UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine



ANNEE 1991

THESE Nº 135 11

A PROPOS DES SOIXANTE PREMIERS CAS DE SIDA AU C.H.U. DE LIMOGES

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le mardi 11 Juin 1991

par

Jean-Paul FOUSSAT

né le 12 Juillet 1960 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur P. WEINBRECK	PRESIDENT
Monsieur le Professeur JM. BONNETBLANC	JUGE
Monsieur le Professeur M. DUMAS	JUGE
Monsieur le Professeur F. LIOZON	JUGE
Madame le Docteur V. LOUSTAUD	



Ex 3 SibiP: 317972

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1991

A PR DES SOIXANTE TO 6 DEC. 2001 DE SIDA AU C.H

A RETOURNER EURE-FILMS

POUR

DIPLOME DE DOCTEUR E

présentée et soutenue publiquem

par

Jean-Paul F

né le 12 Juillet 1960 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur P. WEINBRECK	PRESIDENT
Monsieur le Professeur JM. BONNETBLANC	JUGE
Monsieur le Professeur M. DUMAS	JUGE
Monsieur le Professeur F. LIOZON	JUGE
Madame le Docteur V LOUSTAUD	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES **FACULTE DE MEDECINE**

-- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

-- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA

Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean Paul Ophtalmologie

ALAIN Luc Chirurgie infantile ARCHAMBEAUD Françoise Médecine interne

ARNAUD Jean Paul Chirurgie orthopédique et

traumatologie

BARTHE Dominique Histologie, Embryologie **BAUDET** Jean

Clinique obstétricale et

gynécologie

BENSAID Julien Clinique médicale

cardiologique

BONNAUD François Pneumo - phtisiologie

BONNETBLANC Jean - Marie Dermatologie

BORDESSOULE Dominique Hématologie et transfusion

BOULESTEIX Jean Pédiatrie BOUQUIER Jean - José

Clinique de pédiatrie

BRETON Jean - Christian

Biochimie

CAIX Michel

Anatomie

CATANZANO Gilbert

Anatomie pathologique

CHASSAIN Albert

Physiologie

CHRISTIDES Constantin

Chirurgie thoracique et

cardiaque

COLOMBEAU Pierre

Urologie

CUBERTAFOND Pierre

Clinique de chirurgie digestive

DE LUMLEY WOODYEAR L.

Pédiatrie

DENIS François

Bactériologie, Virologie

DESCOTTES Bernard

Anatomie

DESPROGES - GOTTERON R

Clinique thérapeutique et

rhumatologie

DUDOGNON Pierre

Rééducation fonctionnelle

DUMAS Michel

Neurologie

DUMAS Jean - Philippe

Urologie

DUMONT Daniel

Médecine du travail

DUPUY Jean - Paul

Radiologie

FEISS Pierre

Anesthésiologie et

réanimation chirurgicale

GAINANT Alain

Chirurgie digestive

GAROUX Roger

Pédopsychiatrie

GASTINNE Hervé

Réanimation médicale

GAY Roger

Réanimation médicale

GERMOUTY Jean

Pathologie médicale et

respiratoire

GUERET Pascal

Cardiologie et maladies

vasculaires

HUGON Jacques

Histologie, Embryologie

Cytogénétique

LABADIE Michel

Biochimie

LABROUSSE Claude

Rééducation fonctionnelle

LASKAR Marc

Chirurgie thoracique et

cardio - vasculaire

LAUBIE Bernard

Endocrinologie et

maladies métaboliques

LEGER Jean - Marie

Psychiatrie d'adultes

LEROUX - ROBERT Claude

Néphrologie

LIOZON Frédéric

Clinique médicale A

LOUBET René

Anatomie pathologique

MALINVAUD Gilbert

Hématologie

MENIER Robert

Physiologie

MERLE Louis

Pharmacologie

MOREAU Jean - Jacques

Neurochirurgie

MOULIES Dominique

Chirurgie infantile

NICOT Georges

Pharmacologie

OLIVIER Jean - Jacques

Radiothérapie et cancérologie

OUTREQUIN Gérard

Anatomie

PECOUT Claude

Chirurgie orthopédique et

traumatologique

PESTRE - ALEXANDRE M.

Parasitologie

PILLEGAND Bernard

Hépatologie, gastrologie

entérologie

PIVA Claude

Médecine légale

RAVON Robert

Neurochirurgie

RIGAUD Michel

Biochimie

ROUSSEAU Jacques

Radiologie

SAUVAGE Jean - Pierre

Oto - Rhino - Laryngologie

TABASTE Jean - Louis

Gynécologie, obstétrique

TREVES Richard

Thérapeutique

VALLAT Jean - Michel

Neurologie

VANDROUX Jean - Claude

Biophysique

WEINBRECK Pierre

Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

CELS René

A ma famille et tout particulièrement à mes parents, mon épouse et mon fils.

A mes amis.

Au personnel du secteur des maladies infectieuses du service de médecine interne A : pour son courage et son dévouement.

A l'association AID_ES Limousin pour son travail d'information d'accueil et d'aide directe aux patients atteints du Sida.

A Monsieur GUILLIEN, professeur de biologie qui a su m'initier aux mystères de la vie. A Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK
qui m'a proposé ce sujet de thèse de maladies infectieuses,
je l'en remercie très vivement, à lui toute ma confiance
et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Marie BONNETBLANC.

pour la qualité de son enseignement de la Dermatologie,

et l'accueil toujours chaleureux durant les stages pratiqués

dans son service.

A Monsieur le Professeur Michel DUMAS, qui nous enseigne non seulement la Neurologie, mais aussi le respect de la personnne humaine.

A Monsieur le Professeur Frédéric LIOZON,

pour l'exemple de sa rigueur de raisonnement,

en le remerciant de l'accueil qu'il m'a toujours réservé

dans son service.

A Madame le Docteur Véronique LOUSTAUD, pour son aide amicale et appréciée.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE: HISTORIQUE

DEUXIEME PARTIE: NATURE DU VIRUS

TROISIEME PARTIE: PHYSIOPATHOLOGIE

QUATRIEME PARTIE: REPONSES IMMUNITAIRES

CINQUIEME PARTIE: CLASSIFICATIONS

SIXIEME PARTIE: EPIDEMIOLOGIE

SEPTIEME PARTIE: TRAITEMENT

HUITIEME PARTIE: PRESENTATION DE LA SERIE

CONCLUSION

INTRODUCTION

Depuis 1981, l'humanité se découvre un nouvel ennemi, d'où vient-il, quel est son essence, sa famille, sa généalogie ?

Avant de lui donner un nom définitif, de comprendre tous ses mécanismes, un élément est déjà certain, cette épidémie atteint l'être humain dans sa force, sa beauté physique, son affectivité, l'image qu'il a de lui-même, sa vie sociale; mais à l'instar de beaucoup d'autres, elle affecte l'homme directement dans sa sexualité, donc dans ses rapports amoureux et surtout elle tue la moitié des sujets atteints en quelques années, et les prive de tous projets à long terme, de toutes espérances.

