique Chef de DER
Docteur Hubert	BALIQUE	Maître de Conf. Santé Publ.

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima	KABA	Epidémiologie
Docteur Sanoussi	KONATE	Santé Publique
Docteur Moussa A.	MAIGA	Santé Publique
Docteur Georges	SOULA	Santé Publique
Docteur Bôcar	TOURE	Santé Publique
Docteur Pascal	FABRE	Santé Publique

DOCTEUR 3ème CYCLE

Professeur Boubou	DIARRA	Microbiologie
Professeur N'Golo	DIARRA	Botanique
Professeur Souleymane	TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Salikou	SANAOGA	Physique
Professeur Daouda	DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Bakary	SACKO	Biochimie
Professeur Messaoud	LAHBIB	Biologie Végétale
Professeur Karango	TRAORE	Cryptogamie

CHARGES DE COURS

Monsieur Modibo	DIARRA	Diététique-Nutrition
Docteur Boubacar	KANTE	Pharmacien Galénique
Docteur Souleymane	GUINDO	Gestion
Docteur Mme MAIGA Fatoumata (Ingénieur Sanitaire)	SOKONA	Hygiène du milieu
Madame Sira	DEMBELE	Mathématiques
Professeur Yoro	DIAKITE	Mathématiques
Professeur Sidiki	DIABATE	Bibliographie

ASSISTANTS ET C. E. S.

Docteur Bah	KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar Alassane	TRAORE	Médecine Interne
Docteur Sékou	SIDIBE	Ortho-Traumatologie
Docteur Abdoul Kader	TRAORE	Chirurgie Générale
Docteur Moussa I.	MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Kader	TRAORE	Médecine Interne
Docteur Flabou	BOUGOUDOGO	Microbiologie
Docteur Amadou U.	CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta	COULIBALY	T. P. Soins Infirmiers
Docteur Daba	SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur KONARE Habibatou	DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Drissa	DIALLO	Matière Médicale
Docteur Nouhoum	ONGOIBA	Chirurgie Générale
Docteur Sahari	FONGORO	Néphrologie
Docteur Bakoroba	COULIBALY	Psychiatrie
Docteur Benoît	KOUMARE	Chimie Analytique
Docteur Filifing	SISSOKO	Chirurgie Générale

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur	GENIAU	C. E. S. Dermatologie
Professeur	LAGOUTTE	C. E. S. Ophtalmologie
Professeur Philippe	VERIN	C. E. S. Ophtalmologie
Professeur E. A.	Y. APO	Biochimie
Professeur Théophile	SODOGANDJI	Pharmacodynamie
Professeur Léopold	TCHAKPE	Pharmacie Galénique
Professeur Ababacar	FAYE	Pharmacodynamie
Professeur Mamadou	BADIAN	Pharmacie chimique
Professeur Mamadou	KOUMARE	Pharmacologie

PERSONNELS RESSOURCES

Docteur Madani	TOURE	H.G.T.
Docteur Tahirou	BA	H.G.T.
Docteur Amadou	MARIKO	H.G.T.
Docteur Minamba	KEITA	H.G.T.
Docteur Antoine	NIANTAO	H.G.T.
Docteur Kassim	SANOGO	H.G.T.
Docteur Yéya I.	MAIGA	I.N.R.S.P.
Docteur Madame	SANGARE	I.N.R.S.P.
Docteur Chompéré	KONE	I.N.R.S.P.
Docteur BA Marie Paul	DIALLO	I.N.R.S.P.
Docteur	RESTINIKOFF	I.O.T.A
Docteur	DICKO	P.M.I. SOKONIKO
Docteur M.	TRAORE	KATI
Docteur Arkia	DIALLO	P.M.I. CENTRALE
Docteur Madame TRAORE J.	THOMAS	I.O.T.A
Docteur Pierre	BOBIN	Dermato-Leprologie
Docteur Alain	DELAYE	Chirurgie Générale

SIGLES ET ABREVIATIONS

Ac	=	Anticorps
A.D.N.	=	Acide Désoxyribo Nucléique
Ag	=	Antigène
A.R.N.	=	Acide Ribo Nucléique
A.Z.T.	=	Azidothymidine
C.C.M.H.	=	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
C.D.C.	=	Center for Diseases Control
C.M.V.	=	Cytomégalovirus
E.B.V.	=	Epstein Barr Virus
E.C.B.U.	=	Examen Cyto - Bactériologique des Urines
ELISA	=	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
Gb	=	Globules Blancs
G.R.	=	Globules Rouges
H.B.	=	Hémoglobine
H.S.V.	=	Herpès simplex Virus
Hte	=	Hématocrite
H.T.L.V.	=	Human-T- Cell
Leukemia / Lymphoma Virus		
I.D.R	=	Intra Dermo - Reaction
Ig.A	=	Immunoglobuline A
Ig.G	=	Immunoglobuline G
Ig.M	=	Immunoglobuline M
I.M.	=	Intra Musculaire
I.N.R.S.P.	=	Institut National de Recherche en Santé Publique
I.V.	=	Intra Veineuse
L.A.V.	=	Lympho-Adenopathy Virus
L.C.R.	=	Liquide Cephalo - Rachidien
L.T.R.	=	Long Terminal Repeat
N.F.S.	=	Numération Formule Sanguine
O.M.S.	=	Organisation Mondiale de la Santé
P.C.R.	=	Polymerase Chain Reaction
P.L.	=	Ponction Lombaire
P.O.K.	=	Parasites, Oeufs, Kystes
R.I.P.A.	=	Radio - Immuno précipitation
S.I.D.A.	=	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
T.G.M.H.	=	Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine
U.S.A	=	United States of America
V.G.M.	=	Volume Globulaire Moyen
V.I.H.	=	Virus de l'Immunodéficience Humaine
V.I.S.	=	Virus de l'Immunodéficience Simienne
W.B.	=	Western Blot
W.H.O.	=	World Health Organisation

DEDICACE
ET
REMERCIEMENTS

DEDICACE

Au terme de ce travail qui doit couronner pour moi des années d'études, de formation professionnelle, ma pensée va aux miens qui m'ont dispensé leur amour, leurs biens et leurs bénédictions.

Ma pensée affectueuse va à mes regrettés grands parents, hommes et femmes de la terre du monde rural, qui m'ont tant aimé et auraient été heureux de me voir nanti d'un diplôme de médecin.

J'adresse mon affection à mon père qui se dépense pour la famille, nous a toujours indiqué la voie de l'effort, nous a toujours encouragé à entreprendre et à persévérer pour réussir.

A ma mère,

Je te dois tout, ton affection et ton amour ne m'ont jamais fait défaut. Ils seront pour moi des levains pour les actions à venir.

A mes frères et soeurs :

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| - Abdoullahi | - Haoua |
| - Abdoul Aziz, mon frère de lait | - Djouggal " Haman " |
| - Mohamed Omorou " Baba " | - Aïcha |
| - Saïd " Vieux " | |

Soyons conscients du sacrifice immense que font nos parents pour nous conduire sur le chemin de l'honneur. Avec mes espoirs que vous ferez mieux que moi, recevez par là la traduction de mes sentiments affectueux et fraternels.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines aussi ma sincère affection. Puissent nos liens familiaux se resserrer davantage.

A tous mes amis, Gaoussou, Daba, ...Témoignage de fidélité et d'amitié. Nous avons été unis pendant les moments d'épreuve et de joie.

II

A toute la promotion 1984 - 1990 de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie, particulièrement Lamine, Sekou, Tidjo, Papi, Bruno, Zou, Ousmane, Sow...

En souvenir des années passées ensemble.

Avec tous mes vœux de succès.

Au corps professoral de l'E.N.M.P. .Toute ma reconnaissance et mon admiration.

A mes Maîtres de Stage et plus particulièrement au Docteur Balla COULIBALY, Docteur Broulaye TRAORE, Professeur Toumani SIDIBE, Docteur Madani TOURE, Docteur Alhousseyni Ag MOHAMED, Docteur Sanoussi NANAKASSE, Professeur Mamadou Kouréissi TOURE, Docteur Boubacar DIALLO, Professeur Ali Nouhoum DIALLO, Professeur Souleymane SANGARE

En reconnaissance de tout ce que vous m'avez appris et fait.

Au Personnel du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Gabriel TOURE et à celui du Service de Sérologie de l'I.N.R.S.P.
Soyez remerciés de votre disponibilité.

Au personnel du Service Informatique Bureautique (S.I.B.) en particulier à ma chère Tante Madame SIDIBE Fatoumata BA
A Monsieur Kardigué COULIBALY et famille
Soyez assurés de ma profonde gratitude

A tous les Travailleurs du Ministère de l'Information et des Télécommunications, notamment à Souleymane DRABO.
Je te suis très reconnaissant pour tous tes conseils prodigués et les livres que tu m'as offerts.

A tous mes Amis Sportifs
Sincères Amitiés

A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de cette thèse
A mon village natal de GABERO
A mon pays le MALI, berceau de Grands Empires dont je suis fier.

Vous m'avez généreusement aidé et guidé dans mes recherches. Je vous suis très reconnaissant.

Je remercie enfin tous mes maîtres de tous les degrés d'enseignement pour la qualité de l'éducation et du savoir qu'ils m'ont dispensé.

Docteur Hamar A. TRAORE, au Docteur Yéya Issa MAIGA, au Professeur Souleymane N'BOUF (Université de Dakar), au Docteur Adams TRAORE (HEAR FARM DAKAR), à Monsieur Toro DICKO (Service de Sérologie - INRSF), Diissa Ouattara, Madame SARR Aminata, Samba Matatoumata, Kouyaté.

REMERCIEMENTS

nécessaires à l'éducateur que vous êtes.

Nous avons également admiré vos qualités humaines qui sont

marque du travail et votre grand sens des responsabilités.

pédagogie, nous avons eu à apprécier vos efforts pour la bonne
nos études et de notre passage comme interne dans le service de
Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury. Au cours de

A Monsieur le Professeur Toumani SIBIBE

nous vous adressons notre profonde reconnaissance.

Vous avez contribué à l'élaboration de cette thèse par laquelle

qualités qui font de vous un homme aimé et respecté de tous.

car qui ne connaît pas la bonté, le dévouement et toutes les
vous avons demandé de juger ce travail, ne nous surprennent pas.
Le plaisir spontané et la joie que vous avez exprimés lorsque nous

A Monsieur le Professeur Hamadou Haroui KEITA

qui vous occupent.

avez consacré des heures précieuses malgré les multiples tâches
C'est avec beaucoup de compréhension, de dévouement que vous nous

générosité.

nous a relevé votre compétence, votre disponibilité et votre
d'action. L'atmosphère détendue qui est née au cours de ce travail
toujours nos initiatives et nous laissant une liberté totale
Vous nous avez guidé tout au long de ce travail, encourageant

A Monsieur le Professeur Ali Kouhouna DIALLO

A NOS MAÎTRES ET JUGES

À Monsieur le Docteur Balla COULIBALY

Votre amour pour le travail bien fait nous a été d'une grande aide dans la recherche.

Vous êtes pour nous un modèle de compétence, de sagesse, de courtoisie, de simplicité et de cordialité.

Toujours disponible, vous êtes l'ami de tous les étudiants qui ont passé dans le service de pédiatrie.

C'est d'ailleurs pour cela que nous nous sommes confiés à vous et vous avez accepté volontiers d'initier et de diriger ce travail.

Ainsi, nous avons bénéficié de votre clarté d'esprit, de vos grandes connaissances, de votre encadrement de qualité et de votre aide matérielle.

Je vous prie de croire à mon profond respect et à mon éternelle reconnaissance.

SIGLES ET ABREVIATIONS

Ac	=	Anticorps
A.D.N.	=	Acide Désoxyribo Nucléique
Ag	=	Antigène
A.R.N.	=	Acide Ribo Nucléique
A.Z.T.	=	Azidothymidine
C.C.M.H.	=	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
C.D.C.	=	Center for Diseases Control
C.M.V.	=	Cytomégalovirus
E.B.V.	=	Epstein Barr Virus
E.C.B.U.	=	Examen Cyto - Bactériologique des Urines
ELISA	=	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
Gb	=	Globules Blancs
G.R.	=	Globules Rouges
H.B.	=	Hémoglobine
H.S.V.	=	Herpès simplex Virus
Hte	=	Hématocrite
H.T.L.V.	=	Human T- Cell Leukemia / Lymphoma Virus
I.D.R	=	Intra Dermo - Reaction
Ig.A	=	Immunoglobuline A
Ig.G	=	Immunoglobuline G
Ig.M	=	Immunoglobuline M
I.M.	=	Intra Musculaire
I.N.R.S.P.	=	Institut National de Recherche en Santé Publique
I.V.	=	Intra Veineuse
L.A.V.	=	Lympho-Adenopathy Virus
L.C.R.	=	Liquide Cephalo - Rachidien
L.T.R.	=	Long Terminal Repeat
N.F.S.	=	Numération Formule Sanguine
O.M.S.	=	Organisation Mondiale de la Santé
P.C.R.	=	Polymerase Chain Reaction
P.L.	=	Ponction Lombaire
P.O.K.	=	Parasites, Oeufs, Kystes
R.I.P.A.	=	Radio - Immuno précipitation
S.I.D.A.	=	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
T.G.M.H.	=	Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine
U.S.A	=	United States of America
V.G.M.	=	Volume Globulaire Moyen
V.I.H.	=	Virus de l'Immunodéficience Humaine
V.I.S.	=	Virus de l'Immunodéficience Simienne
W.B.	=	Western Blot
W.H.O.	=	World Health Organisation

SOMMAIRE

	PAGES
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
LE VIRUS DU SIDA	10
PHYSIOPATHOLOGIE	24
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	36
LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	39
EPIDEMIOLOGIE	46
HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A V. I. H.	53
PARTICULARITES CLINIQUES DE L'INFECTION PAR LE V. I. H. CHEZ L'ENFANT	74
SUJETS ETUDIES ET METHODES	93
OBSERVATION N° 1	95
OBSERVATION N° 2	103
OBSERVATION N° 3	106
OBSERVATION N° 4	107
OBSERVATION N° 5	110
OBSERVATION N° 6	113
OBSERVATION N° 7	116
OBSERVATION N° 8	119
OBSERVATION N° 9	122
OBSERVATION N° 10	125
OBSERVATION N° 11	128
OBSERVATION N° 12	131
OBSERVATION N° 13	135
OBSERVATION N° 14	138
OBSERVATION N° 15	141
OBSERVATION N° 16	144
COMMENTAIRE ET DISCUSSION	147
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	158
BIBLIOGRAPHIE	162

En Afrique, la situation est toute aussi préoccupante, 7 à 8 % de l'ensemble des femmes de certains centres urbains étant contaminées.

Au Mali, depuis l'identification du premier cas de SIDA en 1985, quelques travaux ont porté sur cette affection. Mais presque tous concernent l'adulte.

Seule la thèse de DIARRA B. portant sur une série d'enquêtes séro-épidémiologiques menées entre mars 1987 et janvier 1989 dans les grands centres urbains du Mali, nous apprend qu'on a eu un taux de séro-prévalence de 6,12 % chez les enfants de 0 à 14 ans. Dans cette étude, les enfants représentent 1,4 % de la population (49 sur 3496). Trois d'entre eux étaient séropositifs : l'un avec un profil VIH1 et les deux autres avec profil VIH2. (78).

C'est ce qui justifie donc la nécessité de notre travail dont les objectifs sont les suivants :

- Décrire les particularités cliniques du SIDA en milieu hospitalier pédiatrique au Mali.
- Recenser les différents facteurs de risque de survenue de la maladie chez nos différents cas,
- Sensibiliser le personnel qui s'occupe de la santé des enfants à cette affection dont l'importance ne peut que grandir dans les mois à venir.

HISTORIQUE

HISTORIQUE

=====

Tout commença en 1981 quand le Docteur Michael GOTTLIEB de l'Université de CALIFORNIE à LOS ANGELES eût la surprise d'observer en moins de 3 mois quatre malades d'une trentaine d'années souffrant de pneumonie à *Pneumocystis carinii* et ayant tous comme point commun, d'être homosexuels avec un effondrement des défenses immunitaires.

La même année FREIDMAN KEIN du centre médical de l'Université de NEW YORK fut troublé de voir mourir en quelques semaines un jeune Américain atteint d'un sarcome de Kaposi cutané.

Le 5 JUIN 1981, les cinq premiers cas de ce qui sera dénommé par la suite syndrome d'immunodéficit acquis, sont rapportés par le <<Center for Disease Control>> d'ATLANTA dans le Mortality and Morbidity Weekly Report. Cette publication constituera le premier signal d'alarme. Trois mois plus tard, un certain nombre de médecins, la plupart de NEW YORK et de SAN FRANCISCO rapportèrent une centaine de cas analogues, de sujets relativement jeunes presque tous homosexuels, frappés d'infections opportunistes en faveur d'un effondrement des défenses immunitaires.

Dans les mois qui suivent, ce sont des cas de sarcome de Kaposi, tumeur rarissime chez le jeune qui sont observés, là encore chez des homosexuels. Une nouvelle maladie liée à un déficit de l'immunité est soupçonnée. On sait aujourd'hui que les tableaux cliniques alors décrits ne représentent que des formes très avancées de l'infection par le VIH. A posteriori, le plus ancien malade européen avec des symptômes cliniques du SIDA est un marin anglais mort en 1959.

En 1982, alors que cette nouvelle affection était habituellement désignée sous le terme de G.R.I.D. (gay related immunodeficiency syndrome), celui d'AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) était unanimement accepté. Régularisation prémonitoire de la nomenclature puisque la même année, étaient décrits des cas concernant des Haitiens (sans relation d'ordre génétique ou géographique), des hémophiles, des transfusés puis des drogués par voie intraveineuse et des nouveau-nés.

C'est en cette année que le CDC développa des arguments épidémiologiques suggérant que le SIDA est une maladie infectieuse nouvelle.

FEVRIER 1983

R. Gallo indique que le SIDA est vraisemblablement causé par un rétrovirus, probablement un variant de HTLV 1 ou HTLV 2.

MAI 1983

- ** Isolement du LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) dans les cultures de lymphocytes T provenant d'un patient atteint d'un syndrome des lymphadénopathies.
- * Identification de la P25 et détection d'Ac contre cette protéine.
- * ESSEX et collaborateurs détectent des AC dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe du virus HTLV1 chez 25 à 35 % des malades atteints de SIDA.

SEPTEMBRE 1983

Identification du LAV chez 5 patients atteints de SIDA (Homosexuels - Hémophiles - haitiens) par Luc MONTAGNIER (à la réunion de Cold Spring Harbor).