Dans le roman "L'écume des jours" de Boris VIAN, la situation imaginaire décrite frôle notre réalité : incompréhension, hypothèse, peur, douleur, mal qui réduit l'univers de celui qui est touché, le dépossède chaque jour d'une partie de lui-même, prend racine en lui comme le gui sur la branche, et le laisse sans défense, à la merci, nu.

- "- Elle a un nénuphar? demanda Nicolas, incrédule.
- Dans le poumon droit, dit Colin. Le professeur croyait au début que c'était seulement quelque chose d'animal. Mais c'est çà. On l'a vu sur l'écran. Il est assez grand, mais on doit pouvoir en venir à bout.
- Vous ne pouvez pas savoir ce que c'est, sanglota Chloé, çà fait tellement mal quand il bouge !!!...
- ...Sa poitrine était découverte et une grosse corolle bleue tranchait sur l'ambre de son sein droit...
- ...Les lampes meurent, dit Chloé. Les murs se rétrécissent aussi. Et la fenêtre ici, aussi."

L'enjeu est énorme : découvrir, classifier, informer, éduquer, soulager, traiter; vacciner et guérir si cela devient possible.

De Los Angeles à Limoges, le SIDA possède avant tout une dimension mondiale, il atteint simultanément un grand nombre d'individus, dans des pays différents. C'est l'épidémie du siècle, née de la conjonction d'un virus et d'une société où les voyages, les échanges, les moeurs favoriseront l'extension de la maladie.

L'échantillon que le professeur WEINBRECK me permet de vous présenter, échantillon restreint, mais malheureusement réel, illustre la quasi-totalité des troubles rencontrés au cours du SIDA. Avant d'aborder l'étude de notre série, il nous paraît indispensable de définir la maladie, et la notion de Sida, de développer l'historique, la physiopathologie du virus, les classifications, l'épidémiologie et le traitement.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

I - LES PREMIERS SIGNES

Los Angeles : depuis la fin de l'année 1979, apparaît un nombre croissant de syndromes mononucléosiques, dans la population "gay", chez des hommes auparavant en bonne santé, et qui présentent des poussées fébriles, des lymphadénopathies, mais aussi des amaigrissements fréquents, des candidoses buccales, anales, des diarrhées au long cours.

New-York, mars 1980 : premier cas de toxoplasmose cérébrale, gravissime, confirmée par biopsie, mortelle en quelques mois, survenue chez un homme jeune, homosexuel dont deux des amis souffraient par ailleurs de fièvre, d'amaigrissement et d'asthénie, sans causes décelables.

Automne 1980 , Los Angeles (1) : un jeune homme de 31 ans, mannequin, auparavant bien portant, est hospitalisé pour une dysphagie. La fibroscopie montre alors une candidose oesophagienne, il existe de plus une leucopénie, sans étiologie retrouvée. Un échantillon sanguin est confié au laboratoire d'immunologie, qui pratique un examen nouveau et rare à l'époque : une population lymphocytaire. Celle-ci met en évidence un effondrement des lymphocytes T4, et confirme, sans l'expliquer, en dehors de toute étiologie classique, l'atteinte du système immunitaire. Le patient, "l'énigme de la chambre 516" (4), guéri de cette candidose, présente quelques jours plus tard une toux séche, un fébricule. Le brossage bronchique révèle la présence de pneumocystis carinii. Ce protozoaire ne donne de troubles que dans le cadre de déficits immunitaires .

5 Juin 1981 : première annonce officielle dans le " *Morbidity and Mortality Weekly Report*" (M.M.W.R.), bulletin du *Centers for Diseases Control* (C.D.C.) d'Atlanta, en Georgie. Il donne la description de cinq cas graves de pneumonie à pneumocystis, observés entre octobre 1980 et mai 1981, à Los Angeles, tous survenus chez des hommes jeunes et homosexuels.

Eté 1981 New-York : apparition, chez de jeunes homosexuels, de deux cas de sarcome de Kaposi qui ne répondent pas aux critères habituels. Ce sarcome fut décrit à l'origine par le professeur Moritz KAPOSI en 1872, à l'académie Royale d'Autriche (1). Il atteignait alors des hommes agés, juifs ou habitants d'Europe Centrale, latins ou habitant le pourtour méditerranéen, ou africains, notamment les Bantous. L'évolution en était longue, chronique et relativement bénigne, contrairement aux cas New-Yorkais. En fait depuis 1979, on recense à posteriori 26 cas de sarcomes de Kaposi, 20 à New-York City, 6 en Californie; tous les patients atteints sont jeunes, homosexuels, l'âge moyen est de 39 ans. Sur cette série, 8 sont déjà décédés, 6 présentent une pneumocystose pulmonaire, 1 une toxoplasmose cérébrale, 1 une méningite à cryptocoque, 12 une atteinte à cytomégalovirus.

En août 1981, les C.D.C. ont répertorié 108 cas de ce sarcome, dans une population à 94% homo ou bisexuelle masculine et avec un taux de décés de 40%. La presse de New-York, San Francisco, Los Angeles parle alors du *Gay cancer (1)*. A la même époque, deux cas de sarcome de Kaposi sont décrits à Copenhague et un cas de pneumocystose à Paris chez un jeune homosexuel, stewart, ayant fait de fréquents voyages aux U.S.A.

II - RECONNAISSANCE DE L'EPIDEMIE

L'atteinte simultanée d'un nombre non négligeable d'individus, dans plusieurs pays, traduit le caractère épidémique de cette nouvelle maladie.

Les C.D.C. procédèrent de juin à octobre 1981 à une vaste enquête épidémiologique, pratiquée par une *task force* (1) Elle s'intéressa aux élements biologiques, biochimiques, à l'interrogatoire des médecins traitants et des patients eux-mêmes. Les conclusions des 3500 questionnaires sont multiples :

- -- la certitude de la transmission sexuelle, avec une prévalence importante pour les homosexuels contrairement aux hétérosexuels et aux femmes,
 - -- la comfirmation de l'immunodépréssion, avec effondrement des lymphocytes T4.

Le mode d'apparition de la maladie chez des héroïnomanes à partir de l'hivers 82, puis chez des hémophiles au printemps 82, tous non homosexuels, fut le témoin d'une trés probable contamination sanguine et permis d'évoquer un mode de contamination virale, proche de l'hépatite B. En effet, la filtration des produits sanguins qui ne laisse passer que les particules de petite taille, était un argument important en faveur de cette hypothèse. (18)

III - DENOMINATION DE LA MALADIE

Les appellations gay cancerou gay syndrome, peu scientifiques et surtout péjoratives, inventées par la presse, furent vite battues en brèche par les premiers cas concernant les toxicomanes, les hémophiles, les hétérosexuels, et en particulier les haîtiens. Les épidémiologistes américains appelèrent les groupes à risques le club des quatre H: homosexuel, héroînomane, hémophile, haîtien. A partir de l'été 1982 apparaît le sigle A.I.D.S. signifiant au départ Acquired Immune Deficiency Syndrome, puis Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ce terme fut reconnu et utilisé dès l'été 82 dans les rapports des C.D.C., il entra dans le Cumulated Index Medicus en 1983(1). En France la traduction donna le Syndrome d'Immuno Déficience Acquise: S.I.D.A. puis "Sida" dans le langage écrit et parlé. Les sujets atteints ne furent appelés Sidéens qu'à partir de 1987.

IV - DECOUVERTE DE L'AGENT CAUSAL

La nature infectieuse et épidémique de la maladie fut évoquée très tôt, durant l'été 1981. Un virologiste de Boston. Max ESSEX,(1) émet une hypothèse concernant la responsabilité d'un rétrovirus. L'argument majeur est l'analogie existante entre cette nouvelle maladie et la leucémie féline, dont le virus, le Fe.L.V. (Feline Leukemia Virus), fait partie des oncovirus, sous-classe des rétrovirus, et donne aussi un tableau d'immunodéficience(1). Par ailleurs l'analyse des premières caractéristiques de l'épidémie était en faveur d'un virus lent (famille des lentivirus) tel qu'ils sont connus dans le régne animal, par exemple le virus Visna et le virus Maedi, responsables respectivement d'une encéphalopathie démyelinisante et d'une pneumopathie progressive chez les caprins et les ovins (5). En effet, aux virus lents correspond une très longue période de latence, pendant laquelle la maladie est asymptomatique, et durant laquelle le virus essaime et prolifère en silence. Une fois déclarée, la maladie évolue inexorablement vers la mort.

A cette époque un seul rétrovirus humain est connu, c'est le H.T.L.V.
1, découvert en 78-79 par l'équipe du professeur GALLO, U.S.A. et le A.T.L.V. au Japon qui n'était
qu'une souche apparentée du même germe. Ce germe est responsable de la leucémie à
lymphocytes T de l'adulte, rare aux U.S.A. et en Europe, mais rencontrée à l'état endémique au
Japon, en Afrique, et chez les Noirs des Caraïbes. Le H.T.L.V.- 1 est aussi responsable de
paraplégies spastiques, de neuropathies périphériques et plus rarement de polymyosites,
maladies regroupées avant la découverte de ce virus, dans le cadre des "paraplégies spastiques
tropicales"(7). Les troubles hématologiques et neurologiques duent aux H.T.L.V.- 1 sont
exceptionnellement associés.

La découverte du H.T.L.V.-1 *Human T Lymphoma Virus*, fut possible grâce à deux procédés récents : la culture des lymphocytes par l'Interleukine-2, et les tests de détection de la transcriptase inverse, enzyme commune à tous les rétrovirus. Cette enzyme transcrit l'ARN en ADN monocaténaire puis bicaténaire, donnant un provirus capable de s'imiscer dans le génome de la cellule hôte. L'équipe américaine du professeur GALLO poursuivit son travail à la recherche d'un autre oncovirus proche du H.T.L.V.-1 sans tenir compte de l'effet cytolytique observé dans les cultures lymphocytaires (les oncogènes ne sont pas cytolytiques, mais favorisent la prolifération des cellules infectées).

En France, à l'Institut PASTEUR, la recherche s'organise avec huit semaines de retard, autour de Luc MONTAGNIER (1). Une biopsie ganglionnaire est réalisée début janvier 83, chez un jeune homosexuel, au stade de lymphadénopathie (11). A la fin-janvier, la transcriptase inverse est mise en évidence dans la culture. Le 4 février, sont réalisées les premières photographies du virus. La vérification de l'imputabilité du virus se fera par l'étude d'échantillons provenant de patients en Sida maladie. Par ailleurs il semblait de plus en plus probable que le virus appartenait, de par son activité cytolytique, aux lentivirus et non pas aux oncovirus. Le premier isolat reçut alors la dénomination de L.A.V.: Lymphadenopathy Associated Virus. En décembre 83, l'Institut Pasteur déposa aux Etats-Unis une demande de brevet pour un test de dépistage par méthode ELISA ; en avril 84, le laboratoire du professeur Gallo déposa à son tour une demande de brevet pour un test par technique Western blot. Ce dernier fut accepté moins d'un an plus tard, alors que le brevet français ne sera breveté qu'en 86. Cependant dès 85, les tests sont disponibles et permettent de faire un nouveau pas dans la connaissance de l'épidémie par la découverte de l'étendue de la séropositivité, dans la prévention par le test systématique des produits ou dérivés sanguins du sperme, et dans le cadre du don de moëlle et d'organe.

La découverte du H.T.L.V.-III en avril 1984 par GALLO et la reconnaissance dès septembre de l'analogie sérologique avec le L.A.V. confirmée en février 1985 par le déchiffrement exact du génome viral, fut le sujet d'une contreverse sur la découverte du virus, puis l'objet d'un compromis. Rapidement, la compréhension de la physiopathologie du virus, des mécanismes de l'immunodéficience et des voies de transmission sont mieux cernés. La meilleure connaissance des expressions biologiques et cliniques de la maladie permet d'établir différentes classifications, de dresser une attitude thérapeutique des affections opportunistes, de chercher un traitement antiviral, et d'étudier les modalités d'une vaccination.

Plusieurs chimiothérapies sont expérimentées, l'HPA-23 en France se révèle peu efficace, la Suramine, utilisée dans la Trypanosomiase et qui bloque la transcriptase inverse chez les rétrovirus animaux, est trop toxique. En 1984, le laboratoire WELLCOME décide d'essayer une molécule ancienne, et dont les résultats à l'époque dans son activité antivirale n'avaient pas été concluants. Cette molécule, *l'azido-thymidine* ou A.Z.T., montra rapidement une réelle efficacité in-vitro et une bonne tolérance chez l'animal. Un premier essai chez 19 patients fut réalisé en juillet 85 avec l'accord de la F.D.A., puis devant les résultats encourageants, un essai contre placebo, en double aveugle chez 241 patients en Sida maladie, eut lieu à partir de février 86. Devant l'efficacité sur le plan clinique (19), et surtout le décès de vingt patients dont dixneuf prenaient du placebo, l'essai est stoppé en septembre 86, et tous les malades reçoivent de l'A.Z.T..

V - ETUDE RETROSPECTIVE

Il est nécessaire de rappeler que le Sida a pu exister bien avant sa forme épidémique, et ainsi aborder les principales raisons qui, d'une maladie sporadique, ont abouti à une vaste épidémie.

Le plus ancien cas européen, sûr et démontré sur le plan anatomoclinique, remonte à 1959. C'est un marin de Manchester, âgé de 25 ans, décédé d'une pneumocystose et d'une toxoplasmose cérébrale; ce cas fut publié dans la revue *Lancet (3)* en octobre 1960, sous le titre de :

> Cytomégalic inclusion disease and Pneumocystis Carinii infection in an adult.

> > George WILLIAMS, M.D. St. And.
> >
> > Manchester University

VI - ORIGINE DE LA DISSEMINATION DU VIH ET MODES DE TRANSMISSION

Il est impossible de dire depuis combien de temps existe le virus du Sida : rien ne nous permet, à l'heure actuelle, de le savoir. En fait le VIH est un rétrovirus extrêmement variable, maintenu en faible activité par la pression de sélection naturelle qui favorisait les souches peu virulentes (1). L'épidémie semble la conséquence d'une rupture dans l'équilibre écologique du virus à la faveur du phénomène d'amplification considérable que constitue l'intense activité sexuelle à partenaires multiples, les voyages intercontinentaux.