- l'affinité spécifique du LAV pour les lymphocytes T₄ helper est démontrée.
- présence d'AC (Elisa) chez des patients atteints de lymphadénopathie (63%) et de SIDA (20%).

C'est également en 1983 que paraissent les premières publications sur l'infection du VIH de l'enfant bien que les premiers enfants atteints de cette affection aient été identifiés dès 1981 (10, 134, 186, 223, 234).

Ces enfants présentaient un syndrome d'immunodéficience différent des syndromes à transmission génétique déjà connus et la plupart des mères de ces enfants étaient également immuno-déficientes. Différents facteurs semblaient associés à l'infection pédiatrique au VIH : transfusions sanguines en période périnatale, enfants issus de familles où rapportait l'utilisation de drogues intraveineuses.

MARS - AVRIL 1984

Plumer - Chermann, Montagnier isolent le virus LAV chez un hémophile

MAI 1984

Sarnagadharan, Popovic, Gallo et Coll :

- Introduction du Western Blot
- Indentification de la gp 41 comme protéine majeure

JUIN 1984

Safai - Gallo et Coll. reconnaissent 100 % des patients atteints de SIDA positifs pour les Ac anti HTLV3, 84% des lymphadénopathies, positifs pour les mêmes Ac et 0% chez des témoins normaux.

En fait, le LAV de Montagnier et le HTLV 3 (humain T-cell. lymphotropic virus type III) de Gallo sont un même virus qui sera rebaptisé par la suite HIV pour humain immunodéficiciency virus ou VIH en français.

JUILLET 1984

Klatzman - Colukman - Cherman - Montagnier et coll :
Isolement selectif du LAV à partir de lymphocytes T₄

OCTOBRE 1984

Zagury - Gallo et coll isolent HTLV3 de cultures de cellules infectées par du sperme de deux patients atteints de Sida.

NOVEMBRE 1984

Kitchen - Essex et Coll. identifient la gp 120 ; confirmée par la suite par Montagnier et Collaborateurs en 1985.

L'activité antivirale de la 3' - azido-3' - déoxythymidine (AZT ou Zidovudine ou Rétrovir (R)) est mise en évidence.

1985

Certains lymphomes non hodgkiniens sont inclus dans les critères de SIDA ainsi que les données virologiques et / ou sérologiques. Dès cette année, était établie la transmission verticale du virus.

JANVIER 1985

La séquence nucléotidique du génome viral a été découverte simultanément par différentes équipes travaillant indépendamment l'une de l'autre :

- L'institut Pasteur ; Genmetech Inc. et Chiron, la similitude des différents isolats étudiés.
- Sodroski, Wongstaal - Gallo - Hasseltine et Coll. démontrent la transactivation de la transcriptase reverse dans les cellules infectées par le HTLV 3.
- Shaw et Gallo découvrent la présence du virus dans le cerveau.

FEVRIER 1985

- L'activité de l'AZT vis-à-vis du V.I.H. se confirme in vitro

MARS 1985

- Redfield - Gallo et Coll décrivent la transmission sexuelle
- Commercialisation du premier test de diagnostic sérologique.

01 AOUT 1985

Dépistage systématique de l'infection à VIH chez les donneurs de sang en France.

MARS 1987

Commercialisation de l'A.Z.T.

JUIN 1988

IV^e Conférence Internationale sur le SIDA à Stockholm.

100 000 cas de SIDA déclarés. 7 000 participants, 9 613 résumés de communications. Le Suivi le plus long de séropositifs, celui de Rutherford, montre que 42% de Séropositifs ont développé un SIDA en 9 ans. La transmission maternofoetale est estimée entre 30 et 40%. La PCR (polymerase chain reaction) adaptée à l'étude du génome viral dans les cellules apparaît comme la nouveauté technologique du Congrès mais son application demande à être validée.

1989

Début de l'essai thérapeutique zidovudine versus placebo chez les sujets infectés par le V.I.H. des groupes II et III du C.D.C. (essai Concorde I).

JUIN 1989

Ve Conférence Internationale sur le SIDA à Montréal. 11 800 Congressistes. La dimension psychosociale de la maladie et l'importance de la prophylaxie, des infections opportunistes dominent la conférence.

27-30 NOVEMBRE 1989

Conférence Internationale à Paris sur les implications du SIDA pour la mère et l'enfant.

JUIN 1990

Vie Conférence Internationale sur le SIDA à San Francisco.

HISTOIRE DU VIH₂

1985

Essex et Coll mettent en évidence des Ac anti STLV 3 chez 50% des singes verts d'Afrique.

1986

Essex, Kanki (Université Boston U.S.A.)
Souleymane MBOUP (Université Dakar, Sénégal)
Francis Barrin Université Tours, France)

détectent un virus intermédiaire, entre le VIS et le VIH en testant les sérums de prostituées sénégalaises. Ce serait un virus humain plus proche du VIS que du VIH₁. Il sera appelé plus tard HTLV₄.

- L. Montagnier fut le premier à isoler le LAV₂ chez des sujets originaires des îles du Cap-Vert hospitalisés à Lisbonne pour une maladie semblable au SIDA.
- Clavel et Alizon en donnèrent les caractères et les séquences génétiques.
- Beaucoup de virus très proches du VIH₂ furent isolés par la suite à Paris chez des patients Ouest-Africain notamment le LAV₂ rod, LAV₂ mir, LAV₂ dias.

1987

Biberfeld isola chez une malade originaire de Gambie un autre rétrovirus apparenté au virus simiens SBL 6669.

Ce virus est également inclus dans le groupe VIH₂.

LE VIRUS DU SIDA

1. CLASSIFICATION

Les Rétrovirus constituent une grande famille comprenant des dizaines d'espèces différentes qui peuvent être classées en trois sous - familles en accord avec WEISS et Coll (261) :

- Les lentivirus :

Ils n'ont pas de pouvoir immortalisant ou transformant, mais ils sont lytiques responsables de la destruction cellulaire et de la mort de la cellule infectée. Ils n'étaient jusque là retrouvés que chez les ongulés (mouton - chèvre - cheval) chez qui ils provoquent des maladies inflammatoires d'évolution lente du système nerveux central, du poumon ou des articulations.

Cette sous-famille comprend les virus de l'immunodéficience humaine : Les VIH - 1 et VIH - 2 et leur proche parent le virus Simien VIS.

- Les oncornavirus ou oncovirus

Ce sont des virus oncogènes induisant des leucémies, des lymphomes et des sarcomes. Ces oncornavirus possèdent dans la plupart des cas un pouvoir transformant, immortalisant pour les cellules infectées.

On retrouve notamment parmi eux les virus humains HTLV-1 et HTLV-2 et le virus simien STLV-1 proche parent du HTLV-1.

- Les spumavirus

Ils ne sont encore associés à aucune maladie humaine ou animale connue.

La gp 40, rattachées à la structure phospholipidique de l'enveloppe externe est recouverte de protubérances ou de spicules formées par les 2 glycoprotéines : la gp 120 et

4.1. Ultra Structure

Il comprend outre l'enveloppe, la capside et le génome. Il par bourgeonnement à travers la membrane cytoplasmique. Le VIH est un virus enveloppé de 80 à 120 nm de diamètre, de forme plus ou moins sphérique, sortant de la cellule infectée

4. LA STRUCTURE DU VIRUS

Les virus endogènes. Ils ont le même mode de répllication intracellulaire que les virus exogènes se transmettent de façon horizontale. Les virus exogènes : Contrairement aux virus endogènes,

Les virus endogènes font partie intégrante du génotype de l'animal porteur, à l'état de provirus, dans les séquences génétiques des cellules. Leur transmission est verticale.

3. VIRUS ENDOGENES ET VIRUS EXOGENES

Chromosomique de la cellule devenant alors un provirus. Il peut alors s'intégrer de manière stable dans l'ADN. Cet ADN neotorme possède à chaque extrémité une même séquence répétitive de taille variable dite LTR (Long Terminal Repeat).

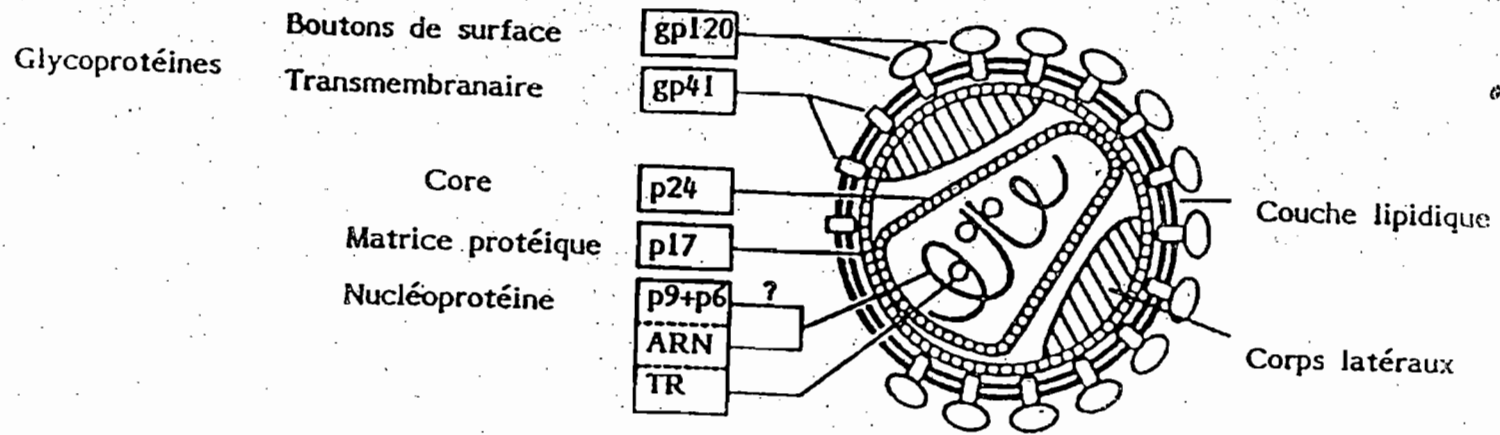
Les rétrovirus sont des virus à ARN (acide ribonucléique) dont la pièce maîtresse est la transcriptase reverse ou inverse, assurant la répllication virale par la formation du DNA bicaténaire qui s'intègre dans le génome de la cellule infectée, et qui servira pour la synthèse de RNAm viral.

2. TAXONOMIE

- Les VIH sont cerclés par une enveloppe faite de couche lipidique à la surface de laquelle sortent des boutons au nombre théorique de 72 selon le modèle idéal proposé par Gelderblom (104).

Ces boutons, qu'il s'agisse de VIH-1 ou VIH-2 ont une longueur de 9 à 10 nm au-dessus de la couche lipidique et une largeur voisine de 14 nm au niveau de la tête du bouton.

- Dans des conditions de culture identiques, il n'apparaît pas de différences de dimensions entre les projections des VIH₁ et VIH₂. Au fort grossissement on observe selon özel et coll. des aspects évoquant des hexons et des pentons sur les projections (194).
- L'enveloppe est limitée à l'intérieur par une membrane de 5 - 6 nm d'épaisseur servant de pont entre la nucléo - capsid et les glycoprotéines de l'enveloppe (gp 120 - gp 41).
- Au coeur de la forme sphérique, se trouve une sorte de hameau conique de 10 nm de long : le core (p24) recouvert d'une couche protéique (p 17).
- Entre l'enveloppe et le core se trouvent les corps latéraux. Ces corps latéraux sont retrouvés chez tous les lentivirus, mais sont absents chez les oncovirus et chez les spumavirus.



Représentation schématique du VIH

4.2. Organisation Génétique

4.2.1. Les gènes caractéristiques

Les retrovirus comprennent 3 gènes caractéristiques : le gène gag, le gène pol et le gène env.

1). Le gène gag (groupe antigène) synthétise une polyprotéine clivée en 3 protéines par une protéase virale :

- la p17 / p18
- la p24 / p25
- la p13 / p15

2). Le gène pol (pour polymérase) code pour les différentes enzymes virales :

- la protéase (p10),
- la transcriptase réverse ou inverse sous deux formes: p64 / p67 et p51 / p 53,
- l'endonucléase / intégrase p 34 .

3). Le gène env (pour enveloppe) : code pour deux glycoprotéines de l'enveloppe : la glycoprotéine de l'enveloppe externe gp 110/gp 120 (boutons hérissant^s à la surface du virus) et la glycoprotéine transmembranaire gp41 qui permet l'amarrage intra-membranaire de la gp 120 et qui joue un rôle dans la fusion cellulaire .

4.2.2. Les gènes régulateurs

Ils sont au nombre de 6 dont 5 sont identiques pour VIH₁ et VIH₂.

- Le gène tat (trans-activateur) augmente l'expression des gènes viraux en agissant à distance sur le promoteur contenu dans le LTR. C'est un amplificateur extraordinaire de réplication puisque les cellules qui la possèdent, produisent 1000 fois plus de gènes viraux que les cellules infectées.
- Le gène rev (regulator of virion protein expression): exerce une fonction différentielle de régulation, code pour une protéine rev à 2 séquences nucléotidiques : l'une inhibitrice, l'autre levant l'infection .
- Le gène nef (negative regulator factor) : facteur de régulation négative inhibe toute transcription y compris sa propre transcription.
- Le gène vif (virion infectivity factor) = facteur déterminant le pouvoir infectant du virus : augmente la virulence du germe. Les virus sans gène vif infectent moins les cellules.
- Les gènes vpr, vpx, vpu sont encore mal connus. Vpx serait associé aux virions VIH₂ alors que vpu jouerait un rôle dans la réplication du VIH₁.

4.3. VARIABILITE GENETIQUE ENTRE VIH₁ ET VIH₂

Il existe d'importantes différences entre ces deux virus, celles-ci apparaissent :

- au niveau génomique : VIH₂ aurait 72% d'homologie nucléotidique avec VIS et seulement 42% avec le VIH₁.
- au niveau des spécificités d'ag d'enveloppe : VIH₂ étant plus proche du VIS mac que de VIH₁

Tableau n°1 : Reconnaissance des protéines et glycoprotéines du virus VIH₁ par des sérums possédant des anticorps anti-VIH₂ (91 sérums) par la technique du Western Blot.

VIH - 1 GENES PROTEINES	POURCENTAGE DE SERUMS RECONNAISSANT LES PROTEINES VIH - 1	VIH - 2
gag p 24	83,5 %	
pol p 34	80,2 %	
p 53/64	42,9 %	
env. gp 41	0 %	
gp 120	0 %	

Une partie de la glycoprotéine transmembranaire (gp 41) apparaît très intéressante pour porter un diagnostic différentiel entre sérums VIH-1 et VIH-2 en utilisant des peptides synthétiques obtenus à partir des séquences peptidiques choisies dans cette région. Il existe des variations pour chacun des VIH: VIH₁ et VIH₂. Au sein d'un même sérotype, il existe des variations:

- en fonction des zones géographiques,
- au sein d'un même individu en fonction des cellules et des tissus, et en fonction du temps.

5. LA REPLICATION DU VIRUS

La connaissance des séquences de réplication virale est indispensable pour comprendre les méthodes de diagnostic et la physiopathologie des infections à virus VIH.

5.1. Fixation et ancrage sur les récepteurs cellulaires

Les glycoprotéines de l'enveloppe sont directement impliquées dans le mécanisme de fixation et de fusion.

Les pointes ou spicules de surface constituées de la gp 120 ont une grande affinité pour la glycoprotéine CD4 (des lymphocytes T4) qui se trouvent à la surface des lymphocytes auxiliaires, mais aussi sur d'autres cellules de l'organisme.

La protéine CD4 constitue le récepteur qui permet l'accès spécifique du virus à la cellule cible.

Elle comprend plusieurs zones distinctes :

- un site creux reconnaissant la CD4.
- une boucle qui joue un rôle dans l'infection et la fusion.

La glycoprotéine transmembranaire gp 41 outre le fait qu'elle permet l'amarrage de la glycoprotéine de surface gp 120 à la particule virale, joue après l'étape de reconnaissance gp 120 - CD4, un rôle de perforation de la cellule receptrice, participant ainsi à la fusion entre enveloppe virale et membrane cellulaire. On ne sait pas si cette perforation se produit mécaniquement ou s'il existe un site récepteur de gp 41 à la surface de la cellule hôte.

Cette première étape est courte puisqu'on a démontré que le temps minimal de contact virus-cellule cible nécessaire à l'infection serait de 5 minutes.

La gp 120 comprend :

- un site creux reconnaissant le récepteur CD4 qui joue un rôle de ligand avec ce récepteur. C'est un pentapeptide : Thréonine-Thréonine-Sérine-Tyrosine-Thréonine (TTSYT). Ce peptide est assez variable d'une souche à l'autre ;

- une boucle également variable d'une souche de virus à l'autre qui joue un rôle dans l'infection et la fusion.

Les lymphocytes T ne sont pas les seules cellules portant la molécule CD₄.

Environ 4 pour cent des monocytes sanguins (ce sont les cellules qui se différencient en macrophages assurant la voirie de l'organisme), 5 pour cent des lymphocytes B (cellules sécrétant les Ac), les cellules ganglionnaires, les cellules de la peau en sont également porteurs.

5.2. Pénétration du virus dans la cellule hôte

Il se passerait un simple phénomène de fusion précédant l'éjection du core dans le cytoplasme de la cellule hôte.

Ce phénomène de fusion explique par ailleurs l'apparition de syncytia entre cellules infectées

5.3. Formation de syncytium

Il suffit d'une seule cellule pour que le mécanisme où interviennent les protéines gp 120 et le récepteur CD₄ tue jusqu'à 500 lymphocytes T₄. La molécule gp 120 produite par la cellule infectée se loge dans des cellules voisines. La fusion des membranes engendre une grosse masse appelée syncytium, limitée par une seule membrane et renfermant de nombreux noyaux.

Le VIH possède une propriété unique dans le monde de virus : des protéines gp 120 isolées circulent parfois dans le sang et dans la lymphe et se lient aux récepteurs des lymphocytes auxiliaires sains ; ceux-ci deviennent alors des cibles pour le système immunitaire.

5.4. Cycle viral dans la cellule hôte

5.4.1. Première étape : intégration génomique

a). Phase de décapsidation ou phase d'éclipse

A l'intérieur de la cellule, la nucléo-capside est déversée, laissant libre l'ARN viral et les enzymes dans le cytoplasme.

Le virus cesse alors d'exister en tant qu'entité organisée et naturellement infectante d'où la notion de phase d'éclipse.

b). La transcription

Après que le Core viral ait été introduit dans la cellule, l'ARN double brin est libéré dans le cytoplasme.

Le brin d'ARN est copié en ADN intermédiaire Simple Brin grâce à l'ARN polymérase - ADN dépendante codée par le gène pol.

On obtient alors un hybride ARN - ADN

Une ribonucléase intervient alors pour détruire l'ARN d'origine et la polymérase produit un second brin en utilisant le premier comme matrice.

Polymérase et ribonucléase sont désignées sous le nom de transcriptase inverse ou reverse.

L'ADN double brin migre alors vers le noyau. Une troisième enzyme, l'intégrase ou endonucléase, permet l'intégration de la copie ADN du génome viral dans le génome cellulaire, après que cet ADN viral double brin ait été préalablement circularisé ; l'extrémité 3' de l'ADN viral se soude alors avec l'extrémité 5' de l'ADN cellulaire.

L'ADN viral est alors intégré sous forme de provirus. L'information virale se repliquant chaque fois que la cellule se divise.

c). **La phase de latence**

L'ADN viral linéaire est présent dans le cytoplasme 2 à 4 heures après l'infection et dans le noyau après la 4^{ème} heure. Une fois intégré, le génome étranger peut alors rester latent sans donner de signe de sa présence, pendant des mois voire des années.

La période de latence dure 2 à 10 ans, puis la multiplication du virus reprend, et l'infection ne s'achève qu'avec la mort des individus contaminés.

5.4.2. Deuxième étape : le Cycle productif

a). **Actions du RNA**

Les séquences LTR sont répétées aux 2 extrémités du génome viral. On ne sait pas trop si le gène transactivateur *tat* agit directement ou indirectement sur LTR au niveau de la transcriptase des ARN messagers ou de leur traduction.

Après différentes maturations, l'ARN produit à partir du provirus, donne naissance aux ARN messagers à partir desquels différentes protéines virales sont synthétisées.

Certains de ces ARN formeront le matériel génétique d'une nouvelle génération de virus, d'autres serviront de ARNm pour la production de protéines de structures et d'enzymes de nouveaux virus.

Les protéines codées par les gènes gag et pol sont produites à partir d'un ARN messager correspondant au génome tout entier. Une maturation particulière produit les protéines de l'enveloppe, et une seconde maturation produit un ARN messager à partir duquel les protéines tat et rev sont synthétisées.

Les copies de l'ARN du génome viral, ainsi que les ARN messagers migrent alors vers le cytoplasme où ces derniers sont traduits en protéines grâce aux ribosomes.

b). Production des protéines

- Les polyprotéines env entrent dans le réticulum endoplasmique, suivent l'appareil de Golgi (où elles sont glycosylées) et sont acheminées vers la membrane cytoplasmique.
- Les polyprotéines gag sont dans le cytosol, mais une petite fraction peut suivre, semble-t-il, la même voie que les protéines env et migrer vers la membrane cytoplasmique.
- Les protéines et l'ARN sont alors assemblés pour donner des structures sphériques (contenant chacune deux brins d'ARN) qui bourgeonnent à la surface de la cellule.

En sortant de la cellule, le virus s'enveloppe, retrouvant les constituants de l'enveloppe qui ont été transportés et sont insérés au niveau de la membrane cellulaire, indépendamment du core.

Après bourgeonnement, les particules complètes sont libérées. Ces particules vont alors infecter à leur tour d'autres cellules cibles dans l'organisme, accélérant ainsi la dissémination.

Le processus peut être modéré et ménager la cellule hôte, ou bien au contraire lyser celle-ci.

Selon les souches, selon les systèmes cellulaires, l'effet cytopathogène est plus ou moins marqué.

c). Réplication et étapes de l'infection

On conçoit maintenant après l'infection plusieurs possibilités.

L'intégration prolongée du génome viral sans stimulation antigénique correspond à un statut de séronégatif.

Seule la P.C.R. (Polymérase Chain Reaction) peut déceler la présence virale grâce à l'amplification génique.

Cet état peut persister des mois, voire des années avant la séroconversion.

d). L'infection abortive

Assez rare, après primo-infection avec virémie et antigénémie p 24, le sujet devient séropositif, mais l'organisme se débarrasse apparemment du virus et le patient devient à nouveau négatif ; Certains sujets peuvent peut-être guérir définitivement, mais chez d'autres, on retrouve après séronégativité, de l'ADN intégré et des Ac anti-nef.

e). Infection avec replication virale.

Après une étape de primo-infection, on peut distinguer deux cas :

- Une réplication contrôlée : l'infection reste silencieuse tant que les cellules ne sont pas ou peu tuées, il y a production de virus à un faible taux, sans effet cytopathique pour la majorité des tissus.

Cette phase de multiplication contrôlée tient, soit à une phase de la maladie, soit à des facteurs individuels, soit à des souches de virulence moindre ou non activées. Les sujets sont séropositifs.

- Une réplication active : elle aboutit à la lyse rapide des cellules. Les virus sont produits en abondance entraînant des lyses cellulaires, notamment des lymphocytes T₄. Le sujet est séropositif, et sa capacité de produire des Ac est fonction de son taux de lymphocytes.

Chaque situation est la résultante de l'interaction entre le sujet lui-même, la ou les souches virales, leurs gènes régulateurs et les cofacteurs.

À chaque situation correspondent des méthodes d'investigation particulières qui font que l'on ne pourra pas dans l'avenir se limiter à la seule recherche d'une séropositivité, on devra passer à la recherche du virus et/ou du génome par amplification, tant pour le diagnostic que pour le pronostic ou l'évaluation thérapeutique.

PHYSIOPATHOLOGIE

PHYSIOPATHOLOGIE

On sait aujourd'hui comment l'infection par le virus responsable du SIDA provoque finalement la maladie.

Le virus VIH se multiplie rapidement et il envahit le sang et le LCR (liquide cephalo-rachidien) qui baigne le cerveau et la moelle épinière.

L'infection s'accompagne de fièvre, d'éruptions cutanées, de syndrome grippal et parfois de signes neurologiques.

Ces symptômes disparaissent en quelques semaines car le nombre de particules virales diminue brusquement dans le sang et dans le LCR, mais le virus est toujours vivant.

Il infecte les lymphocytes T₄ et d'autres cellules du système immunitaire, du système nerveux, des intestins et de la moelle osseuse. Les lymphocytes T₄ sont dénommés ainsi, du fait de la présence d'une molécule T₄ à leur surface.

Cette période de latence asymptomatique dure deux à dix ans, puis la multiplication du virus reprend et l'infection ne s'achève qu'à la mort des individus contaminés.

Durant toute l'infection, les interactions entre le VIH et les cellules infectées sont complexes, car le virus agit différemment selon la nature et l'activité des cellules.

Le virus peut dormir indéfiniment dans les lymphocytes T à l'abri du système immunitaire, mais dès que ces cellules sont activées, il les détruit en se répliquant rapidement.

Dans d'autres cellules comme les macrophages ou leurs précurseurs les monocytes, le virus se multiplie lentement mais progressivement; il les épargnerait mais perturbe sans doute leur fonctionnement.

1. Les rôles des lymphocytes T₄

1.1. Fonction des cellules T

Les fonctions des cellules T sont très diverses. Par leur fonction effectrice, les cellules T sont directement responsables du développement de la réaction immunitaire sans intervention des anticorps. Deux grands mécanismes peuvent être mis en jeu: la cytotoxicité et la libération de lymphokines qui peuvent agir soit directement, soit en activant d'autres cellules (en particulier des macrophages).

Par leurs fonctions régulatrices, les cellules T assurent l'homéostasie du fonctionnement du système immunitaire.

Les dérèglements de la différenciation ou de la fonction des cellules T sont à l'origine d'un nombre considérable d'états pathologiques.

De très nombreux déficits immunitaires congénitaux touchent les cellules T. Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) implique sélectivement la population CD4+.

1.2. Rôle des lymphocytes T₄

Les lymphocytes T₄ sont responsables de l'induction d'un grand nombre de fonctions effectrices du système immunitaire.

Lors d'une infection par le VIH, il existe des altérations majeures du système immunitaire.

Une chute importante du nombre de lymphocytes T₄ conduit à une diminution également importante de la sécrétion de lymphokines (interleukines) et donc à un blocage de l'induction des fonctions effectrices.

L'organisme est alors exposé à de sévères infections (virales, parasitaires, bactériennes, mycosiques) et/ou à l'apparition de certaines tumeurs.

Pourquoi les lymphocytes T₄ ?

Parce que les molécules CD₄ présentes en grande quantité à la surface des lymphocytes T₄ sont des récepteurs fonctionnels du virus.

La protéine de l'enveloppe appelée gp 120 se fixe à la molécule T₄ membranaire, ce qui va permettre la pénétration du virus dans le lymphocyte.

Alors, toute cellule possédant des molécules T₄ à sa surface est potentiellement cible du VIH.

Tableau n° 2 : Les Cellules Sensibles au Virus VIH

TISSUS	CELLULES
HEMATOPOETIQUE	Lymphocytes T Lymphocytes B Macrophages Promyélocytes Mégacaryocytes
CERVEAU	Cellules dentritiques Macrophages (microglie) Astrocytes
AUTRES	Cellules capillaires de l'endothélium oligo-dendrocytes Cellules de l'épithélium intestinal Cellules entero-chromaffines intestinales Cellules de Langhérans de la peau Cellules de l'endocol ? Cellules de la prostate ? Cellules des glandes salivaires ?

2. LES AUTRES CELLULES

Le VIH infecte également d'autres cellules sur lesquelles on n'a pas trouvé la molécule CD₄ : des cellules gliales du cerveau, des cellules cérébrales cancéreuses et des lignées cellulaires dérivées des cancers intestinaux.

Ces cellules contiennent toutefois des ARNm codant la molécule CD₄ et cette molécule serait certainement présente en faible quantité, mais cette faible quantité serait suffisante pour que le VIH infecte ces cellules.

Bien que les cellules du tube digestif ne produisent pas non plus la molécule CD₄ en quantité détectable, des chercheurs de SAN FRANCISCO ont récemment observé que les cellules chromaffines semblent parfois infectées par le VIH in vivo.

Ils pensent que cette infection digestive est responsable de l'amaigrissement des personnes atteintes du SIDA.

Le rôle de la molécule CD₄ dans l'infection des cellules cérébrales et intestinales doit encore être étudié, et il n'est pas exclu que le virus se fixe sur un autre récepteur.

A la lumière de nombreuses études récentes, il est désormais acquis que monocytes et macrophages ont également un rôle majeur dans la propagation et la pathogénèse de l'infection par le VIH. Les monocytes seraient le principal "réservoir" du virus. Le virus s'intègre facilement dans le génome du monocyte (l'effet cytopathogène est très faible), ce qui conduit à la production différée des particules virales infectieuses. Les monocytes infectés vont transporter le virus dans de nombreux organes: poumon et cerveau en particulier.

3. RELATION VIRUS-MANIFESTATIONS CLINIQUES

En effet, un nombre très faible de cellules sanguines (1/100.000) expriment le virus à un moment donné de la maladie. Il est donc difficile d'admettre que la cytopathogénicité du virus, ou l'apparition des lymphocytes cytotoxiques détruisant les lymphocytes T4 infectés, puissent seules rendre compte de cet effondrement.

Les hypothèses sont les suivantes:

3.1. Cascades de réactions auto-immunes

Parmi les hypothèses avancées pour exprimer ce paradoxe, l'une postule que la présence du VIH, même en très faible proportion conduirait à une cascade de réactions auto-immunes qui seraient les vrais responsables des symptômes d'immunodépression. Le VIH serait inducteur de réactions auto-immunes dirigées contre les molécules T₄.

3.2. Formation de syncytiums

Il est probable que les lymphocytes infectés, exprimant à leur surface la gp 110 virale, fusionnent avec les lymphocytes non infectés, formant ainsi des syncytiums dont la durée de vie ne dépasse pas 48 heures selon SODROSKI ET coll. (238). Certains évoquent un effet toxique, médié par les cellules immunitaires de l'organisme sur les cellules infectées exprimant les Ag viraux (143, 268).

4. EXPLORATION DE L'IMMUNITÉ

Il est très vite apparu que la principale caractéristique du SIDA est une atteinte majeure, quantitative et qualitative de la sous-population lymphocytaire T dont la fonction est d'induire et d'amplifier la réponse immunitaire. Ce trouble est responsable de l'extrême sensibilité aux germes opportunistes et à certains cancers, présentée par les malades.

4.1. La réponse immune à médiation cellulaire

Elle est le fait des lymphocytes T et des cellules de la lignée des monocytes et des macrophages.

La présence des antigènes et la production des médiateurs solubles (monokines) par les macrophages, entraînent l'activation des lymphocytes T (lymphocytes T auxiliaires lymphocytes T helper) Cette activation va aboutir à la différenciation des lymphocytes T en :

- lymphocytes_x T producteurs de lymphokines, médiateurs solubles responsables de la réaction inflammatoire d'hypersensibilité retardée (T₄)
- lymphocytes T cyto^{to}xiques dont le rôle est d'entraîner par contact direct la destruction des cellules de l'organisme, exprimant des antigènes anormaux (viraux ou tumoraux).

L'exploration de l'immunité à médiation cellulaire repose :

- In vivo sur la pratique des tests cutanés d'hypersensibilité retardée. On utilise l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine (10 unités) ou à la candidine ou au multitest Merieux.
- In vitro sur la NFS (numération Formule Sanguine) :
 - * Au pourcentage et à la numération des lymphocytes T
 - * Au pourcentage et à la numération des lymphocytes T₄ (inducteurs-amplificateurs).
 - * Au pourcentage et à la numération des lymphocytes T₈ (suppresseurs - cytotoxiques)
 - * Au rapport inducteurs - auxiliaires /Cytotoxiques supprimeurs : T₄/T₈

4.2. La réponse immune à médiation humorale

Elle est secondaire à la production d'Ac par les cellules de la lignée des lymphocytes B.

Les Ac responsables de ce type de réaction sont produits par les plasmocytes qui proviennent de la différenciation des lymphocytes B activés.

Ces Ac agissent par plusieurs mécanismes dont :

- * l'opsonisation (qui fait intervenir les macrophages)
- * la lyse des structures cellulaires portant les Ag étrangers par l'intermédiaire de réactions enzymatiques du complément.

Dans la plupart des cas, l'activation des lymphocytes B est sous la dépendance des lymphocytes T auxiliaires et la régulation de la réponse humorale met en jeu les lymphocytes T suppresseurs.

L'exploration de l'immunité à médiation humorale repose sur :

- * le dosage des différentes classes d'immunoglobuline sérique IgG, IgA, IgM.
- * La numération des lymphocytes B du sang circulant.

5. ANOMALIES CARACTERISTIQUES AU COURS DU SIDA

- les tests cutanés d'hypersensibilité retardée sont négatifs
- les troubles biologiques majeurs sont dominés par la lymphopénie qui touche essentiellement la sous-population T₄ avec conservation du nombre des lymphocytes T₈. Ceci entraîne donc une inversion du rapport T₄ / T₈

Les taux d'immunoglobulines sériques IgG et IgA sont augmentés.

D'autres anomalies sont moins recherchées:

- la diminution des réponses prolifératives lymphocytaires;
- la réduction de la capacité de réponse Ac à tout nouvel Ag ;
- l'existence d'auto-Ac anti-lymphocytaires ;
- la présence de complexes immuns circulants ;
- l'élévation sérique et urinaire de B2 microglobulines, molécule présente en très grande quantité dans la membrane des lymphocytes T.

Ces anomalies caractéristiques au cours du SIDA sont en rapport avec une diminution très significative des T- CFC (T-cell-colony forming cells: précurseurs des lymphocytes) dans le sang et la moelle osseuse des malades atteints de SIDA.

Il a été mis en évidence une diminution importante parfois même une absence totale de la capacité d'auto-renouvellement de ces précurseurs T. Ces derniers ont une production déficiente de lymphocytes T matures.

Il s'en suit un épuisement du capital des précurseurs les plus primitifs lorsque la maladie évolue.

Toutes ces manifestations biologiques s'accompagnent d'une hypoplasie des organes et des sites lymphoïdes.

Infection rétrovirale primaire = lymphophtisie T₄ = diminution des capacités de destruction des macrophages = infections secondaires.

6. PHYSIOPATHOLOGIE DES MANIFESTATIONS VISCERALES

6.1. Les Manifestations Digestives

Elles sont présentes dans 40 à 90 % des cas. Dominées en AFRIQUE par la diarrhée, les manifestations digestives sont mises sur le compte d'infections et d'infestations du tube digestif ou du sarcome de KAPOSI.

Elles se compliquent toujours de dénutrition et de cachexie. Les plus fréquentes sont la cryptosporidiose, l'infection à *Isospora belli*, la candidose digestive, l'anguillulose, les cytomégaloviroses, les moniliasés bucco-oesophagiennes.

6.2. Manifestations Respiratoires

La vulnérabilité du poumon aux infections résultant d'une communication avec le milieu extérieur, le prédispose aux infections en général et aux infections opportunistes en particulier.

L'infection opportuniste est une pneumopathie qui dans la majorité des cas révèle le SIDA. Le pneumocystis carinii constitue en EUROPE le germe le plus couramment retrouvé.

En AFRIQUE, le mycobactérium, le cytomégalovirus, le toxoplasma gondii sont plus fréquents.

La baisse de l'immunité cellulaire explique la prédominance des pneumocystoses et des mycobactérioses.

L'atteinte pulmonaire par la maladie de KAPOSI survient par extension métastatique des lésions cutanées et ganglionnaires.

6.3. Les Manifestations Cutané-Muqueuses

Le virus est présent dans certaines cellules épidermiques, telles que les cellules de langhérans ; les lymphocytes en migration épidermique ou muqueuse dès lors que les revêtements sont inflammés ou érodés.

La plupart des manifestations tumorales, virales et mycosiques résulteraient de l'infection rétrovirale par le biais de l'altération des défenses immunitaires expliquant leur caractère chronique et rebelle aux traitements.

Quand au sarcome de kaposi, certains le considèrent comme une prolifération tumorale, opportuniste plutôt qu'un véritable néoplasme. On y incrimine, la libération de puissants facteurs de croissance angiogéniques par des lymphocytes T₄ et par des cellules endothéliales selon Salahuddin et Nakamura. Certains facteurs génétiques comme la présence de certains phénotypes HLA (HLA DR5) ou infectieux, comme la présence de cytomégalovirus sont souvent incriminés (224).

Pour les épithéliomas et les lymphomes (lymphomes non hodgkiniens, lymphomes à cellules B), ils ont été surtout décrits au cours du SIDA dans les pays développés.

Gallo attire l'attention sur la probabilité de voir s'accroître les lymphomes T chez les patients doublement infectés par le VIH et par le HTLV1.