Les trois voies de transmission du virus sont (2) :

1) SEXUELLES: homosexuelle et hétérosexuelle (fig.1)

2) SANGUINE: toxicomanie intra - veineuse, depuis août

1985 en France il existe le dépistage systématique des donneurs (fig.2)

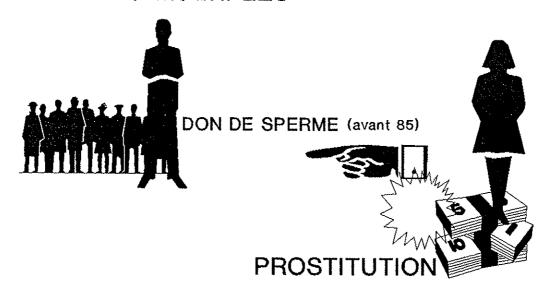
3) MATERNOFOETALE: 25 à 30% de transmission

verticale (fig.3)

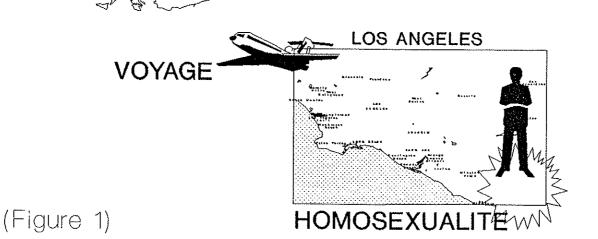
MODE DE TRANSMISSION

VOIE SEXUELLE

PARTENAIRES MULTIPLES



ET DE PROPAGATION DU VIRUS



TRANSMISSION SANGUINE

TOXICOMANIE I.V.



(avant 85)

TRANSFUSION (avant 85)

SANG PLAQUETTE

FACTEURS DE LA COAGULATIOI

PLASMAPHERESE

(Figure 2)

TRANSMISSION MATERNO-FOETALE IN-UTERO (25 à 30%) ALLAITEMENT (rare)

DEUXIEME PARTIE

NATURE DU VIRUS

I - CLASSIFICATION

Le virus de l'immuno-déficience ou V.I.H. fait partie de la famille des rétrovirus, dont la caractéristique principale est l'existence d'une enzyme particulière : la transcriptase-inverse. Cette enzyme a la faculté de transcrire l'ARN monocaténaire en ADN monocaténaire puis bicaténaire, formant ainsi un provirus à ADN susceptible de s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. Cette famille est divisée en trois sous-familles(5):

- ONCOVIRUS
- LENTIVIRUS
- SPUMAVIRUS

Le VIH appartient à la famille des lentivirus, appelés aussi virus lents, de par l'importante latence entre la contamination, l'infection et le début de l'expression clinique de la maladie, latence mise à profit pour une dissémination du virus, chez des patients longtemps asymptomatiques, porteurs asymptomatiques, et qui transmettent, à leur tour, le virus.

Les lentivirus ont une particularité biologique sans équivalent chez les autres rétrovirus : la variabilité génétique (6) (10) (11). Les souches de VIH-1 isolées chez des patients différents peuvent différer de 20 à 25 %, en particulier au niveau des amino-acides constituant la glycoprotéïne d'enveloppe externe. Cette variabilité génétique s'expliquerait en partie par les erreurs de transcription de la transcriptase inverse, qui touche plus de une base sur 10.000 par cycle.

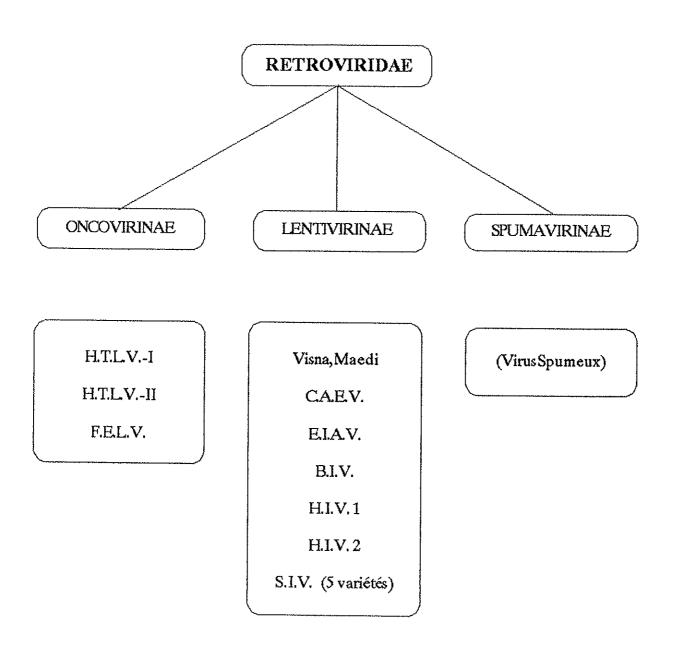


Figure 4: Famille des Rétrovirus.

LEGENDES

H.T.L.V.	Human T Lymphotronic Virus
F.E.L.V.	Feline Leukemia Virus
C.A.E.V.	Virus de l'arthrite - encéphalite des caprins
E.I.A,V,	Virus de l'anémie infectieuse des équidés
3.I.V.	Bovine immunodeficiency virus
-l.l,V,	Human immunodeficiency virus
6.l.V.	Simian immunodeficiency virus (6)
	cinq variétés de virus en fonction des type de singes
	- Macacus rhésus
	- Mangabey
	- Singe vert d'Afrique
	- Mandrille

- Chimpanzé

II - STRUCTURE DU VIH

Le VIH se présente comme une particule sphérique, d'environ 100 nanomètres de diamètre, au sein de laquelle on identifie deux régions principales : une région sphérique, l'enveloppe, et une région interne, la nucléocapside, elle-même composée de protéïnes structurales et d'un génome viral, sous la forme d'un ARN simple brin ou monocaténaire(10).

En fait, le virus est icosaèdrique (12); il est extérieurement hérissé de 72 spicules, formées eux-mêmes par deux principales sortes de protéines virales, la G.P. 120 et la G.P. 41. Ces types de protéines sont insérés dans une double couche lipidique qui contient elle-même des antigènes d'histocompatibilité, acquis durant le bourgeonnement des virions. Les polypeptiques P 24 phosphorylés sont les principales composantes de l'échelle interne du nucléocapside, tandis que la protéine P 17 est associée à la surface interne de la double couche lipidique, et probablement stabilise ainsi la structure du virion, servant de fixation entre les composantes internes et externes.

Le noyau du VIH contient quatre protéines nucléocapsidiques : P 24, P 17. P 9, et P 7. Chacunes de ces protéines est obtenues par clivage protéolytique d'un précurseur (action de la protéase). La P 7 s'attache directement au R.N.A. par un motif structural zing-finger, et P 9 forme le coeur du noyau. Le noyau contient deux exemplaires de brin monocaténaire de R.N.A. qui sont associés avec divers enzymes viraux, préformés, incluant la transcriptase-inverse, l'intégrase, et la protéase. Le R.N.A. contient non seulement les trois gènes communs à la plupart des rétrovirus (GAG, POL, ENV.), mais aussi six gènes additionnels : VIF, VPU, VPR, TAT, REV et NEF(12).