6.4. Les manifestations neurologiques :

De nombreux arguments plaident en faveur de la neuropathogénicité du VIH :

- D'une part, par le neurotropisme des rétrovirus de la même famille des lentivirus tels, le virus de l'arthrite encéphalite caprine, le virus de l'immunodéficience simienne (VIS).

- D'autre part, son rôle pathogénique au sein du système nerveux central et périphérique.

HOD et ROTA ont démontré que le virus HTLV₃ était présent dans le tissu cérébral des patients atteints de SIDA et qu'il s'y répliquait (125).

L'ensemencement du système nerveux semble se faire par les macrophages.

Les mécanismes physiopathologiques responsables font l'objet de plusieurs hypothèses :

- Notamment le rôle pathogène des macrophages infectés et l'infection directe des cellules nerveuses ;
- Egalement, il a été récemment évoqué une inhibition de la neuroleukine, facteur trophique du système nerveux, par compétition entre celle-ci et la glycoprotéine d'enveloppe du VIH au niveau récepteur neuronal.
- Les atteintes neurologiques peuvent survenir précocement au cours de la primo-infection et être réversible plus tardivement, ou évoluer de façon chronique.

Les manifestations neurologiques sont également en rapport avec les infections parasitaires (toxoplasme), fongiques (cryptococcose) virales (CMV, HSV, virus Varicelle-Zona), bactériennes (BK, listéria, Nocardia, Syphilis) ou tumorales (lymphomes primitifs, métastases, tuberculome).

6.5. Les Manifestations Psychiatriques

En plus du neurotropisme du virus responsable par son atteinte centrale et périphérique, d'encéphalopathies, de myélopathies et de neuropathies diverses, les manifestations psychiatriques rencontrées au cours du SIDA peuvent être directement liées à la multiplication intraneuronale du virus ou indirectement par les infections opportunistes ou par les lymphomes cérébraux.

Si l'on ajoute à cela le mode de contamination essentiellement sexuel et sanguin, mêlant alors la vie et la mort, on comprend l'inquiétude soulevée par le virus. La peur du SIDA n'est que l'expression d'une anxiété, et d'un sentiment de culpabilité extrême.

Mais, les paranoïaques représentent un groupe à part. Ils n'ont pas vraiment peur d'être infectés, saisis, comme les phobo-obsessionnels, ni de mourir comme les malades à risque, mais ils craignent que leurs tendances homosexuelles ne soient connues, les dévaluant aux yeux de la société.

**ANATOMIE
PATHOLOGIQUE**

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les différents processus pathologiques associés au SIDA peuvent être regroupés en 3 catégories de lésions :

1. ATTEINTE GANGLIONNAIRE

Comme dans la plupart des déficits immunitaires, le tissu lymphoïde présente des modifications qui reflètent les différentes phases de la maladie.

1.1. Les formes avec hyperplasie folliculaire :

Deux aspects particuliers sont frappants :

- La diminution et la disparition de la couronne lymphocytaire péri-folliculaire et l'infiltration progressive des centres germinatifs par de petits lymphocytes.
- L'hyperplasie folliculaire s'accompagne d'une hyperplasie du tissu lymphoïde qui se traduit par une importante plasmocytose et une présence de nombreux lymphocytes T.

Des particules virales ont été également retrouvées dans les centres germinatifs.

Ces formes avec hyperplasie folliculaire semblent se rencontrer essentiellement dans la phase prodromique de la maladie.

1.2. Localisation Ganglionnaire du Sarcome de Kaposi

Des plages cellulaires remplacent le tissu ganglionnaire dans les régions interfolliculaires ou corticales profondes. Celles-ci sont faites de cellules fusiformes d'allure fibroblastique bordant parfois des cavités contenant le sang et des vaisseaux capillaires.

2. ALTERATION DU TISSU LYMPHOÏDE

Au stade de SIDA, elle se manifeste par une atrophie diffuse du tissu lymphoïde. Les ganglions périphériques ne sont pas perceptibles à la palpation, les ganglions profonds médiastinaux et abdominaux sont très difficiles à trouver. Peu nombreux et petits, les follicules ne sont plus reconnaissables et sont remplacés par des plages sclérohyalines.

La rate est petite et le thymus n'a jamais été retrouvé macroscopiquement.

L'examen histologique précise que les ilots lymphoïdes des ganglions et les corpuscules de Malpighi dans la rate sont entièrement atrophiés, remplacés par une fibrose dense, collagène, englobant des vaisseaux à paroi sclérohyaline.

Parfois, cette fibrose est dissociée par de l'œdème et d'autres cellules mononucléées.

Cette atrophie du tissu lymphoïde est diffuse et constante mais peut être masquée par une adénomégalie surtout mésentérique et par une splénomégalie lisse et nodulaire.

Mais l'examen histologique de ces organes confirme l'atrophie du tissu lymphoïde, l'augmentation du volume étant due soit à des remaniements nécrotiques inflammatoires (tuberculose) ou ischémique (infarctus splénique), soit un processus tumoral (kaposien ou lympho-sarcomateux).

3. COMPLICATIONS Tumorales

En plus des carcinomes du pharynx, de la région ano-rectale, deux tumeurs dominent le tableau clinique.

3.1. Le sarcome de Kaposi

Les localisations sont multiples :

- La peau et les muqueuses sous forme de plaques ou de simples macules, rosées ou purpuriques parfois rouges sombres ou violines, ovalaires ou arrondies siégeant au visage, au nez, aux paupières, prédominant habituellement à la partie supérieure du corps, à localisation proximale, épargnant les mains et les pieds.

Un lymphoedème est souvent retrouvé et l'atteinte des organes génitaux n'est pas rare.

Le tube digestif (surtout l'estomac et l'intestin grêle) est atteint sous forme de nodules intrapariétaux, refoulant en envahissant la muqueuse qui est souvent modifiée par une congestion et des hémorragies.

Les ganglions périphériques et profonds :

Il s'agit d'une prolifération de vaisseaux et de cellules fusiformes dans l'ensemble assez pauvre en mitose et en monstruosité cellulaire.

3.2. Les lymphomes malins

Il s'agit surtout des lymphomes à grandes cellules (lymphomes primitifs de type immunoblastique B).

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

=====

1. LE DIAGNOSTIC INDIRECT

Il repose sur la mise en évidence des Ac spécifiques du virus : diagnostic sérologique.

1.1. L'immunofluorescence

Des cellules lymphocytaires infectées par le virus sont déposées et fixées sur les lames de microscopie ; des cellules identiques non infectées servent de témoins et permettent d'éliminer les fixations non spécifiques. Le sérum à étudier est mis à incuber.

Une réaction positive se traduit par une fluorescence visible à la périphérie des cellules infectées par la fixation des Ac sur les cellules infectées grâce à une antiglobuline humaine marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine.

Cette technique très sensible est difficile à standardiser, susceptible d'interprétation erronée et se prête mal au dépistage de routine.

1.2. La Technique Immuno-Enzymatique

La technique la plus utilisée actuellement pour la recherche des anticorps anti-VIH est l'ELISA (Enzyme - Linked - Immuno Sorbent Assay). Elle est sensible, rapide, spécifique et simple à réaliser. C'est donc une technique immuno-enzymatique qui comprend :

1.2.1. La technique Sandwich

Le sérum à étudier est mis d'abord à incuber en présence du support sensibilisé : microplaque ou bille ; des complexes Ag-Ac se forment et leur présence est révélée par l'adjonction d'un sérum antiglobuline humaine marquée par une enzyme. Après une phase de lavage minutieux, le substrat de cet enzyme donnera une réaction colorée d'autant plus intense que le sérum est riche en anticorps.

Des témoins positifs et négatifs inclus dans chaque réaction permettent de déterminer, par un calcul légèrement différent selon des troupes, la valeur "Seuil" ou "Limite" : les sérums dont la densité optique lue au spectro-photomètre est supérieure à cette valeur sont considérés comme positifs.

1.2.2. Technique par compétition

Les anticorps anti-VIH de l'échantillon à tester entrent en compétition avec les Ac du conjugué (sérum anti-VIH marqué par une enzyme), vis-à-vis des antigènes viraux fixés sur le support solide. Plus la concentration d'Ac dans l'échantillon est élevée moins l'Ag fixera de conjugué. Les témoins permettent de calculer une valeur seuil.

Les sérums dont la densité optique est inférieure à cette valeur sont considérés comme positifs.

Cette technique est plus simple d'exécution et donne moins de faux positifs, mais peut ignorer le début de séro-conversion et est incapable de détecter simultanément des anticorps anti-VIH₁ et anti-VIH₂.

1.2.3. Anticorps anti-VIH₂

L'existence de réactions croisées entre VIH1 et VIH2 permet dans un certains nombre de cas de détecter les anticorps anti-VIH2 avec des troussees VIH1 basées sur le principe " Sandwich", et non avec celles basées sur le principe de la compétition.

Il est préférable d'utiliser un dépistage spécifique, simultané ou successif des 2 virus VIH1 et VIH2 en raison du caractère aléatoire de ce dépistage indirect.

La confirmation s'effectuera avec un Western Blot (WB) VIH2, mais l'identification de ce type reste encore parfois délicate.

1.2.4. Test de 2ème Génération

Les Ag utilisés sont soit des protéines obtenues par génie génétique, soit de courtes chaînes de peptides obtenues par synthèse chimique.

Ils permettent de doser séparément les Ac dirigés contre les différentes protéines du virus.

1.3. **Les Techniques d'Agglutination**

Des billes de polystyrène ou des hématies humaines servent de support aux protéines virales du VIH. Mises en présence d'anticorps anti-VIH, elles forment un réseau d'agglutination visible à l'oeil nu. Ces tests peuvent s'effectuer sur lame ou sur plaque de micro-agglutination. Leur exécution est simple et ne nécessite aucun appareillage.

Etant donné les implications d'une séropositivité VIH, ainsi que l'existence de réactions faussement positives en ELISA, il est obligatoire de pratiquer un test de confirmation (Western Blot ou RIPA) avant de donner un résultat positif.

1.4. Radio - Immunoprécipitation (RIPA)

Elle utilise un virus marqué par un isotope radio-actif (en général la cystéine 35) ; le lysat viral contenant les antigènes à l'état natif est incubé avec les sérums à tester.

Les complexes immuns formés sont captés sur un support d'affinité telles des billes de protéines A-Sépharose.

Les antigènes viraux retenus par les anticorps spécifiques sont ensuite élués et séparés en fonction de leur poids moléculaire sur gel de polyacrylamide. La révélation est effectuée par auto-radiographie.

La RIPA est donc un test de confirmation très sensible, mais d'emploi délicat et réservée à quelques laboratoires agréés.

1.5. Le Western - Blot

Technique

Les protéines virales sont séparées selon leur masse moléculaire par une électrophorèse sur gel de polyacrylamide, puis transférées sur membrane de nitrocellulose. Cette dernière est découpée en bandes longues et étroites.

Dans un second temps, les sérums, à tester sont mis à incuber en présence de bandelettes de nitrocellulose. Les anticorps présents se fixent en fonction de leur spécificité sur les protéines virales préalablement séparées. Leur présence se révèle par l'addition d'une antiglobuline humaine marquée par une enzyme puis d'un substrat chromogène.

Résultats

La présence d'Ac anti-protéines virales se traduit par l'apparition de bandes colorées spécifiques dont la position correspond aux masses moléculaires des protéines du virus.

On reconnaît du VIH1 :

- les gp 160, gp 110 et gp 41 correspondant aux glycoprotéines de l'enveloppe (gène env.)
- les p 68 et p 34 correspondant aux transcriptase inverse et endonucléase (gène pol)
- et les p 55, p 40, p 25, p 18 et p 13 correspondant aux protéines du core (gène gag).

et au niveau du VIH2 :

- les gp 130/140 et gp 41 (gène env)
- les gp 68 et p 36 (gène pol)
- les p 56, p 26 et p 6 (gène gag).

La présence de 2 bandes spécifiques dont l'une correspond obligatoirement à une glycoprotéine d'enveloppe permet de rendre un résultat positif.

Le Western Blot est considéré aujourd'hui comme la technique de référence pour la confirmation d'une séropositivité VIH.

2. LE DIAGNOSTIC DIRECT

2.1 La Détection des Antigènes VIH

Les anticorps d'un sérum polyclonal anti VIH, fixés sur le fond des puits d'une microplaque ou sur des billes de polystyrène, sont mis en présence de sérum humain à tester et se lient à l'Ag viral éventuellement présent.

Après lavages répétés, la présence de l'Ag est révélée par des anticorps anti-VIH de lapin ou de chèvre, eux-mêmes révélés par une réaction colorimétrique grâce à l'adjonction d'anticorps anti-chèvre ou anti-lapin conjugué à une enzyme.

L'intensité de la coloration spécifique permet de quantifier cet antigène à tester.

2.2. L'isolement viral

L'isolement viral du VIH peut se faire en culture de lymphocytes. Cette technique a le mérite historique d'avoir identifié le virus causal du SIDA.

Cet isolement est d'autant plus difficile que l'infection est récente, mais il reste le diagnostic de l'infection chez les jeunes enfants dont la séropositivité est encore ininterprétable. L'isolement peut se faire également à partir de culture de cellules mononucléées du sang périphérique prélevé sur anticoagulant.

Ces cellules sont séparées d'autres cellules sanguines par centrifugation puis lavage, mises dans un milieu de culture riche en interleukine 2 (facteur de croissance pour les lymphocytes).

2.3. La détection des acides nucléiques

Elle se fait par hybridation moléculaire et permet d'étudier non seulement la présence du virus, mais également son niveau d'expression par la qualification de ses ARN messagers.

La toute dernière technique est l'amplification des séquences d'acides nucléiques viraux appelée P.C.R. (polymerase Chain Reaction).

Elle synthétise in vitro de multiples copies d'une courte séquence des acides nucléiques viraux contenus dans le prélèvement.

La réaction d'amplification se fait à partir de l'ADN. On recherche directement la présence de l'A.D.N. cellulaire ou la présence des ARN génomiques ou messagers, en faisant précéder l'amplification d'une étape de transcription inverse qui transforme l'ARN en ADN.

Cette méthode très prometteuse a été appliquée au diagnostic précoce de l'infection à VIH chez des nouveaux-nés de mères séropositives ou chez des partenaires de sujets séropositifs avec des résultats préliminaires remarquables.

EPIDEMIOLOGIE

EPIDEMIOLOGIE

1. SITUATION ACTUELLE DE LA PANDEMIE

La situation actuelle de la pandémie de SIDA se caractérise par l'augmentation considérable du nombre d'enfants atteints par cette affection dans le monde.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 400 000 le nombre de cas de SIDA survenus chez des nourrissons et des enfants de moins de 5 ans depuis le début de la pandémie, il y a une dizaine d'années. La grande majorité de ceux-ci (90%) intéresse l'Afrique Subaharienne. Ajouté aux 800 000 cas estimés chez les adultes, ce chiffre porte le nombre total des cas de SIDA dans le monde à 1 200 000 (192).

Fin 1990, on compte près de 700 000 nourrissons porteurs du virus dans le monde, la plupart dans les pays en développement.

L'OMS prévoit que, d'ici l'an 2 000, au moins 10 millions d'enfants auront été infectés par le VIH. Par conséquent, d'après ses projections, ce sont 25 à 30 millions d'hommes, de femmes et d'enfants qui risqueraient d'être infectés par le VIH d'ici l'an 2 000.

Sur les 10 millions d'enfants infectés ou plus que l'on prévoit, la grande majorité auront fait un SIDA et seront morts d'ici l'an 2 000. Au vu de ces tendances, l'OMS estime que le SIDA pédiatrique sera, dans la décennie 90, une cause majeure de mortalité chez les nouveau-nés et les enfants dans le monde, la principale dans certains pays.

Au 1er Septembre 1990, 283 010 cas de SIDA avaient été notifiés à l'OMS par 157 pays. Plus de 95% de ces cas concernaient des adultes jeunes ou d'âge moyen (20 à 49 ans). Cependant, en raison de l'importance du sous dépistage, de la sous-notification et des retards dans la notification, l'OMS estime que le nombre de SIDA chez les adultes se situerait aux alentours de 800 000.

D'après l'OMS, plus de 3 millions de femmes en âge de procréer ont été infectées par le VIH dans le monde. Les estimations indiquent également que dans les années 1990, la mortalité due au SIDA chez les nourrissons et les jeunes enfants risque d'accroître le taux de mortalité infantile de 50% dans les Centres Urbains d'Afrique Subsaharienne.

Une augmentation de la prévalence du VIH dans les zones urbaines et rurales au-delà de l'an 2 000 pourrait bien entraîner une diminution de la population dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne.

Au Mali, le nombre de cas de SIDA est en augmentation constante et il est probablement sous estimé en raison du manque de confirmation en Western Blot de certains sérums et par absence de notification systématique (174).

Selon le Comité National de lutte contre le SIDA (CNLS), on a enregistré les nombres suivants de cas au cours de différentes années :

- 1985 : 1 cas
- 1986 : 5 cas
- 1987 : 23 cas
- 1988 : 99 cas
- 1989 : 106 cas
- 1990 : 242 cas (soit près de 52% du nombre total de cas enregistrés en 6 ans).

En 1990, l'infection à VIH1 prédomine au Mali par rapport à celle due à VIH2.

Le sex ratio est voisin de 1 dans le groupe des cas déclarés. L'infection est diffusée à l'ensemble des communautés urbaines du pays en particulier à Bamako, à Ségou, Sikasso et Mopti. Le groupe des prostituées est particulièrement touché. Or, sur 140 prostituées, 104 (soit 74,29%) ont affirmé leur désir d'avoir un enfant selon Tall Madina (épouse BAH) (243). D'où tout l'intérêt qu'il va falloir accorder au SIDA de la mère et de l'enfant dans un proche avenir au Mali. Les données chez les femmes enceintes et les donneurs de sang suggèrent une prévalence de l'ordre de 1 à 2% dans la population urbaine sexuellement active en 1987 (174).

2. MODE DE TRANSMISSION

2.1. La Transmission Sexuelle

Elle constitue le mode de transmission le plus fréquent en Afrique. Elle justifie le fait que le SIDA est considérée comme la dernière des MST. Les rapports homosexuels ou hétérosexuels ainsi que les contacts bucco-sexuels sont incriminés. La contamination se fait à la faveur des excoriations microscopiques qui ont lieu pendant l'acte sexuel, et qui permettent le contact du virus présent dans le sperme ou les sécrétions vaginales avec le courant sanguin ou les lymphocytes de l'éventuel receveur.

Il va s'en dire qu'à cause de la fragilité relative des muqueuses vaginales et anales, toute pratique sexuelle qui favorise les traumatismes et les inflammations, est susceptible d'entraîner une augmentation du risque de transmission.