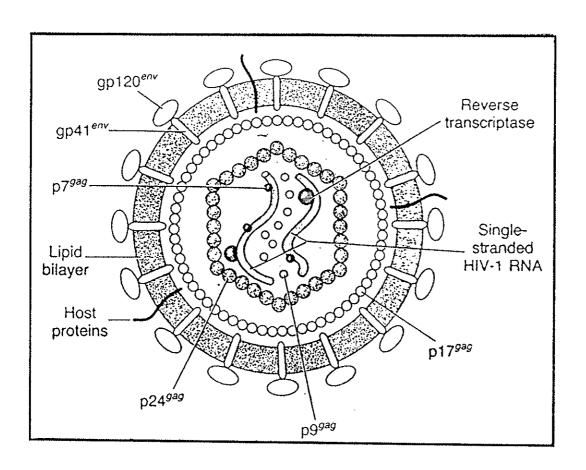


Figure 5 : Schéma du virion (12).

III - ORGANISATION GENOMIQUE DU VIH 1

Le génome du VIH contient à la fois des gènes de structure et des gènes de régulation. Le mode d'expression de ces gènes est d'une grande importance dans la recherche de thérapies appropriées et efficaces, dans la préparation d'un vaccin qui est l'urgence tant sur le plan humain qu'au niveau de la santé publique. Des progrès substantiels sont donc dépendants de la maîtrise de la mécanique biochimique et moléculaire de ce virus, dont découlent les effets cytopathogènes combinés entre le virus et son hôte (12).

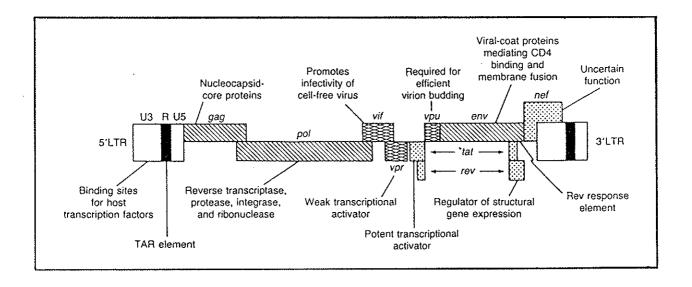


Figure 6 : Structure génomique du VIH (12).

III.1. Les gènes de structure

Ils gouvernent la synthèse des protéïnes constitutives du VIH. On décrit : le gène *Gag* qui code pour les protéïnes de structure, le gène *Pol* qui contrôle l'ensemble des protéïnes impliquées dans les phénomènes de rétrotranscription, et le gène *Env* qui gouverne la synthèse des deux composantes majeures de l'enveloppe, la glycoprotéïne 120 et la glycoprotéïne 41. Ces protéïnes sont auparavant synthétisées sous forme de précurseurs, par exemple le précurseur de 53 kilobases, codé par le gène Gag, est scindé, par une protéase, en quatre protéïnes distinctes : P24, P17, P9, et P7. Ce découpage est nécessaire pour la conservation du pouvoir infectieux du virus. Par ailleurs, le gène *Env* est la région responsable de la grande variabilité du virus, cette zone variable constitue un obstacle majeur à la réalisation d'un vaccin traditionnel.

III. 2.Les gènes de régulation

Ces gènes supplémentaires permettent de différencier le VIH des autres rétrovirus humains. Leur organisation est proche de celle des autres lentivirus connus, en particulier celle du Visna, responsable chez les ovins, d'une encéphalopathie démyélinisante. On distingue :

- Les gènes activateurs de la réplication virale : le gène *Tat* et le gène *Rev*. Le rôle du gène *Tat* est d'amplifier la traduction de l'ADN proviral en ARN messagers viraux, et permet une meilleure efficacité de leur lecture par les ribosomes. *Tat* correspond à une nucléoprotéase de 86 acides aminés, essentiels dans la réplication. *Tat* active puissament l'expréssion de tous les gènes viraux. Il semble comporter trois principaux domaines struturaux : un terminus riche en proline dont la fonction n'est pas élucidée, une partie centrale riche en cystéïne qui induit probablement la dimérisation du transactivateur, un segment distal chargé positivement intervenant dans la liaison de l'ARN. *Tat* agirait par l'intermédiaire de l'élément de transactivation localisé au commencement de tous les ARN messagers (12).

- Le gène *Rev* possède lui aussi un rôle amplificateur de la réplication virale, par l'action stabilisatrice des ARN messagers qu'il excerce. *Rev* excercerait aussi une activité régulatrice post-transcriptionnelle, en activant l'expression cytoplasmique de formes non splicées des ARN codant pour *Gag, Pol et Env.*. En l'absence de Rev, les ARN incomplétement réassemblés restent enfermés dans le noyau où ils sont dégradés. En résumé, Rev facilite le transport des ARNm, du noyau vers le cytoplasme.
- Le gène inhibiteur *Nef* (négativ factor), à l'opposé du couple *Tat-Rev*, inhibe la réplication virale, par l'intermédiaire de son produit, la protéïne F. La réplication est donc la résultante de l'action combinée de ces trois gènes.
- Les trois derniers gènes sont : *Vpr. Vif et Vpu*. Le gène *Vpr* aurait un rôle activateur faible, non essentiel pour la réplication, dans la compréhension actuelle, mais son rôle est probablement sous-estimé. Les gènes *Vpu et Vif* ont une importance fonctionnelle dans les dernières étapes commandant la morphologie du virion. L'expression de *Vpu* permet la libération des virus par bourgeonnement, les mutations de *Vpu* aboutissent à l'emprisonnemnt des virus dans la cellule hôte. *Vif* est nécessaire pour que soit conservé le plein pouvoir de contamination des virus.

TROISIEME PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Dans cette maladie, on peut distinguer trois phases : l'infection primaire, la longue période d'incubation et d'invasion, et enfin la diffusion terminale du virus, pour le moment irréversible.

Il existe des étapes clefs dans l'infection au VIH.

Ce sont:

- la fixation du virus
- la pénétration du virus
- le cycle de réplication
- les réponses et les désordres immunitaires
- la survenue de l'immunodéficience.

I - FIXATION DU VIRUS

A la phase de l'infection primaire s'établit une série de réponses du système immunitaire, l'atteinte de celui-ci est dépendante des relations entre le virus et l'hôte. Il existe un tropisme cellulaire entre le virus et le lymphocyte CD4, par affinité entre la protéïne de surface GP 120 du VIH et les molécules CD4 des lymphocytes. Cette affinité est supérieure à celle existante dans les réactions Ag-Ac. Toutes les cellules présentant le récepteur CD4, ou le récepteur à la fraction Fc des immunoglobulines sont infectables : lymphocytes helpers ou auxiliaires, macrophages, monocytes, certaines cellules dendritiques, les cellules de Langerhans, des cellules épithéliales intestinales, certaines cellules gliales "macrophages-like" (10) et enfin les cellules souches hématopoïétiques. L'action cytopathogène est plus importante pour le lymphocyte T4, les monocytes infectés auraient plus un rôle de réservoir pour le VIH1, permettant une dissémination ultérieure, vers le cerveau et autres organes du corps. Si actuellement nous sommes sûrs que la fixation du virus nécessite ce récepteur CD4 (2) (8) (14) (17), un certain nombre d'arguments expérimentaux plaident en faveur de molécules accessoires nécessaires à la pénétration du virus aprés fixation sur la molécule CD4.

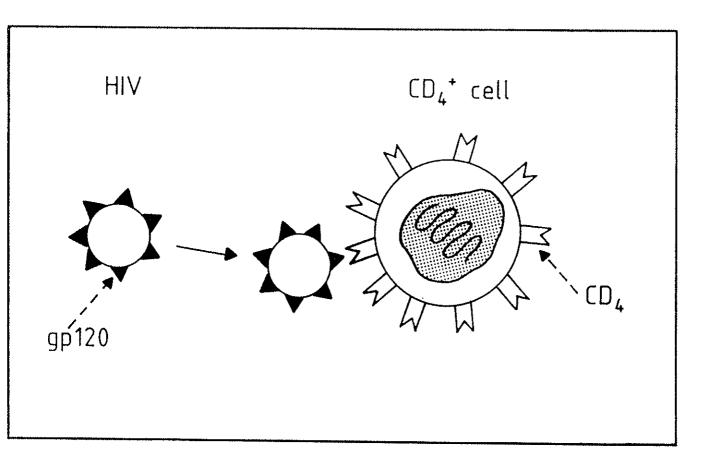


Figure 7: Fixation du virus sur les LT4 (9).

En dehors de ce mode d'infection classique, il existe un autre type de fixation : l'infection dite de cellule à cellule, par fusion entre la GP 120 exprimée à la surface d'une cellule infectée et une molécule CD4 présente à la surface d'une cellule non infectée. Ces fusions successives réalisent, à partir de plusieurs lymphocytes, la formation d'un syncitium (9).

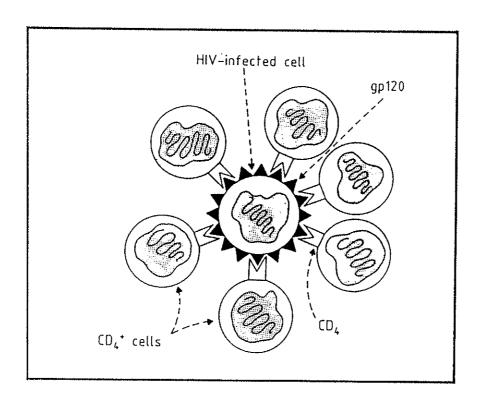


Figure 8: Formation d'un syncitium.

II - PENETRATION DU VIRUS

Une fois le virus fixé sur la cellule hôte, il y a fusion de la membrane plasmique avec l'enveloppe virale, et pénétration du nucléocapside. Cette étape nécessite l'intégrité de la protéïne GP 41. C'est la partie extrême de cette protéïne qui pénètre dans la couche lipidique (12).

III - CYCLE DE REPLICATION

La nucléocapside, une fois dans la cellule hôte, est le siège de la transcription inverse. Grâce à la transcriptase inverse, l'ARN viral est transcrit en ADN viral - ADN monobrin. Cet hybride est soumis à l'action d'une enzyme, la RNAse H, qui digère l'ARN viral, permettant ainsi la synthèse en miroir d'un second brin d'ADN. Il en résulte un ADN proviral, bicaténaire, circulant, qui va s'intégrer au génome cellulaire, grâce à un système d'endonucléases et d'intégrases, groupe protéïque associé à la transcriptase inverse. Cette intégration n'est pas systématique et semble se faire au hasard (10).

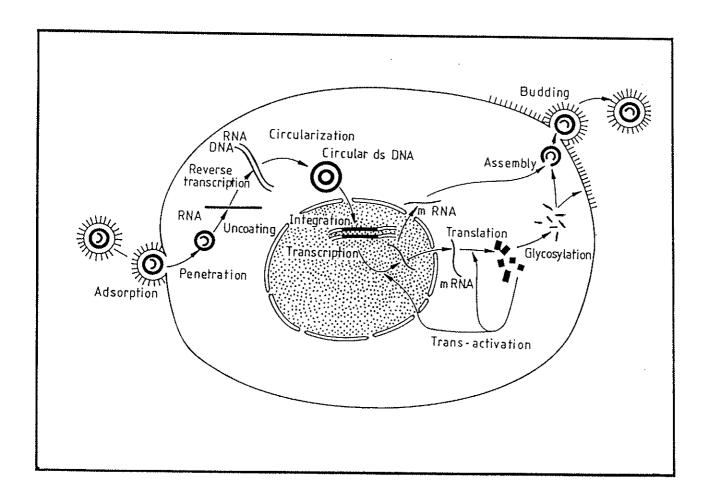


Figure 9 : Cycle de réplication (9).

Une fois intégré dans le génome de la cellule hôte, l'ADN proviral peut rester latent plusieurs mois voire années. Le signal de transcription semble lié aux phénomènes d'activation cellulaire. En fait la stimulation des lymphocytes CD4+, indispensable à la réplication, est rare et spécifique. La proportion de lymphocytes atteints au stade de la primo-infection est relativement faible. Il s'établirait un équilibre entre l'élimination naturelle des lymphocytes CD4+ infectés et la réplication virale à bas bruit.

Mais dans un contexte de stimulations antigéniques répétées, virales ou bactériennes multiples (8), la stimulation propre des lymphocytes entraîne une réplication virale intense qui assure la propagation du virus. Cette activation des lymphocytes n'est pas seulement due directement à l'action des antigènes ou mitogènes mais aussi à de nombreux médiateurs cellulaires comme le TNF α (facteur α de nécrose tumorale), certaines cytokines, telles que l'interleukine 1, synthétisées par les macrophages, certains produits de divers gènes ou différents virus tels que l'herpès virus 6, l'EBV, les CMV, l'HBV.

Les messagers viraux ainsi synthétisés quittent le noyau cellulaire et vont gagner le cytoplasme où ils vont se répartir en deux catégories : ceux qui vont être intégrés dans les particules virales en formation et qui serviront de génome aux futurs virus, et ceux qui vont subir les remaniements moléculaires nécessaires à leur traduction, donc à la synthèse des protéïnes virales.

Les précurseurs des diverses protéïnes sont synthétisés, puis subissent les clivages, les glycosylations et les sulfonations nécessaires à l'obtention de l'ensemble des protéïnes constitutives de la particule virale infectieuse. Ces protéïnes vont alors s'assembler, incluant en leur sein deux molécules d'ARN viral, puis bourgeonner à la surface de la cellule. La synthèse d'un grand nombre de virus conduit à l'épuisement cellulaire et à la mort du lymphocyte T4. Ce type de destruction n'explique pas à lui seul la diminution des LT4; interviennent aussi la formation de syncitii, appelés aussi polycaryocytes, qui sont des fusions, des agglomérats de LT4 sains et infectés et la synthèse de substances freinant la prolifération des lymphocytes, et des phénomènes d'auto - immunité.