La multiplication des partenaires augmente naturellement le risque, mais un seul partenaire peut être à l'origine de l'infection en cas rapport non protégé.

2.2. La transmission parentérale

Le sang et tous les produits dérivés (plasma, plaquettes, facteur VIII ou IX etc...), de même que tous les instruments souillés (séringues, instruments de soins corporels, ciseaux, lames de rasoirs, brosse à dents) utilisés pour soins corporels, médicaux ou chirurgicaux (excision, scarification, circoncision, tatouage) et certains organes destinés à une greffe, peuvent également transmettre le VIH.

Les anémies d'origine nutritionnelle ou parasitaire ainsi que les anémies liées aux accès perniciose palustres (70 % des anémies chez les enfants selon GREENBERG) ainsi que la drépanocytose, sont souvent cause de transfusion en Afrique (111).

Le mode de contamination par transfusion a pratiquement disparu en Occident depuis la mise en place du dépistage dans les centres de transfusion et de chauffage des fractions antihémophiliques. La transmission par produits sanguins ne persiste que dans certains pays d'endémie qui n'ont pas les moyens d'un dépistage systématique des produits sanguins et où s'ajoute l'utilisation de matériel mal stérilisé. Le grand enfant infecté par voie transfusionnelle présente un potentiel évolutif de la maladie similaire à celui de l'adulte .

2.3. La Transmission Verticale

Nous regroupons sous ce terme les transmissions par passage transplacentaire, en per-partum et au cours de l'allaitement. Si la contamination par passage transplacentaire est prépondérante, il est toute fois difficile de préciser la responsabilité proportionnelle de chacun des trois types.

2.3.1. Le passage transplacentaire

La voie transplacentaire demeure la voie la plus communément admise. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été mise en évidence au niveau du liquide amniotique, du placenta, des tissus foetaux d'âge différent (15, 16 et 20 semaines), et dans le sang du cordon (181, 105). La date où le passage s'effectue n'est pas clairement établie.

Le diagnostic in utéro de l'infection n'est pas possible ; toute manoeuvre invasive (choriocentèse, amniocentèse, cordocentèse) potentialise le risque d'infection.

2.3.2. La Contamination lors de l'Accouchement

Différents auteurs ont isolé le VIH au niveau des sécrétions cervicales en dehors de périodes des règles. Par exemple, vogt (254) isole le VIH par culture des sécrétions génitales chez 4 femmes sur 14. Pomerantz (207) montre l'infestation par le VIH de certaines cellules cervicales essentiellement au niveau de la sous - muqueuse.

Si la contamination du fœtus lors de la traversée de la filière génitale maternelle paraît peu vraisemblable, elle ne peut être exclue complètement.

En tout état de cause, les arguments pour proposer une césarienne avant le terme sont injustifiés actuellement puisqu'une étude multicentrique de Blanche (33) ne trouve aucune influence du mode d'accouchement sur la transmission du virus de la mère à l'enfant.

2.3.3. La transmission par l'allaitement maternel

La contamination par l'allaitement maternel soulève de nombreuses discussions. En 1985, Thiry (245) isole le VIH dans du lait et du colostrum dépourvus de cellules sans pour autant conclure au pouvoir infectieux du lait. L'allaitement maternel représente le principal mode de transmission d'un autre rétrovirus : le HTLV1.

Depuis 1985, 11 observations rapportent l'éventualité d'une contamination par l'allaitement et sont remarquables par leur similitude : mères non toxicomanes, probablement contaminées lors de l'accouchement et du post-partum par une transfusion, père et membres de la fratrie séronégatifs, allaitement maternel plus ou moins prolongé et apparition de troubles chez l'enfant entre 5 et 13 mois (120, 267).

Le risque de contamination par l'allaitement maternel ne peut être éliminé, particulièrement chez les mères nouvellement infectées présentant des taux élevés de VIH circulants.

Par ailleurs, les enfants nourris au sein de mères infectées dans le post-partum manquent d'anticorps anti-VIH transplacentaires qui pourraient intervenir sur les taux de contamination (65).

Des études complémentaires demeurent nécessaires avant d'envisager de priver l'enfant de l'avantage de l'allaitement maternel dans les régions d'endémie. En revanche, l'allaitement maternel peut-être contre-indiqué dans les pays industrialisés où l'allaitement artificiel ne pose aucun problème.

2.4. La Contamination Horizontale

Elle demeure exceptionnelle. Mais la transmission du virus à travers une peau apparemment intacte ne peut être exclue complètement. En effet, d'une part les cellules de Langerhans possèdent des récepteurs CD4 et d'autre part le passage du virus peut être facilité par la minceur de la peau du nouveau-né, ou par une peau altérée par un liquide méconial ou infecté (62).

L'urine, les selles, la sueur dans lesquelles le virus a été isolé ne semblent pas infectantes.

En revanche, les lochies et le sang des règles peuvent l'être. Cela impose des règles d'hygiène chez les mères, afin d'éviter tout contact entre sang et peau du nouveau-né. Malgré tout, aucune différence dans les taux de contamination n'a été notée entre les enfants vivant avec leur mère et ceux n'ayant pas de contact avec des personnes séropositives (33).

HISTOIRE NATURELLE
DE
L'INFECTION V.I.H.

**HISTOIRE NATURELLE
DE L'INFECTION A VIH**

1. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS

1.1. Définitions

Le SIDA est un état de déficit immunitaire chronique viro-induit, l'agent étiologique étant le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

En fait, le SIDA ne constitue que la forme majeure de l'infection par le VIH et la tendance actuelle consiste à parler des différentes formes de l'infection par le VIH dont le SIDA.

Lors de l'identification en 1981 de ce qui devait devenir le SIDA, la mise en évidence du déficit immunitaire a rapidement été faite, reprenant en grande partie les manifestations décrites à l'époque qui en constituaient ainsi la première définition à savoir :

- * Première définition : Un déficit immunitaire associé aux infections opportunistes.

Tableau n°3 : Infections Opportunistes

PARASITAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Cryptosporidiose avec diarrhées > 1 mois - Pneumocystose pulmonaire - Anguillulose pulmonaire, cérébrale, disséminée - Toxoplasmose pulmonaire, cérébrale. - Candidose œsophagienne
FONGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Cryptococcose pulmonaire, neuro-méningée, disséminée - Aspergillose pulmonaire, cérébrale, disséminée - Mycobactériose disséminée (autre M. leprae)
BACTERIENNES	<ul style="list-style-type: none"> - Cytomégalovirose pulmonaire, digestive, encéphalique
VIRALES	<ul style="list-style-type: none"> - Herpès - virose cutanéomuqueuse chronique, digestive, disséminée - Leucoencéphalite multifocale progressive
NEOPLASIES	<ul style="list-style-type: none"> - Sarcome de Kaposi - Lymphome malin cérébral isolé

Pour cette première définition, les critères d'exclusion suivants devraient être respectés :

- . Age < 28 jours
- . Age > 60 ans
- . Maladie immunodépressive autre ou thérapeutique immunodépressive

La mise en évidence du virus responsable en 1983 et le développement de technique de diagnostic sérologique fiable à partir de 1985 ont permis d'élargir la définition du SIDA d'où une nouvelle définition à partir de 1985 basée sur la première et imposant une preuve biologique (Sérologie VIH positive) et immunologique (baisse du taux des lymphocytes T4 et du rapport T4/T8).

- * Deuxième définition : tableau 3 + Sérologie rétrovirale + baisse du taux des lymphocytes T4 et du rapport T4/T8. On y associe certaines infections opportunistes telles :

Tableau n°4 : Autres infections opportunistes

PARASITAIRES	- Isosporose avec diarrhée > 1 mois
FONGIQUES	- Candidose bronchique, pulmonaire - Histoplasmosse disséminée
NEOPLASMES	- Lymphome malin non hodgkinien - Lymphome malin B
Pneumopathie interstitielle lymphoïde chronique Chez un enfant de moins de 13 ans	

Devant le manque d'équipement et par conséquent les difficultés de poser un tel diagnostic dans les pays sous développés, l'OMS propose à l'atelier tenu à BANGUI sur le SIDA en Afrique Centrale du 22 au 25 Octobre 1985, des critères cliniques permettant d'établir le diagnostic du SIDA, aussi bien pour l'adulte que pour l'enfant.

Critères cliniques du SIDA de l'adulte :

Critères d'exclusion :

- malnutrition
- cancer
- traitement immunodépresseur
- autre étiologie retrouvée

Critères d'inclusion

score

- amaigrissement > 10% du poids corporel	4
- asthénie prolongée	4
- fièvre permanente ou à répétition > 1 mois	3
- diarrhée > 1 mois	3
- candidose bucco-pharyngée	4
- herpès cutané chronique ou récidivant	4
- dermatose généralisée prurigineuse	4
- zona (récidivant)	4
- adénopathies généralisées	2
- signes neurologiques	2
- toux + pneumopathie > 1 mois	2
- kaposi généralisé	12

Le diagnostic de SIDA est établi devant la présence d'au moins 2 critères majeurs et d'au moins un critère mineur, de même que devant la présence d'un sarcome de kaposi agressif ou d'une méningite à cryptocoque.

Le diagnostic est également établi quand le score ≥ 12 .

Critère cliniques du SIDA de l'enfant :Critères d'exclusion

- . malnutrition importante
- . cancer
- . traitement immunodépresseur
- . autre étiologie retrouvée

Critères d'inclusion

	<u>Score</u>
. Amaigrissement important	4
. Diarrhée chronique > 1 mois	3
. Fièvre prolongée ou à répétition > 1 mois	3
. Adénopathies généralisées	2
. Candidose bucco-pharyngée	2
. Toux ou pneumopathie > 1 mois	2
. Dermatose généralisée purigineuse	2
. SIDA chez la mère	2

Le diagnostic de SIDA est établi devant au moins 2 critères majeurs et au moins 2 critères mineurs ou un score ≥ 12 .

En 1988, est apparue la nécessité de n'avoir qu'une seule définition pour la même affection aussi bien pour les pays du Nord que du Sud.

* Troisième définition du SIDA (CDC/OMS - 1987)

La mise en évidence, avec certitude, d'une des affections de la liste 1 suffit à poser le diagnostic de SIDA à condition que les critères d'exclusion de la liste 4 soient respectés et sans qu'il soit nécessaire de disposer d'une sérologie VIH.

La mise en évidence, avec certitude, d'une des affections de la liste 1 suffit à poser le diagnostic de SIDA à condition que la sérologie VIH soit positive, et ce sans tenir compte des critères d'exclusion de la liste 4.

La mise en évidence, avec certitude, d'une des affections de la liste 2 suffit à poser le diagnostic de SIDA à condition que la sérologie VIH soit positive, et ce sans tenir compte des critères d'exclusion de la liste 4.

La forte suspicion d'une des affections de la liste 3 suffit à poser le diagnostic de SIDA à condition que la sérologie VIH soit positive, sans tenir compte des critères d'exclusion de la liste 4.

La mise en évidence, avec certitude, d'une des affections de la liste 1 suffit à poser le diagnostic de SIDA même si la sérologie VIH est négative à condition que les critères d'exclusion de la liste 4 soient respectés et que le chiffre des lymphocytes CD4 (T4) soit inférieur à 400 / mm³.

LISTE 1

Parasitoses

- cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
- Pneumocystose pulmonaire
- Toxoplasmose cérébrale chez un patient âgé de plus d'un mois

Mycoses

- candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
- cryptococcose extra-pulmonaire

Bactériose

- mycobactériose disséminée à *Mycobacterium avium* ou à *M. Kanaesii*

Viroses

- cytomégalovirose extra hépatique, splénique ou ganglionnaire chez un patient âgé de plus d'un mois.

- Herpès-virose cutané - muqueuse chronique
- Herpès - virose bronchique, pulmonaire ou oesophagienne chez un patient âgé de plus d'un mois
- Leucoencéphalite multifocale progressive

Néoplasies

- Sarcome de Kaposi chez un patient âgé de moins de 60 ans
- Lymphome malin cérébral isolé chez un patient âgé de moins de 60 ans.

Pneumopathie lymphoïde interstitielle et / ou hyperplasie lymphoïde pulmonaire, chez un enfant de moins de 13 ans.

LISTE 2

Parasitose

- Isosporose avec diarrhée > 1 mois

Mycoses

- Histoplasmosse disséminée
- Coccidioïdomycose généralisée

Bactérioses

- Mycobactériose disséminée, en dehors de M. Tuberculosis
- Tuberculose extra-pulmonaire
- Septicémie à salmonelle mineure récidivante
- Infections à pyogène récidivantes (au moins 2 infections en 2 ans, en dehors des otites et des abcès superficiels cutanés ou muqueux) chez un enfant de moins de 13 ans.

Néoplasies

- Sarcome de Kaposi quel que soit l'âge
- Lymphome malin cérébral isolé quel que soit l'âge
- Lymphome malin non hodgkinien à cellules B ou de phénotype immunologique inconnu, et soit de type lymphome à petites cellules à noyau non encoché (Burkitt ou non Burkitt), soit de type sarcome immunoblastique.

Encéphalopathie à VIH (dysfonctionnement cognitif et/ou moteur gênant la vie quotidienne ou disparition du développement comportemental chez un enfant, tableau évoluant sur plusieurs semaines sans étiologie retrouvée en dehors du VIH).

Syndrome cachectisant dû au VIH : (perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel, avec diarrhée chronique ou asthénie et fièvre depuis plus de 30 jours, tableau sans étiologie retrouvée en dehors du VIH).

Liste 3

- . Candidose oesophagienne
- . Rétinite à C.M.V.
- . Mycobactériose
- . Sarcome de Kaposi
- . Pneumopathie interstitielle lymphoïde
- . Pneumocystose
- . Toxoplasmose cérébrale

Liste 4

CRITERES D'EXCLUSION

Hémopathie maligne lymphoréticulaire au cours des 3 mois précédant l'apparition d'une infection opportuniste.

Thérapeutique immunodépressive au cours des 3 mois précédant l'apparition d'une infection opportuniste.

Maladie immunodépressive autre que l'infection à VIH.

Pour harmoniser toutes ces définitions, des classifications ont été proposées par différentes écoles.

1.2. CLASSIFICATIONS

1.2.1. La classification du CDC (center for diseases control d'Atlanta USA)

Groupe I : Symptôme transitoire accompagnant la séroconversion :
syndrome mononucléosique

Groupe II : Asymptomatique (absence de signe ou de symptôme lié à l'infection VIH. Ces sujets peuvent être identifiés par des examens biologiques).

Groupe III : Lymphadénopathie généralisée persistante

Groupe IV :

- Sous groupe A

- . Fièvre persistant plus d'un mois
- . Perte de poids supérieure > 10%
- . Diarrhée persistante plus d'un mois
- . Absence d'autre cause que l'infection VIH

- Sous groupe B : Anomalies neurologiques

- . Démence
- . Myélopathie
- . Neuropathie périphérique
- . Absence d'autre cause que l'infection à VIH

- Sous groupe C : Infections opportunistes

C1 = l'une des douze affections reconnues comme opportunistes et définissant l'état du SIDA (infections symptomatique ou invasive).

1. Pneumonie à pneumocystis carinii
2. Cryptosporidiose chronique
3. Toxoplasmose
4. Isosporose
5. anguillulose extra-intestinale
6. Candidose (oesophagienne, bronchique ou pulmonaire)
7. Cryptococcose
8. Histoplasmosse
9. Infection à mycobactérium atypiques (M. avium intracellulaire, M. kansasii)
10. Infection à CMV (cytomégalovirus)
11. Herpès cutanéomuqueux chronique ou disséminé
12. Leuco encéphalite multifocale progressive

C2 = Au moins une des six autres infections suivantes :

1. Leucoplasie chevelue de la bouche
2. Zona
3. Bactériémie récidivante à salmonelles
4. Nocardiose
5. Tuberculose
6. Candidose buccale

- Sous groupe D = cancers secondaires

1. Sarcome de Kaposi
2. Lymphome non hodgkinien
3. Lymphome cérébral primitif

- Sous groupe E = Autres pathologies

Pneumonie lymphocytaire interstielle

Purpura thrombopénique

Le terme de SIDA, selon cette classification, est appliqué aux malades ayant une infection du groupe C1 et / ou une néoplasie du groupe D. Alors que le terme de ARC (AIDS-Related-Complex) est appliqué aux malades inclus dans le groupe IV ayant des manifestations du sous groupe A et / ou une infection du sous groupe C2 et / ou une manifestation du sous groupe E, à l'exclusion des manifestations des sous groupes C1 et D.

1.2.2. La Classification de Walter-Reed

La destruction progressive des lymphocytes T4 détermine l'évolution de la maladie. La classification de Walter-Reed est fondée sur le nombre et l'activité fonctionnelle des lymphocytes T4, mais aussi sur d'autres indicateurs comme les lymphadénopathies chroniques. Les résultats des différents tests cutanés indiquent l'état de l'immunité à médiation cellulaire et l'observation des infections spécifiques de l'immunodéficience.

Stade 0 = test négatif = début de la primo-infection

Stade 1 = test biologique positif sans manifestation clinique.

Stade 2 = lymphadénopathie chronique, elle dure 3 à 5 ans. Le malade se sent toujours bien.

Stade 3 = le déficit immunitaire s'installe avec disparition de la moitié du clone des lymphocytes T4 ($<400/\text{mm}^3$). En 18 mois en moyenne apparaissent les manifestations mineures du déficit immunitaire (voir manifestations cliniques).

Stade 4 = perturbation importante de la réponse aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée. Les lymphocytes T4 deviennent rares.

Stade 5 = perturbation importante de la réponse aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée, puis peu de temps après, surviennent les premiers symptômes de l'effondrement de l'immunité à médiation cellulaire : l'apparition d'un muguet, une infection fongique de la bouche ou de la langue, de la peau, infections génitales chez la femme, ainsi que de nombreuses infections opportunistes.

Stade 6 = Stade du SIDA - La plupart des malades ont moins de $100 \text{ lymphocytes T4}/\text{mm}^3$ et décèdent dans les 2 ans qui suivent.

Tableau n° 5 : Classification de l'Institut de WALTER REED

	ANTICORPS ANTI - VIH ET / OU VIREM	LYMPHADENOPATHIE CHRONIQUE	LYMPHOCYTES $T_4 \times 10^9/l$	HIPERSENSIBILITE RETARDEE	MUGUET	INFECTIONS OCCASIONNELLES
WR0	-	-	> 400	Normale	-	-
WR1	+	-	> 400	Normale	-	-
WR2	+	+	> 400	Normale	-	-
WR3	+	±-	< 400	Normale	-	-
WR4	+	±-	< 400	Déficit partiel	-	-
WR5	+	±-	< 400	disparition complète de réaction aux tests cutanés et / ou Muguet		-
WR6	+	+/-	< 400	+/-	+/-	+

Actuellement, ces deux classifications universellement admises permettent de répartir les malades infectés par le VIH en différents groupes.