En effet des auto-anticorps anti-lymphocytaires, parfois même anti-CD4, anti-plaquettaires, des complexes immuns et de nombreux autres auto-anticorps sont fréquement retrouvés chez des patients infectés ou appartenant aux populations à risque pour le VIH. Les protéïnes solubles, et en particulier celles réagissant avec la protéïne CD4+, pourraient aller se fixer à cette molécule, à la surface de lymphocytes T4 non-infectés. Ceux-ci deviendraient, à leur tour, des cibles pour le système immunitaire et seraient détruits par cytotoxicité.

QUATRIEME PARTIE

REPONSES IMMUNITAIRES

I - LA SEROCONVERSION

Il existe un temps de latence entre la contamination et l'apparition de la séropositivité (8). La séroconversion, c'est à dire l'apparition des anticorps anti-VIH, survient dans un délai variable aprés la contamination, de 2 à 12 semaines en général, exceptionnellement d'avantage. La longueur de la période de latence qui précède la séropositivité semble dépendre de la quantité de virus transmis et du mode de transmission.

L'infection par le VIH se traduit souvent au stade initial par l'apparition de protéïnes, en particulier la P24, et de particules virales dans le sang périphérique, mais à ce stade leur mise en évidence n'est possible que par le dosage des antigènes viraux, qui ne sont détectables que chez des patients à faible taux d'anticorps, ce qui est le cas au moment de la primo-infection, et pendant une durée de 2 à 3 semaines précédant la séroconversion. L'antigénie est ensuite peu détectable au cours de l'infection, mais se repositive lors de la progression de la maladie à cause de l'effondrement de la réponse immunitaire et de la baisse des anticorps.

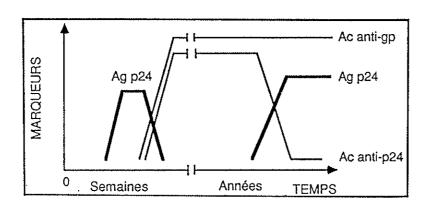


Figure 10 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'infection au VIH.

II - LES TESTS DE DEPISTAGE

Deux tests sont couramment utilisés, ce sont l'ELISA et le Westernblot (16) (17) (21); ce sont deux méthodes de diagnostic indirect auxquelles s'ajoutent les méthodes directes que sont la détection des antigènes du VIH, l'isolement viral à partir de culture et la détection des acides nucléïques viraux, par hybridation moléculaire ou par amplification de fréquence (technique appelée P.C.R. pour *polymérase chain reaction*).

En pratique, lorsqu'une sérologie VIH est prescrite, deux tests ELISA sont réalisés (22) : un test VIH-1 et un test mixte VIH-1 plus VIH-2. Le résultat est négatif si les deux tests sont négatifs; mais si l'un des deux ou les deux sont positifs, même faiblement, alors il est nécessaire de faire un test de confirmation par Western-blot. En effet si le test ELISA est suffisament sensible et permet de quantifier la production d'anticorps, elle manque en revanche de spécificité. Le Western-blot a l'avantage de caractériser différentes réactivités spécifiques obtenues vis à vis des protéïnes virales et il permet d'identifier les réactivités spécifiques, utilisant un ensemble d'antigènes viraux, obtenus, préalablement, par séparation électrophorétique. Le Western-blot est dit positif, s'il y a présence d'anticorps dirigés contre au moins une protéïne interne et au moins une glycoprotéïne d'enveloppe (23). En général les profils de Western-blot de sujets séropositifs sont complets. Par ailleurs le test ELISA est une réaction colorée dont on analyse la densité optique, alors que le Western-blot se lit sous forme de bande (16).

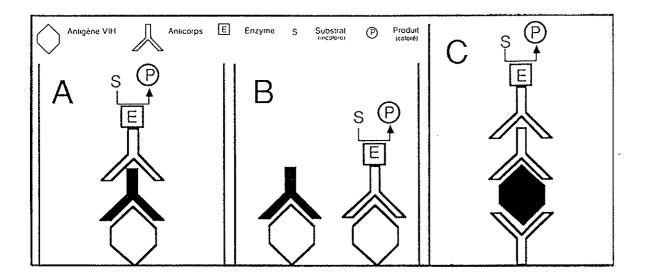


Figure 11: Schéma des techniques ELISA. (16)

A : Détection des Ac par la méthode indirecte

B: Détection des Ac par compétition

C: Détection des Ag

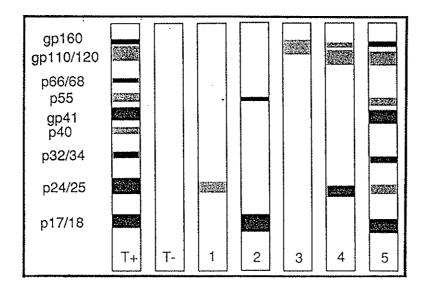


Figure 12 : Représentation schématique d'un Western-blot sur 5 sérums distincts (seuls 4 et 5 sont positifs) (16).

Le diagnostic direct est réservé à des situations particulière et s'effectue avec différentes techniques (21) (16):

- La détection des antigènes du VIH peut être réalisée par la méthode ELISA. Avec les anticorps polyclonaux, c'est essentiellement la protéïne P24 circulante qui est détectée. La sensibilité est faible si l'on utilise cette méthode à titre diagnostique. Cependant la technique est intéressante pour la mise en évidence précoce d'une infection par le VIH dans les cas d'échec avec le diagnostic sérologique. Par ailleurs, la détection de l'antigénie a une valeur au cours de l'évolutionde la maladie, puisqu'elle réapparait à la fin.

- L'isolement viral par mise en culture lymphocytaire est une technique longue et honéreuse qui est plutôt réservée à la recherche, et qui ne peut être réalisée que dans des laboratoires spécialement équipés dans la protection des manipulateurs. Cependant, il est d'un intérêt certain chez des jeunes femmes enceintes séronégatives et partenaires de séropositifs ainsi que pour le diagnostic précoce chez le nouveau-né de mère infectée et qui à la naissance possède des anticorps maternels anti-VIH, sans forcément être infecté lui-même.

- La détection des acides nucléïques viraux par l'hybridation moléculaire a beaucoup contribué à la connaissance du virus, mais reste d'une sensibilité trop faible pour être utilisée dans le diagnostic. La méthode de détection par amplification de séquence (P.C.R.) est employée dans le diagnostic précoce chez des nouveau-nés de mères séropositives et chez des partenaires de sujets séropositifs (22) La réalisation technique est délicate, sujette à de nombreux artefacts, et devrait pouvoir être améliorée avant une utilisation plus répandue.