2. LA PRIMO-INFECTION

La durée d'incubation pour des sujets contaminés par transfusion est de 34 mois pour les enfants et de 46 mois pour les adultes selon J. Ward, d'autres études l'estiment entre 8 et 11 ans (77,180,100). Bien évidemment une telle donnée ne prend pas en considération l'apparition d'éventuelles thérapeutiques pouvant freiner l'évolution de l'infection chez les sujets séropositifs.

Le premier contact avec le virus est, dans 50 à 90% des cas, cliniquement muet selon TINDALL B. et coll. (248).

Le plus souvent le tableau clinique et biologique est celui du mononucléose infectieuse selon COOPER D.A. et coll (71): associant à des degrés divers, fièvre, sueurs, myalgies, arthralgies, asthénie, amaigrissement et rare angine, anorexie, nausées, vomissements, céphalées, photophobie, diarrhée, adénopathies, splénomégalie et éruption cutanée (rash morbiliforme).

Des signes neurologiques peuvent être inauguraux à type d'encéphalite aiguë, de signes psychiatriques, de myélite aiguë, de méningite lymphocytaire selon CARNE C.A. et coll (45) ou de polyradiculonévrite selon PIETTE (202).

A ce stade, la sérologie est négative, mais l'antigénémie peut être positive (ALLAIN J.P. et coll) avec lymphocytose, syndrome mononucléosique et élévation des transaminases (7).

L'évolution est en général favorable, spontanément et en quelques jours, sauf en cas de séquelles d'ordre neurologique. Le malade sera ensuite cliniquement inclus dans l'un des autres stades de l'infection à VIH.

3. LE STADE ASYMPTOMATIQUE

Cliniquement, le patient infecté peut rester asymptomatique ou paucisymptomatique pendant de nombreuses années et seuls les tests sérologiques permettent de le décélérer.

Les premiers anticorps apparaissent habituellement entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine exceptionnellement 6 mois ou plus, plus tard.

La RIPA et le PCR (polymerase Chain Reaction) sont positifs en premier, puis le Western Blot et enfin l'ELISA.

4. LE SYNDROME LYMPHADENOPATHIQUE

Le syndrome lymphadénopathique se traduit par une augmentation des ganglions atteignant une dimension supérieure à un centimètre de diamètre, siégeant à au moins deux aires extra-inguinales, disséminées simultanément à différents endroits du corps, en l'absence d'autre cause évidente avec ce caractère majeur qui est celui de persister pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, ni leur nombre, ni leur volume, ni leur durée ne préjugent en rien de la gravité de l'infection.

La plupart des malades sont d'ailleurs en parfaite santé apparente, mais certains peuvent présenter des signes cliniques tels, la fièvre, l'amaigrissement, les sueurs nocturnes.

5. LES MANIFESTATIONS MINEURES DE L'IMMUNODEPRESSION

Elles constituent le para-SIDA et sont incluses dans le grand tableau du syndrome ARC (AIDS-RELATED-COMPLEXE).

Le caractère mineur de l'immunodéficience ne signifie nullement que les manifestations soient également mineures puisque c'est à ce stade que peuvent être observés les lymphomes malins et le sarcome de KAPOSI.

La symptomatologie est en fait polymorphe. On distingue:

- les manifestations générales : la fièvre prolongée ou intermittente, la perte de poids non désirée supérieure à 10% du poids corporel, les sueurs nocturnes importantes.
- les manifestations digestives : la diarrhée chronique ou intermittente sans autre cause évidente.
- les manifestations cutanées : le prurit localisé ou généralisé survenant volontier le soir ou la nuit, la pyodermite localisée ou généralisée recidivante, le purpura, fait de petites taches hémorragiques de taille variable habituellement de la taille d'une tête d'épingle, l'impétigo bulleux.
- les manifestations neuro-psychiques : la baisse des fonctions intellectuelles et les troubles du mémoire, les troubles mineurs du comportement, les neuropathies périphériques, la méningite lymphocytaire.
- les manifestations pulmonaires: elles sont habituellement à type de pneumopathie interstitielle avec toux prolongée peu ou pas productive.

- les infections opportunistes: il s'agit d'infections parasitaires, fongiques ou virales dont aucune n'est spécifique de l'infection par le VIH, parmi lesquelles on retrouve: la candidose buccale, génitale ou cutanée récidivante, les onyxis récidivantes, le zona, qui peut guérir dans les délais habituels, la leucoplasie buccale qui réalise des formations verruqueuses de la langue et semble en rapport avec le virus d'Epstein Barr des papilloma virus.

6. LES MANIFESTATIONS MAJEURES DE L'IMMUNODEPRESSION : SIDA

C'est le stade ultime de l'évolution de l'infection au VIH témoignant d'une immunodépression profonde, responsable d'infections opportunistes multiples et de tumeurs dont le sarcome de KAPOSI est le plus évocateur.

6.1. Manifestations Cliniques

6.1.1. L'amaigrissement :

C'est l'un des signes les plus évocateurs du SIDA d'où son nom de <<slim disease>> (la maladie qui fait maigrir). Cette perte de poids est significative et dépasse 10 % de poids corporel. Cet amaigrissement est lent, progressif, survenant par période, avec parfois nette amélioration clinique, mais conduisant inéluctablement à une cachexie extrême après plusieurs mois d'observation.

Cependant, il arrive que certains sujets obèses présentent un SIDA neurologique à évolution rapide. Ces patients n'ayant pas le temps de maigrir peuvent mourir avec l'état général relativement bien conservé.

6.1.2. La fièvre

Elle survient par périodes de quelques jours à quelques semaines. Elle peut être permanente sans caractère particulier ou spécifique pouvant atteindre 40°C. Elle est souvent en rapport avec une infection opportuniste.

6.1.3. L'asthénie

Elle s'observe chez de nombreux patients. Elle se manifeste par une fatigabilité extrême, à l'effort et au repos.

Elle est souvent en rapport avec une infection opportuniste.

6.1.4. Manifestations digestives

La diarrhée est le symbole le plus fréquent. C'est une diarrhée chronique, pouvant être cholériforme, avec un volume qui peut atteindre 15 litres, parfois quelques selles liquides, continues ou avec rémissions spontanées. Plus rarement glaireuse ou glairo-sanguinolente, elle aggrave et accélère l'amaigrissement. Elle serait liée à l'action des divers agents pathogènes et tumeurs digestives, la cryptosporidiose, l'isosporose, les anguilluloses, les mycoses digestives. Elle s'accompagne de nausées, de flatulence, de gargouillements avec souvent dysphagie liée à la monoliase.

6.1.5. Manifestations Respiratoires

C'est une toux chronique, sèche au début, productive par la suite, permanente ou intermittente. Elle s'accompagne de râles crépitants disséminés aux deux champs pulmonaires ou de râles bulleux, parfois de pleurésie.

Elle peut être isolée sans signe auscultatoire. Les manifestations pulmonaires sont dominées par l'infection à pneumocystis carinii dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord et par la tuberculose dans les pays du sud ; elles sont suivies par les infections virales (CMV) et les mycoses plus rarement (cryptococcose pulmonaire). Les infections à bactéries pyogènes sont de plus en plus signalées chez des patients immuno-déprimés.

Autres affections pulmonaires :

- Mycobacterium avium intracellulaire
- Légionellose
- Cryptococcose
- Herpès simplex
- Toxoplasmose
- Sarcome de Kaposi

Les manifestations radiologiques sont variées et non spécifiques à type d'aspect interstitiel diffus en verre dépoli (CMV, pneumocystis carinii) ; de condensation localisée ou de lésion cavitaire (tuberculose, Nocardiose, aspergillose) ; de lésions nodulaires (sarcome, cryptococcose, aspergillose), d'épanchements pleuraux, d'adénopathies intrathoraciques ou de pneumothorax.

Seule la radiographie et les examens complémentaires orientent vers l'étiologie exacte, notamment la gazométrie, la bronchoscopie, le lavage broncho-alvéolaire avec éventuellement un brossage endobronchique, la biopsie trans-trachéale et la crase sanguine.

6.1.6. Les Manifestations Cutané-Muqueuses

Elles peuvent orienter le clinicien dès l'inspection. La peau est tachetée, sale, d'un aspect galeux, les lèvres rouges, les cheveux défrisés, des ulcérations au niveau des orifices naturels, avec candidose digestive.

Le prurigo est la dermatose la plus fréquente en zone tropicale. Il apparaît sous forme d'éruption papulaire prurigineuse généralisée laissant sourdre un liquide à peine remarquable après grattage, suivie de cicatrices hyperpigmentées.

Le Zona serait considérée comme l'un des premiers signes d'appel de l'infection au VIH. Il se présente sous forme de vésicules transparentes le long d'un métamère.

Quelle que soit sa localisation ou son âge de survenue, le zona est associé à l'infection VIH dans 90 % des cas en Afrique Centrale.

L'herpès génito-anal : se présente sous forme d'ulcérations autour des orifices naturels.

Le Sarcome de Kaposi : il se présente sous forme de nodules violacés disséminés sur tout le corps, à nombre progressivement croissant. Ces nodules peuvent être retrouvés dans la bouche, l'oesophage ou l'estomac.

6.1.7. Les Manifestations Neurologiques

La fréquence des manifestations neurologiques est apparue très rapidement dans l'histoire du SIDA.

Elles sont dominées par les infections opportunistes et les affections tumorales.

a). Les infections opportunistes

1). Les infections opportunistes parasitaires et fongiques

* La toxoplasme

C'est une parasitose liée à toxoplasma Gondii

La primo-infection survient habituellement dans l'enfance.

Elle se manifeste sous 2 formes cliniques principales :

- La forme pseudo-tumorale : de début souvent brutal, se manifeste par des syndromes déficitaires complets ou partiels à type d'hémiplégie, déficit sensitif cérébelleux, hémianopsie, aphasia, atteinte des paires crâniennes, de crises comitiales de type Bravais - Jackson ou généralisées.

- La forme encéphalitique : de début progressif, se traduit par des troubles de la conscience de degré variable.

Dans la plupart des cas, la fièvre complète le tableau clinique associé ou non aux symptômes d'hypertension intra crânienne (HIC) qui peuvent être au premier plan vomissements, céphalées, troubles de la conscience, trouble visuels.

Le diagnostic repose essentiellement sur la tomodensitométrie cérébrale. Les éléments fournis par l'examen cytochimique du LCR sont inconstants et non spécifiques : augmentation modérée de la protéinorachie, hyperlymphocytose discrète. Le parasite n'est pas retrouvé dans le LCR.

L'EEG peut montrer des signes de souffrance avec ralentissement du rythme et présence d'ondes delta.

Devant l'absence d'éléments paracliniques convaincants, le diagnostic de toxoplasmose doit être évoqué systématiquement chez un sujet VIH positif présentant une quelconque anomalie neurologique du SNC (système nerveux central).

* La cryptococcose

C'est une infection systémique due à une levure *Cryptococcus neoformans*.

Elle réalise un tableau de méningo - encéphalite de survenue progressive associant fièvre et signes méningés souvent discrets, parfois uniquement des céphalées, des fois une somnolence, une désorientation ou une atteinte d'une paire crânienne.

Les formes fébriles pures sont fréquentes. La PL est le plus souvent anormale avec lymphocytose de 40 à 400 éléments par mm^3 , une hyper-albuminorachie et une hypoglycorachie.

2). Les infections opportunistes virales

* La cytomégalovirose :

Dans le SIDA, la présence du CMV dans le sang et dans les urines est très fréquente voire quasi constante et la dissémination systémique habituelle.

Elle se manifeste par une méningo-encéphalite subaiguë comportant de la fièvre, des troubles du comportement parfois associés à des signes déficitaires focalisés.

Une méningite aseptique, une polyradiculonévrite de type Guillain Barré n'est pas rare.

Le diagnostic de certitude repose sur l'isolement du virus à partir du tissu cérébral ou du LCR.

La présence d'inclusions intra-nucléaires et/ou intra-cytoplasmiques en microscopie optique constitue un argument de forte présomption.

La leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) décrite dans le SIDA à partir de 1982 par MULLER, constitue une infection subaiguë avec démyélinisation du SNC affectant préférentiellement l'oligodendrocyte se manifestant par des signes de démence, de troubles de la conscience, des signes déficitaires localisés : hémiparésie, ataxie, troubles visuels et sensoriels, hémianopsie, atteinte des paires crâniennes et troubles de l'équilibre.

Il n'y a pas de fièvre et l'évolution est généralement mortelle en 3 à 18 mois après l'apparition des premiers symptômes.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des lésions histologiques spécifiques.

* L' infection à virus varicelle - Zona

Elle réalise le plus souvent un zona extensif, nécrotique et douloureux atteignant souvent plusieurs dermatomes. Ce zona constitue un élément de mauvais pronostic témoin de l'immuno-dépression.

3) Les infections opportunistes bactériennes.

* L'infection à mycobactérium tuberculosis

- La méningite tuberculeuse : C'est une méningite lymphocytaire.

La mise en évidence du germe à l'examen direct ou à la culture pose le diagnostic.

- L'angéite tuberculeuse : touche le plus souvent les vaisseaux de moyen calibre et est responsable d'hémorragie puis d'infarctissement ; de crises comitiales et d'atteinte des paires crâniennes.

- Le tuberculome : réalise une masse pseudo-tumorale siégeant volontier au niveau du tronc cérébral ou du cervelet, il réalise un syndrome d'HIC.

* Infection à mycobactérium atypique

Mycobactérium avium intracellulare et/ou Kansasii et/ou gordonae ont été signalés, mais leurs localisations neurologiques sont rares.

* Nocardiose et listériose sont rares

* La Syphilis

La syphilis secondaire et tertiaire a connu une récrudescence avec l'avènement du VIH.

L'apparition de l'atteinte des paires crâniennes VII et VIII est plus fréquente.

4). Les tumeurs

- Les lymphomes primitifs : ils sont de type immunoblastique B et se manifestent comme un processus expansif intracranien.

- Autres affections néoplasiques :

. Métastases cérébrales de lymphomè

. Sarcome de Kaposi exceptionnellement

6.2. Signes biologiques

- Anémie, leucopénie, thrombopénie, ou lymphopénie
- Allergie cutanée
- Hypergammaglobulinémie
- Taux de lymphocytes T4 diminué et rapport T4/T8 effondré
- Diminution des tests de tranformation lymphoblastique
- Immuns-complexes circulants.

PARTICULARITES CLINIQUES
DE L'INFECTION PAR LE V.I.H.
CHEZ L'ENFANT

**PARTICULARITES CLINIQUES
DE L'INFECTION PAR
LE V.I.H CHEZ L'ENFANT**

=====

L'expression clinique de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant présente des particularités liées en grande partie au système immunitaire en cours de maturation, sur lequel le VIH va interférer et provoquer une symptomatologie et une évolution différentes de l'infection de l'adulte. Les anticorps maternels protecteurs, transmis passivement à l'enfant, ne vont pas être relayés au 6ème mois par une immunité humorale fonctionnelle avec pour conséquence la survenue d'infections récidivantes virales ou bactériennes, bien avant que n'apparaissent les infections opportunistes.

Le moment précis de contamination pendant la vie foetale n'est pas connu (250). Il est certainement variable expliquant une évolutivité différente d'un enfant à l'autre, dépendant de la date de contamination et d'une charge virale plus ou moins importante.

Dès la naissance, et malgré l'atteinte probable anténatale, il n'y a pas de tableau clinique évocateur, bien que Rubinstein et Coll. aient décrit un faciès particulier aux enfants infectés (265). La plupart des études ne retrouvent pas plus de syndrome malformatif que dans la population générale et le retard staturo-pondéral est souvent lié à la toxicomanie maternelle poursuivie pendant la gestation (33).

C'est un diagnostic d'attente qui a amené le "Center for Diseases Control" (ATLANTA) à proposer l'établissement d'une classification spécifique pour l'enfant de moins de 13 ans (MMWR 1987) (tableau n° 6)

Tableau n° 6 : Classification de l'infection par le VIH chez l'enfant

<p>Classe P-0 Infection non déterminée</p> <p>Classe P-1 Infection asymptomatique</p> <p>Sous classe A fonctionnement immunitaire normale</p> <p>B fonctionnement immunitaire anormale</p> <p>C fonctionnement immunitaire non testé</p> <p>Classe P-2 Infection symptomatique</p> <p>Sous classe A découverte non spécifique</p> <p>B Atteinte neurologique progressive</p> <p>C Pneumonie lymphoïde interstitielle</p> <p>D Atteintes infectieuses secondaires</p> <p>Catégorie</p> <p>D.1. atteintes infectieuses secondaires précises figurant dans la définition du C.D.C. pour le SIDA</p> <p>D.2. infections bactériennes graves récidivantes</p> <p>D.3. Autres infections secondaires définies</p> <p>Sous classe E cancers secondaires</p> <p>Catégorie</p> <p>E.1. Cancers secondaires définis figurant dans définition du CDC pour le SIDA</p> <p>E.2. Autres cancers vraisemblablement secondaires à l'infection par le VIH</p> <p>Sous classe F autres atteintes vraisemblablement provoquées à VIH.</p>
--

Cette classification tient compte de la diversité clinique du syndrome pédiatrique. Cependant, l'utilisation de cette grille diagnostique est d'une valeur limitée car elle exige un niveau technologique peu accessible dans plusieurs pays en voie de développement.

La classification proposée par l'O.M.S. (tableau n° 7) se restreint à l'observation et à l'histoire sérologique de la mère (263). Il s'agit d'une grille utile mais non parfaite. La valeur prédictive de cette grille s'est avérée de 68 % dans une étude au Rwanda (252). Dans une autre étude auprès de 150 enfants hospitalisés à Kinshasa où le taux de séroprévalence de l'infection était de 12 %, les auteurs ont noté une spécificité de 88 % mais une sensibilité de 40 % et une valeur prédictive de 30 % (64).

L'observation de l'enfant malade est souvent la seule façon de préciser le diagnostic d'une infection au VIH.

Si l'enfant est infecté, les symptômes deviennent évidents entre 4 et 6 mois, rarement plus tard après 7 ans.

En général, le temps de latence entre l'infection et le début des symptômes est plus court chez l'enfant infecté par transmission materno-foetal par rapport aux contaminations post-transfusionnelles. Il est plus court chez l'enfant que chez l'adulte. L'âge moyen de diagnostic du SIDA est de 9 mois, c'est ainsi que dans 50 % des cas, le diagnostic de SIDA est posé la première année de la vie et dans 82 % au cours des trois premières années.

Tableau n°7 : Classification du SIDA pédiatrique critères de L'O.M.S. (1985)

<p>SIGNES MAJEURS</p> <p>Perte de poids, retard de croissance pondérale Diarrhée chronique > 1 mois Fièvre récurrente > 1 mois</p> <p>SIGNES MINEURS</p> <p>Adénomégalie généralisée Muguet buccal Infections récurrentes Dermite généralisée Infection maternelle au VIH (confirmée)</p> <p>Toux persistante > 1 mois</p> <p>* Un SIDA est soupçonné si l'enfant présente deux signes majeurs et deux signes mineurs en l'absence d'autres causes d'immunodéficience</p>
--

I. CIRCONSTANCES DE SURVENUE

A. TERRAIN

L'âge des sujets infectés par le VIH est évidemment fonction du mode de contamination. Des groupes à risque sont à connaître :

- Les deux principaux sont constitués :
 1. par les enfants de parents exposés eux-mêmes au risque (parents consommateurs de drogues injectables, héroïne en particulier ; prostitués, parents provenant de certaines zones d'endemie).
 2. par les enfants traités par des produits sanguins, en particulier hémophiles ou même ceux atteints d'hémoglobinopathie.

- Les autres groupes à risque sont : les enfants ayant eu des injections par des aiguilles souillées, les garçons prostitués homosexuels ; et les enfants eux-mêmes drogués, utilisant des produits injectables ceux ayant été l'objet d'une intervention chirurgicale ou d'une scarification.

B. MODE DE CONTAMINATION

La transmission materno-foetale des virus VIH est devenue en quelques années le mode de contamination quasi-exclusif de l'enfant, du moins dans les pays où le dépistage des produits sanguins est effectif. Dans de nombreux pays d'Afrique où ce dépistage n'est encore que très partiel, les transfusions restent un risque majeur de transmission auquel s'ajoute le risque de contamination lié à l'emploi de matériel médical mal stérilisé (111 , 200).

Enfin, la contamination inter-enfant en collectivité n'a jamais pu être mis en évidence (138) et l'observation en Allemagne d'un enfant ayant peut-être contaminé son frère est restée isolée (158). Rien n'empêche donc de laisser ces enfants mener une vie familiale et collective la plus normale possible.

2. TABLEAU CLINIQUE

La sémiologie clinique du SIDA de l'enfant est très polymorphe. Les principales manifestations cliniques pédiatriques de l'infection au VIH sont regroupées dans le tableau n°8.

Tableau n° 6 : Manifestations cliniques

Retard pondéral	Splénomégalie, hépatomégalie
Diarrhée chronique, récurrente	Adénomégalie généralisée
Malnutrition, marasme	Pneumonie interstitielle lymphoïde
Muguet buccal persistant	Infections opportunistes
Infections bactériennes	Hépatite
Syndromes neurologiques	Maladie rénale, néoplasie
Cardiomyopathie	

A. LES MANIFESTATIONS NON SPECIFIQUES

Des signes et symptômes souvent peu spécifiques se retrouvent chez près de la moitié des enfants (229). La persistance et la durée de ces symptômes sont caractéristiques. L'arrêt de croissance pondérale et un muguet buccal persistant sont des signes très fréquents et s'accompagnent souvent d'une diarrhée tenace ou récurrente dont l'étiologie n'est précisée que dans le 1/3 des cas. Un syndrome de malnutrition sévère est fréquemment associé à l'infection au VIH. Le diagnostic d'infection au VIH doit être évoqué chez tout jeune enfant africain malnutri ou marasmique présentant un tableau clinique complexe (95). Des polyadénopathies généralisées, une hépatomégalie avec ou sans splénomégalie sont fréquentes et s'associent souvent à une parotidite persistante (221). Ce tableau est observé surtout après la première année de vie et accompagne souvent la pneumonie interstitielle lymphoïde.

B. LES INFECTIONS BACTERIENNES

Les infections bactériennes peuvent être récurrentes et sévères s'exprimant par des septicémies, méningites, pneumonies, cellulites, abcès, infections urinaires, ostéomyélites, otites moyennes.

Les germes habituellement rencontrés sont : le pneumocoque, haemophilus influenzae, les salmonelles, le staphylocoque doré.

On retrouve aussi des infections à gram négatif : Enterobacter et Pseudomonas.

Les infections sont identiques à celles survenant chez les enfants qui présentent une hypogammaglobulinémie constitutionnelle. Toute infection trainante et récurrente doit être un signe d'appel pour le médecin.

C. LES INFECTIONS OPPORTUNISTES ET VIRALES

Les infections opportunistes les plus fréquentes sont regroupées dans le tableau n°9. La pneumonie à Pneumocystis carinii est l'infection opportuniste la plus fréquemment rencontrée dans la maladie pédiatrique.

Elle est décrite chez 50% des enfants sidéens rapportés au CDC (217). Cette infection survient principalement chez l'enfant âgé de moins d'un an et est associée à un taux de mortalité élevé. La pneumonie à pneumocystis carinii peut se manifester d'une façon insidieuse ou aiguë évoluant vers une insuffisance respiratoire et une désaturation en oxygène imposant des mesures de réanimation respiratoire.

La radiographie pulmonaire confirme le plus souvent une maladie alvéolaire diffuse. Le diagnostic évoqué sur la clinique et l'image pulmonaire est confirmé par le lavage broncho-alvéolaire qui permet d'une part de retrouver l'agent pathogène et d'effectuer une analyse cytologique où l'on retrouve fréquemment des débris cellulaires, une hyperlymphocytose et une polynucléose neutrophile que l'on ne rencontre pas dans la pneumopathie interstitielle lymphoïde.

L'évolution est grave malgré une réponse au traitement par triméthoprime - sulfaméthoxazole ou pentamidine. La survenue d'une pneumocystose va réduire la durée de survie à 14 mois.

D'autres infections pulmonaires opportunistes sont moins fréquentes : *Candida albicans*, *Mycobactérium avium* intracellulaire, *Cytomégalovirus*, *Cryptococcus*, *Mycobactérium tuberculosis*, *Histoplasma* et *Aspergillus*.

Tableau n° 9 : Infections Opportunistes

<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Cryptosporidium</i>
Oesophagite à <i>Candida albicans</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Mycobactérium avium</i> intracellulaire	<i>Cryptococcus néoformans</i>
<i>Cytomégalovirus</i>	<i>Histoplasma</i>
Herpès simplex (disséminé)	

Le muguet buccal est fréquent et peut évoluer vers une oesophagite à *Candida albicans* qui vient aggraver rapidement le syndrome de malnutrition.

Cette candidose parfois révélatrice est remarquable par sa chronicité ou sa tendance récidivante, mais selon RUBINSTEIN la candidose buccale ne peut être considérée comme étant une infection opportuniste qu'après l'âge de 1 an, car elle s'observe chez des enfants indemnes de SIDA nés de mères toxicomanes, disparaissant alors spontanément avant l'âge de 1 an chez de tels sujets ; plus rarement, lésions aphtoïdes, traduisant ou non une infection à virus herpès simplex.

Les infections à cytomégalovirus sont fréquentes et peuvent être responsables de rétinites, pneumonies, hépatites et ulcérations gastro-intestinales.

La cryptosporidiose s'accompagne généralement d'une symptomatologie intestinale sévère ayant l'allure d'un choléra (236). Elle est due à *cryptosporidium*, un parasite qui se localise dans la bordure en brosse des entérocytes, essentiellement au niveau de l'iléon, et dont le diagnostic

est généralement assuré par la mise en évidence des oocystes dans les selles. La cryptosporidiose se manifeste par une diarrhée massive, faite souvent de plusieurs dizaines de selles par jour, avec atteinte de l'état général, grande déshydratation, fièvre, douleurs abdominales, amaigrissement.

Le diagnostic de SIDA est porté devant une cryptosporidiose avec diarrhée persistant depuis plus d'un mois.

D. LA PNEUMONIE INTERSTITIELLE LYMPHOÏDE

La pneumonie interstitielle lymphoïde est fréquente dans le SIDA pédiatrique (231) et a été rapportée en Afrique (95).

L'atteinte clinique est progressive sans fièvre, avec discordance radioclinique, tandis que s'installent des signes d'hypoxie chronique. La radiographie pulmonaire révèle une miliaire à gros grains que le broncholavage alvéolaire ou la biopsie pulmonaire pourront rattacher à une pneumopathie interstitielle lymphoïde.

Cette manifestation est propre à l'enfant contaminé en période périnatale originaire d'une zone d'endémie ou chez les nouveau-nés de mères héroïnomanes.

La pneumonie interstitielle lymphoïde s'intègre dans un contexte clinique d'hyperplasie lymphoïde évocateur avec adénomégalie, parotidite et hépato-splénomégalie. La réponse thérapeutique aux gammaglobulines est inconstante. La corticothérapie est efficace avec risque de corticodépendance. La durée moyenne de survie est de 91 mois. L'étiologie de la pneumonie interstitielle lymphoïde n'est pas connue, mais parfois au sein des cellules lympho-plasmocytaires recueillies par broncholavage, on a pu isoler du génome de virus Epstein-Barr et de VIH (222).

E. L'ATTEINTE NEUROLOGIQUE

L'infection par le VIH est souvent associée chez l'enfant à des complications neurologiques et à un retard du développement psychomoteur : 34% pour Tardieu, 90% pour Belman. L'atteinte motrice de type pyramidal est prédominante, suivie d'une dyspraxie bucco-faciale (244). La rareté des convulsions fait évoquer cliniquement une atteinte sous-corticale. Une microcéphalie acquise est retrouvée dans 50% des cas.

L'évolution est variable, passant par la stagnation des acquisitions à la régression psychomotrice, puis à l'encéphalopathie progressive profonde (70).

Le pronostic est sombre et une amélioration spontanée n'est constatée que dans 5% des cas. Le liquide céphalorachidien peut être normal ou révéler une pléiocytose à lymphocytes et une teneur élevée en protéines.

Cette encéphalopathie d'évolution progressive peut aboutir à la démence et à la mort.

Une encéphalopathie évoluant par paliers, de meilleur pronostic, peut aussi se voir.

Les signes neurologiques peuvent apparaître dès l'âge de 2 mois.

L'imagerie cérébrale est peu contributive et ne montre que tardivement des lésions peu spécifiques d'atrophie corticale, de calcifications de ganglions de la base. C'est une encéphalopathie à cellules géantes multinucléées de la substance blanche avec des calcifications vasculaires ou intraparenchymateuses. Le mécanisme par lequel le VIH infecte le système nerveux central n'est pas bien connu. Certaines cellules du système nerveux central expriment la molécule CD4 qui serait la porte d'entrée au virus transporté in situ par les macrophages infectés.

Outre les atteintes neurologiques en relation avec l'infection par le VIH, d'autres manifestations peuvent survenir liées à une infection opportuniste (toxoplasmose) ou une prolifération tumorale (lymphome B). Ces manifestations paraissent plus rares à cet âge.

Les atteintes neurologiques caractéristiques sont celles du tableau n°10.

Tableau n°10 : Les Syndromes Neurologiques

Rétard de développement moteur
Ataxie, convulsions, myoclonies
Rigidité extra - pyramidale
Atrophie corticale diffuse
Microcéphalie secondaire
Signes pyramidaux
Paralysie pseudo-bulbaire
Calcification des ganglions de la base

F. COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

Elles sont fréquentes chez l'enfant, dues à l'atteinte directe d'une lignée cellulaire par le VIH ou secondaire par dysfonctionnement immunitaire.

L'anémie est modérée d'étiologies complexes ne nécessitant que très rarement des transfusions.

La thrombocytopénie est immune avec présence d'anticorps antiplaquettes répondant assez bien aux gammaglobines intraveineuses (86). Les corticoïdes n'ont qu'une efficacité temporaire mais peuvent diminuer le risque de saignement.

La splénectomie n'est envisagée qu'en dernier ressort, inconstamment efficace et augmentant les risques d'infections bactériennes graves.

Quelques cas de leucopénie ont été rapportés.

G. COMPLICATIONS DIGESTIVES

La diarrhée aiguë ou chronique tient une place importante au cours de l'évolution de l'infection par le VIH de l'enfant. Les étiologies sont multiples à germes courants (virus, bactéries) ou à germes opportunistes (cytomégalovirus, candida albicans, mycobactérie atypique, Isospora belli, cryptosporidie) ou encore liée à l'atteinte directe, par le VIH. L'altération de l'état général incite à la mise sous nutrition parentérale car souvent la diarrhée est importante, sécrétoire, résistant à toute thérapeutique symptomatique.

Les examens biopsiques (jéjunal, recto-sigmoïdien) vont permettre de mettre en évidence le germe responsable. L'examen anatomopathologique révèle les lésions d'atrophie villositaire jejunaire et des lésions de rectocolite inflammatoire et hémorragique. C'est ce que l'on retrouve lors d'une infection à Cryptosporidium. Dans ce cas, il n'y a pas de traitement réellement efficace et les complications sont possibles sous forme d'hépatite et de pancréatite.

Les altérations hépatiques isolées sont fréquentes. La biopsie hépatique peut révéler les lésions d'hépatite chronique active (83) d'étiologie non déterminée.

H. AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'infection par le VIH peut atteindre directement d'autres organes ou être à l'origine d'infections à germe opportunistes.

Une glomérulonéphrite liée au VIH a été décrite chez l'adulte et l'enfant (67), tandis qu'une atteinte myocardique est plus souvent retrouvée chez l'enfant avec insuffisance ventriculaire gauche, puis insuffisance cardiaque congestive répondant bien aux digitaliques (240).

Les lésions oculaires correspondent soit à une périvasculite des vaisseaux rétiniens ou à des lésions plus caractéristiques signant une infection (cytomégalovirus, toxoplasma gondii, Candida albicans....).

Par contre, les lésions tumorales de type Kaposi ou lymphome non hodgkinien sont plus rares chez l'enfant (moins de 5%).

Boudes rapporte la possibilité de manifestations endocriniennes et métaboliques au cours de l'infection par le VIH (40). Les infections opportunistes peuvent atteindre les surrénales, le pancréas, l'hypophyse et la thyroïde. À un stade plus précoce de l'infection, des manifestations auto-immunes sont possibles. Mais le système endocrinien peut aussi être altéré par les effets secondaires médicamenteux (corticothérapie au long cours).

3. DIAGNOSTIC

A. DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur trois ordres de données :

1. Le tableau clinique réalisé : l'identification d'une infection opportuniste, notamment pulmonaire et/ou digestive à germe unique ou multiple, oriente vers un déficit immunitaire.

La coexistence d'une atteinte hépato-spléno-ganglionnaire, la mise en évidence d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire plus ou moins net et parfois réduit à l'élévation du rapport T4/T8, font envisager la possibilité d'une infection à VIH.

2. Sur les circonstances de survenue précitées
3. Sur la mise en évidence d'anticorps anti-VIH dans le sérum du malade ou par isolement du virus lui-même par culture de lymphocytes T.

B. LES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

La persistance, durant six à quatorze mois, des anticorps maternels de type IgG passivement transmis, rend difficile le diagnostic sérologique durant la première année de la vie.

Un nouveau-né non infecté perd progressivement ces anticorps transmis alors qu'ils restent détectables au-delà de ce laps de temps chez l'enfant infecté. Pyun et coll. ont tenté de définir la cinétique d'apparition des différents types d'anticorps anti VIH chez le nouveau-né (210). Les IgG3 et IgG1 anti-VIH apparaissent dès la quatrième semaine de la vie, alors que des IgM anti-VIH, absentes du sang du cordon, semblent apparaître transitoirement à la huitième semaine de la vie. La détection des IgM anti-VIH par méthode ELISA ou Western Blot chez le nouveau-né reste un sujet de controverse, compte tenu des problèmes de spécificité et/ou de sensibilité encore rencontrés chez des enfants nés de mère séropositive (5, 102).

L'analyse séquentielle par méthode Western Blot de la sérologie VIH du nourrisson encore asymptomatique peut être utile lorsqu'elle montre l'acquisition d'anticorps non présents lors du test précédent, témoignant d'une production propre à l'enfant (133).

La constatation inverse n'est d'aucune aide, car certains enfants infectés perdent progressivement les anticorps anti-p18 et anti p-25 entre 6 et 9 mois avant que leur sérologie ne redevienne franchement positive. A plusieurs reprises, une négativation complète de la sérologie par méthode de Western Blot chez des enfants infectés par le VIH a été observée par Stéphane BLANCHE, et il y a lieu d'être prudent avant de déclarer qu'un enfant devenu séronégatif n'est pas infecté.

La recherche de l'antigène P-24 par anticorps monoclonal peut être un élément utile au diagnostic lorsqu'elle est positive. Le sang du cordon des enfants infectés en est toutefois souvent dépourvu. La recherche directe du virus par culture lymphocytaire, et bientôt par hybridation moléculaire après amplification du génome (228), reste sans doute la meilleure alternative face à ces difficultés.

C. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Un des problèmes essentiels du SIDA chez le nourrisson est d'éliminer une autre étiologie de déficit immunitaire. Deux types de pathologies doivent être évoqués : les déficits congénitaux héréditaires et les déficits immunitaires induits par une infection pré ou per-natale, bien que le caractère cellulaire du déficit ici présent limite beaucoup le diagnostic différentiel.

- Les déficits congénitaux de l'immunité humorale sont en règle aisément éliminés : agammaglobulinémie congénitale de Bruton, mais bien que certains enfants infectés par le VIH aient une panhypogammaglobulinémie pouvant simuler une maladie de Bruton, leur taux de gammaglobulines s'élève avec le temps : hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson, où la réponse en anticorps à la stimulation antigénique est normale ; déficit congénital en anticorps avec taux de gammaglobulines normal, qui s'accompagne souvent de déficit en sous-classes d'IgG, déficit congénital en sous classe d'IgG susceptible de s'observer lors d'infections à VIH se complète d'atteinte de l'immunité à médiation cellulaire.

- Les déficits congénitaux de l'immunité à médiation cellulaire sont également écartés :

1. On élimine certains déficits héréditaires (déficit en purine nucléoside phosphorylase, déficits immunitaires associés à un défaut de synthèse des antigènes HLA), qui ne comportent pas d'hypergammaglobulinémie importante :

2. Le syndrome de Di George est écarté, notamment sur l'absence de malformations associées ;
3. Le déficit immunitaire combiné sévère est également éliminé.

Certains déficits immunitaires acquis sont également écartés :

- Déficits dus à un traitement immuno-suppresseur ou anti-tumoral
- Déficit associé à une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé par exemple), ou à une malnutrition sévère d'autre cause que l'infection par le VIH, ou à une affection maligne lympho-réticulaire
- Infection congénitale par EBV ou CMV ou autre agent (herpès virus, virus de la rubéole, tréponème de la syphilis ; toxoplasmose), qui peut comporter une leucopénie et une inversion du rapport T4/T8 pouvant durer plusieurs mois (cependant, l'inversion du rapport T4/T8 y est due à l'augmentation du nombre absolu de lymphocytes T8, la sérologie anti-VIH est négative hormis association); l'inversion du rapport T4/T8 par augmentation de T8 se rencontre aussi dans l'infection par herpès simplex virus, et peut précéder les poussées d'herpès récurrent.

Dans tous les cas, le meilleur argument qui puisse permettre de poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né ou le nourrisson semble être l'existence d'anomalies cliniques et immunologiques chez au moins l'un des parents.

4. TRAITEMENT

A. Traitement préventif

En l'absence de vaccination contre le VIH, la prévention de l'infection porte essentiellement sur les modes de transmission.

* Le risque de transmission mère-foetus pose le problème de l'interruption volontaire de grossesse ; l'importance de ce risque est encore mal connue mais appréciable (50% ou plus). Le risque de transmission par le lait maternel fait que l'allaitement maternel est déconseillé (119,149) dans les pays développés. La présence du virus dans le lait maternel a été confirmée par trois observations de transmission post-natale (149,234,267). Cependant, l'allaitement doit être encouragé pour la femme séropositive selon les recommandations de l'OMS (191).

* Le risque de transmission par produits sanguins est prévenu par :

- 1). L'exclusion des donneurs de sang appartenant aux groupes à risque, les établissements de transfusion sanguine indiquant aux donneurs quels sont ces groupes et leur demandant de s'abstenir de donner leur sang;
- 2). Le dépistage systématique d'anticorps anti VIH chez tous les donneurs de sang
- 3). L'inactivation par chauffage du VIH éventuellement contenu dans les concentrés de facteurs de coagulation (facteur VIII, PP8B).

Le risque de transmission du VIH d'un sujet infecté (adulte ou enfant) à un sujet sain (enfant ou adulte) par la salive ou les larmes est considéré aujourd'hui comme nul selon FRIEDLAND et coll. (98).

Les enfants infectés d'âge scolaire dont l'état ne justifie pas de traitement particulier peuvent mener une vie normale, encore que la fréquentation scolaire fasse évidemment courir le risque d'infection intercurrente, notamment par le virus varicelle-zona ; pour les autres enfants infectés, il est recommandé de rechercher un mode de garde individuel plutôt que collectif ; quoi qu'il en soit, ces enfants doivent avoir des brosses à dents personnelles.

* La vaccination par certains vaccins vivants (BCG, fièvre jaune, poliomyélite buvable) est contre-indiquée, mais ces enfants doivent être absolument vaccinés par les vaccins tués (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite injectable).

* Il faut instaurer un traitement préventif pour les infections :

- à pneumocystis carinii par le triméthoprime - sulfaméthoxazole (Bactrim^R) ; à la dose de 5 mg/Kg/jour de triméthoprime ; et 20 mg de sulfaméthoxazole par kg et par jour en 2 prises.
- à Candida (atteinte bucco-pharyngée) par le kétoconazole (Nizoral^R) à la dose de 4mg/Kg/jour per os ou le fluconazole (Triflucan^R) ; l'association Bactrim^R - Nizoral^R étant indiqué au long cours dès qu'il existe un trouble de l'immunité cellulaire.

* Les immunoglobulines polyvalentes (100 à 400 mg/Kg/jour) sont utilisées toutes les 3 semaines en cas de déficit de l'immunité humorale pour prévenir les infections bactériennes. Elles peuvent l'être aussi selon d'autres protocoles pour les thrombopénies V.I.H. +

B. TRAITEMENT CURATIF

Le traitement de l'infection patente comporte diverses mesures.

Des mesures visent l'infection :

- Certaines concernent les surinfections bactériennes (pour lesquelles il faut utiliser des antibiotiques bactéricides et non pas seulement bactériostatiques), virales, parasitaires ou fongiques, qui ont leur propre traitement. Chez l'adulte, on a souligné la fréquence avec laquelle ces traitements sont mal supportés

(notamment le triméthoprime-Sulfaméthoxazole et la lomidine, utilisés en cas d'infection à pneumocystis carinii) et aussi d'efficacité relative ou même inefficaces ; il ne semble pas en être de même chez l'enfant.

- D'autres cherchent à éradiquer le virus, soit en s'attaquant aux troubles immunitaires, soit en agissant contre le virus lui-même (en inhibant sa réplication, ou en bloquant son entrée dans la cellule).

Aucun de ces traitements n'a encore permis la guérison, malgré le progrès que semble représenter l'AZT (Azido-thymidine, ou zidovudine) dont une forme buvable pédiatrique est disponible.

- Le sarcome de Kaposi est sensible à l'interféron alpha

Enfin, la corticothérapie est indiquée en cas d'hyperplasie pulmonaire lymphoïde ou de pneumopathie intestitielle rétentissant sur l'hématose, ou elle serait efficace. Il est à noter cependant que la corticothérapie risque de favoriser les infections opportunistes, voire les infections fulminantes.

OBSERVATIONS
ET
PLANCHES

SUIJETS ETUDIÉS ET METHODES

=====

Dans la période du 4 Mars 1989 au 3 Mars 1991, 15 enfants malades, infectés par le VIH ont été hospitalisés dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital Gabriel TOURE.

Dans notre étude, nous avons inclus aussi le cas d'un seizième malade (observation N°3) dont les parents n'ont pas accepté l'hospitalisation.

Tous les enfants ont été examinés et leurs parents interrogés afin d'évaluer les risques de séropositivité et de doser biologiquement les anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 chez ceux ayant au moins l'un des critères d'inclusion suivants :

1. Enfant transfusé (drépanocytaire, antécédents d'anémie)
2. Enfant né de mère et / ou de père séropositif(s).
3. Enfant présentant au moins un des signes cliniques suivants :
 - Amaigrissement (plus de 10 % du poids dans les 6 derniers mois).
 - Fièvre au long cours inexplicquée (plus de 38°C durant au moins 3 semaines).
 - Diarrhée chronique (plus de 3 selles liquides par jour durant au moins 3 semaines).
 - Polyadénopathie chronique inexplicquée (à l'exclusion d'adénopathies inguinales isolées).
 - Prurit sans cause.
 - Toux ou dyspnée chronique non expliquée.
 - Tuberculose pulmonaire ou viscérale.
 - Infections opportunistes : herpès étendus, candidoses étendues ou digestives, etc...
 - Maladie de KAPOSI.
 - Sida clinique selon les critères de BANGUI.

Chez tous les enfants inclus dans notre protocole sur la base des critères pré-cités, nous avons pratiqué une recherche d'anticorps anti-VIH₁ et anti-VIH₂ par la méthode ELISA.

Les sérums positifs en ELISA ont été contrôlés en Western Blot (WB). seuls les enfants séropositifs après confirmation en WB sont restés inclus dans le protocole.

Pour chaque enfant inclus dans le protocole, nous avons fait un examen clinique complet visant essentiellement à rechercher les principales manifestations de la maladie.

Ces enfants ont également bénéficié :

- d'une numération formule sanguine (N.F.S).
- d'un test d'Emmel et/ou d'une électrophorèse de l'hémoglobine.
- d'un examen parasitologique des selles.
- d'un examen parasitologique des urines.
- d'un examen cytbactériologique des urines (E.C.B.U).
- et d'une radiographie du thorax de face.

Selon l'orientation symptomatologique, certains patients ont fait l'objet d'examen spécialisés : échographie par exemple.

Ceux de nos malades qui n'étaient pas hospitalisés ont bénéficié d'une surveillance systématique afin de dépister et de traiter les manifestations curables du SIDA.

OBSERVATION N° 1

OB, 7 mois est le 8ème enfant d'une mère de 35 ans, ménagère apparemment en bonne santé. Son père, également en bonne santé apparente est un commerçant de 46 ans ayant fait de multiples séjours en Côte d'Ivoire, au Niger et au Togo. Ces deux parents qui sont peulh, vivent à Bamako.

Elle a été admise dans le service le 4 Mars 1989 pour une fièvre évoluant depuis deux mois, des infections à répétition et une hypotrophie.

A l'interrogatoire des parents, on nous indique qu'elle n'a jamais été transfusée et qu'elle a été jusque là correctement vaccinée.

L'examen clinique pratiqué à cette occasion révèle :

- une fièvre à 39 °C,
- une dyspnée avec battements des ailes du nez et tirage sus-sternal,
- une toux sèche,
- et des râles sous-crépitaents siégeant dans le champ pulmonaire droit.

De plus, on notait une dissociation pouls-température.

Devant ce tableau de fièvre prolongée avec symptomatologie respiratoire, nous avons évoqué les diagnostics suivants :

- une pneumopathie fébrile,
- une fièvre typhoïde à cause de la dissociation pouls-température non classique chez les enfants,
- une drépanocytose.

Mais auparavant, a été écarté le diagnostic d'accès palustre parce que le frottis et la goutte épaisse étaient négatifs chez notre nourrisson qui avait par ailleurs une bonne couverture anti-palustre.

Le bilan paraclinique réalisé, a montré :

- une discrète anémie avec 11g/dl d'hémoglobine.
- une élévation modérée du nombre de globules blancs :
12 400 GB/mm³ avec 2 976 polynucléaires neutrophiles et
9 300 lymphocytes.
- une opacité mal systématisée de la base droite (du
poumon) à la radiographie du thorax.
- une intradermoréaction (IDR) négative à la tuberculine
bien que l'enfant ait reçu son BCG.
- le sérodiagnostic de WIDAL était également négatif.
- l'électrophorèse de l'hémoglobine était normale.

Un sérodiagnostic de WIDAL négatif n'excluant pas une typhoïde, l'enfant a été mise sous chloramphénicol per os après un premier traitement sans amélioration par l'amoxicilline également donnée par voie orale.

À 9 mois, OB est hospitalisée à nouveau pour fièvre au long cours, infections à répétition et diarrhée trainante depuis plus de 20 jours. L'examen physique montre que l'enfant a :

- un poids de 7.000 g.
- une taille de 68 cm.
- un périmètre crânien de 42 cm.
- un muguet buccal.
- une otorrhée purulente bilatérale.
- une hypotonie axiale.

Nous avons alors évoqué :

- une diarrhée liée à une otite.
- une malformation urinaire génératrice d'infection.
- une infection à V.I.H.

Le bilan paraclinique apporte les renseignements suivants :

- absence de protéine dans les urines.
- uroculture et hémoculture sont négatives.
- les voies urinaires sont normales à l'échographie.
- absence de parasites, d'oeufs et de kystes dans les selles et dans les urines.
- une sérologie V.I.H pratiquée révèle la présence dans le sérum d'anticorps anti-VIH1 chez l'enfant à l'ELISA confirmé par le Western Blot.
- l'examen bactériologique du pus de l'oreille montre :
- à l'examen direct : la présence de nombreux polymucléaires altérés après coloration au gram et de nombreux cocci gram + type staphylocoque.
- à la culture : de nombreuses colonies de staphylococcus auréus (staphylocoque doré).

La NFS (numération formule sanguine) montre cette fois-ci

- une anémie à 8.5g/dl normochrome, normocytaire.

Le malade atteint son premier anniversaire le 6 Août 1989 dans un état général médiocre :

- Diarrhée chronique.
- Infléchissement de la courbe de taille et de poids.
- candidose buccale récidivante
- otorrhée purulente chronique

Le traitement suivant a été instauré par le spécialiste en oto-rhino-laryngologie (O.R.L.):

- Amoxicilline: 500 mg en IVD / j pendant 3 jours
- Succinate de méthylprednisone: 20 mg en IV par jour pendant 3 jours
- Acide acétyl salicylique: 500 mg IV / j pendant 3 jours aussi
- Des instillations de gouttes d'une solution auriculaire composée de: acétonide de fluocinolone, polymyxine B et néomycine.
- Amoxicilline: 500 mg per os pendant 6 jours

Parallèlement à ce traitement, nous avons mis en oeuvre une perfusion par des solutés isotoniques de sérum salé et de sérum glucosé. Pour son muguet buccal, elle a reçu amphotéricine B per os à raison de 350 mg par jour pendant 15 jours. En raison des récurrences fréquentes des infections, elle a également reçu 2 ml de GAMMA 16 (immunoglobulines humaines polyvalentes d'origine placentaire) en IM le 24 Mai 1989.

Au bout de deux semaines, le malade sort de l'hôpital avec nette amélioration de son infection O.R.L. mais cependant avec une persistance de la diarrhée pour laquelle ont été prescrits des sachets de réhydratation orale et des mesures hygiéno-diététiques.

À 13 mois apparaît une splénomégalie alors que persistent la diarrhée et la fièvre. OB est admise le 15 Septembre 1989 pour la 3-ème fois à l'hôpital dans un tableau de déshydratation avec un poids de 5.650 g et une taille de 74 cm.

L'examen clinique révèle la présence de signes de déshydratation: pli cutané persistant, yeux creux, sécheresse des muqueuses, adynamie, soif intense (l'enfant réclamant toujours de l'eau) et fièvre à 39°C.

L'examen parasitologique des selles met en évidence des levures de candida. La coproculture nous donne les renseignements suivants:

- Examen microscopique: présence de nombreux leucocytes, bacilles gram - : 40 %; cocci et bacilles gram + : 60 % type streptocoque et type staphylocoque.
- Culture: recherche de colibacilles entéropathogènes positive.

La recherche de cryptosporidies et d'Isospora belli dans les selles est négative.

Après 20 jours de traitement symptomatique au bout desquels l'enfant est devenue apyrétique avec reprise de l'appétit, celle-ci rentre chez elle, avec un poids de 7 100 g nonobstant une diarrhée certes beaucoup moins importante mais encore persistante.

Elle bénéficie d'une surveillance clinique mensuelle par la suite.

A la pesée, on enregistre les poids suivants:

- 23 Octobre 1989: âge: 14 mois et demi poids: 7 900 g
- 22 Novembre 1989: âge: 15 mois et demi poids: 8 000 g
- 25 Décembre 1989: accentuation de la diarrhée, reprise de la fièvre et otorrhée purulente droite
âge: 16 mois et demi poids: 7 500 g
- 17 Janvier 1990 âge: 17 mois et demi
poids: 8 000 g
- 15 Février 1990 18-ème mois poids: 9 000 g
- 27 Février 1990 survenue d'une diarrhée profuse associée à une pneumopathie fébrile avec:
 - Toux,
 - Râles bronchiques (ronchus et sibilants) disséminés dans les champs pulmonaires,
 - Fièvre à 39°C,
 - Insomnie et troubles du comportement (agitation et apathie). Cependant, la ponction lombaire (P.L.) ramène un liquide céphalo-rachidien (L.C.R.) clair eau de roche non hypertendu dont l'examen biologique est normal.

S'agit-il d'une méningite mycosique à candida, à cryptocoque ?

La sérologie VIH de contrôle revient positive avec profil VIH₁ aussi bien chez l'enfant que sa mère.

Parallèlement, on a encore un infléchissement de poids: 8 700 g pour une taille de 80 cm et un périmètre crânien de 46 cm.

- 22 Mars 1990 : l'enfant est conduite en consultation pour des lésions cutanées à type d'ulcération intéressant le lobule de l'oreille droite, la pyramide nasale et la lèvre supérieure (voir photo n°1 et 2). Ces lésions ont été majorées par le grattage. Elles ont motivé une hospitalisation dans un des services de dermatologie de l'INSTITUT MARCHOUX où le diagnostic d'ulcérations tropicales chez un enfant atypique a été porté par le spécialiste.

Le traitement suivant a été institué :

- lincomycine : 250 mg per os par jour pendant 8 jours
- prednisone : 7 mg/jour per os pendant 7 jours
- application locale d'éosine en solution alcoolique et d'une pommade de néomycine + bacitracine.

Ce traitement n'a pas apporté de satisfaction dans la mesure où l'enfant a quitté l'institut sans amélioration. Elle a 19 mois et pèse 8 500g.

Malgré la fréquence des infections ORL et bronchiques, on ne note pas la présence d'adénopathies.

- 17 Avril 1990 : âge : 20 mois, poids : 7 650 g
- 3 Mai 1990 : âge : 21 mois, poids : 6 850 g

L'enfant est hospitalisée pour la quatrième fois en raison de l'effondrement de son état général. L'examen clinique révèle les signes suivants :

- fièvre à 40°C,
- agitation,
- muguet buccal,
- chéilite angulaire,
- anite et vulvovaginite (photo n°3).

- persistance des ulcérations du lobule de l'oreille droite, de la pyramide nasale et de la lèvre supérieure,
- otorrhée purulente fétide plus abondante du côté droit avec coloration verdâtre du pus,
- anémie clinique avec un taux d'hémoglobine à 6,96 g/100 ml normochrome, normocytaire.

Cette anémie impose pour la première fois une transfusion isogroupe isorhésus de sang testé VIH, suivie d'un traitement symptomatique des autres affections :

- application locale de nystatine sur les lésions anovulvaires pendant : 15 jours
- amphotéricine B per os pour la mycose buccale pendant 15 jours,
- pour son infection ORL : association ampicilline - gentamycine par voie parentérale durant deux semaines et instillation auriculaire de gouttes d'une solution associant gentamycine, acétonide de fluocinolone, polymyxine B et néomycine.

4 Juin 1990 : âge : 22 mois, poids : 7 650 g
 2 Juillet 1990 : âge : 23 mois, poids : 7 000 g
 6 Août 1990 : l'enfant franchit son 2^{ème} anniversaire avec : poids de 7 200 g

- une taille de 75 cm
- un périmètre cranien de 45 cm

Ces paramètres anthropométriques dénotent du retard statur pondéral associé à une stagnation des acquisitions psychomotrices. De fait, si la station assise a été acquise à 4 mois 1/2 et la marche à 4 pattes à 6 mois, OB n'a jamais pu se tenir debout toute seule et n'a jamais marché.

10 Septembre 1990 : âge : 25 mois, poids : 6.900 g

Diarrhées profuses avec vomissements entraînent une déshydratation aigue et une dénutrition. Malgré une réhydratation et une alimentation par voie parentérale, l'enfant décède le 1er Octobre 1990 dans un tableau de cachexie. 20 jours auparavant, on a retrouvé des oocystes de cryptosporidies dans ses selles à l'examen direct et après coloration.



PHOTO N°1



PHOTO N°1



PHOTO N°3

PLANCHE N°1.