III - PHYSIOLOGIE DE LA REPONSE IMMUNE

La réplique immunitaire contre le VIH comporte une réponse humorale et cellulaire. L'induction de la réponse immunitaire débute par la captation et la présentation des antigènes étrangers par les macrophages. Les macrophages sont des cellules-clefs du système immunitaire, ils portent sur leur membrane des récepteurs pour les immunoglobulines qui leur servent à capter les antigènes. Ils expriment à leur surface les molécules HLA de classe I et II, sans lesquelles les lymphocytes ne reconnaîtraient pas les antigènes présentés. Un autre rôle capital est, qu'une fois activé, le macrophage libère une grande quantité de molécules, véritables médiatrices des réactions immunitaires.

Une des propriètés des interleukines-1 α et β , qui ont de nombreuses cibles dans et hors le système immunitaire, est de favoriser la production de lymphokines par les LT4 et la prolifération des lymphocytes B (15).

Par ailleurs le fait que VIH infecte les macrophages a plusieurs conséquences :

- -- une dissémination du virus dans l'ensemble de l'organisme, les macrophages possédant un pouvoir de circulation élévé, franchissant, entre autres, la barrière hématoencéphalique.
- -- une fonction de réservoir de virus, le macrophage ne mourant pas lors de la réplication.
- -- une adaptation du virus à son hôte, ce qui peut faire redouter l'apparition de variants in-vivo dont les propriétés différentes peuvent expliquer l'échappement aux défenses naturelles de l'organisme.
- -- une contamination des lymphocytes T4 qui vont intégrer le génome du virus.

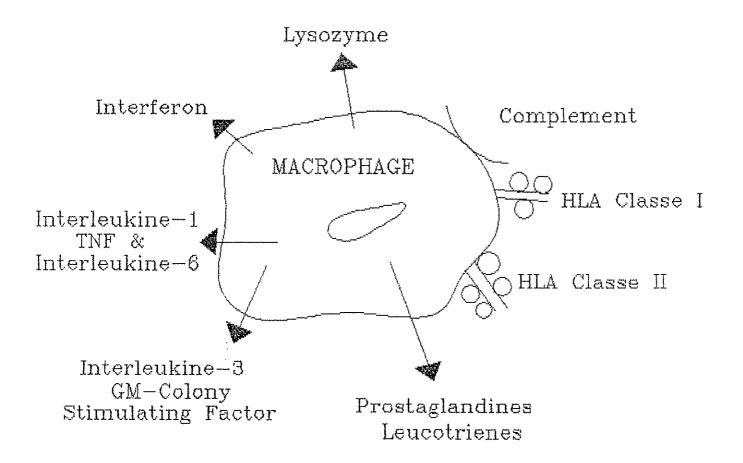


Fig 13: Macrophage active.

III.1.Rôle du lymphocyte T4

C'est le chef d'orchestre des réponses immunitaires, il dirige, par les sécrétions de médiateurs, les cellules intervenant dans les réactions immunes cellulaires et humorales (15). En comprenant l'importance et les mécanisme d'action liés à ce lymphocyte, on saisit mieux l'impact du VIH sur notre système de défense, lorsqu'il détruit progressivement et spécifiquement ces mêmes lymphocytes T4 (11).

Le lymphocyte T4 produit aussi des lymphokines qui entraînent des réactions intervenant aussi dans l'immunité cellulaire : une augmentation de la perméabilité vasculaire (Skin Reactive Factor), l'attraction des polynucléaires et des monocytes (Facteurs Chimiotactiques) et l'activation des macrophages (Migration Inhitory Factor).

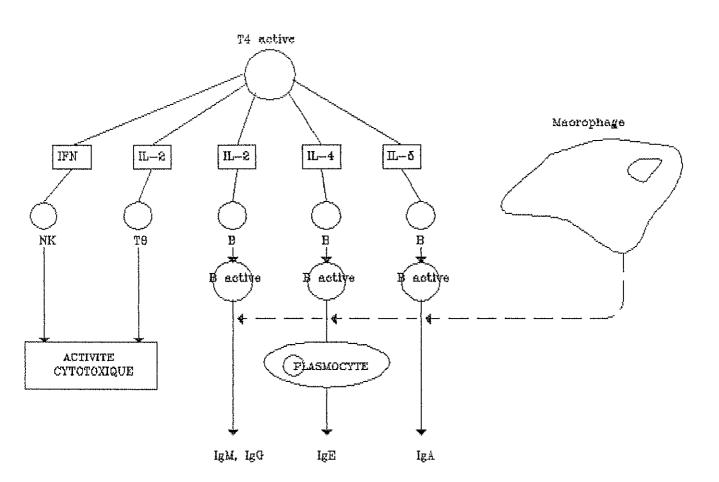


Fig 14: Lymphocyte T4 active.

III.2. La réponse cellulaire

Habituellement la réaction antivirale est cytotoxique, les LT8 spécifiques et les NK (Natural Killer) tuent directement sous les ordres (Interleukine-2 et interféron-γ) du LT4, les cellules infectées par le virus.

L'interleukine-2 a pour rôle de rendre les cellules NK et les LT8 cytotoxiques. L'interféron-y intervient aussi dans la cytotoxicité des NK; il augmente, de plus, les capacités de présentation des antigènes par les macrophages.

Dans l'infection au VIH, tout se passe comme si les LT8 n'étaient pas suffisament activés. Par ailleurs les LT4 recrutés sur le lieu de l'inflammation sont les premiers infectés et détruits par le virus. La réponse cellulaire est donc caractérisée par une diminution de la cytotoxicité mais aussi de la population des LT4.

III.3 La réponse humorale

Comme le montre la figure 14. les lymphocytes B sont stimulés par l'interleukine 2, 4, et 5. L'analyse des sérums des sujets infectés met en évidence des anticorps réagissant contre les différentes protéïnes constitutives du virus : glycoprotéïne d'enveloppe, protéïnes du nucléoïde, protéïnes de régulation *Tat* et *Rev* et des enzymes. L'efficacité de ces anticorps semble discutée.

III.4 Conclusion : survenue de l'immunodéficience

Réponse cellulaire déficiente, réponse humorale affaiblie et trop lentement adaptée par rapport à la grande variabilité du virus : le système immunitaire est piégé. Le virus persiste; le nombre de cellules infectées est faible, le virus n'est pas exprimé dans toutes les cellules; cependant, durant toute la période d'invasion, il se produit un affaiblissement progressif du système immunitaire. A la fin de la phase d'invasion, il y a effectivement une importante immunodépression, les lymphocytes T4 sont en nombre trés réduit. Le virus peut se répliquer d'une façon plus rapide, les virémies sont beaucoup plus élévées, on assiste à la diminution des anticorps. Le patient est plus infectieux.

CINQUIEME PARTIE

CLASSIFICATIONS

Plusieurs classifications ont été établies depuis le début de l'épidémie. Comme pour toute classification recouvrant un modèle clinique, biologique et humain, il faut rappeler que les séparations artificiellement créées sont des repères dans un processus qui évolue progressivement et que le passage d'un stade à un autre se fait en fonction de critères bien définis. Trois classifications sont actuellement employées : celle du *C.D.C. d'Atlanta* la classification *Walter Reed* établie et utilisée par l'armée américaine depuis 1985, enfin, en Afrique, c'est plutôt une définition, essentiellement clinique. Par ailleurs, l'O.MS. propose depuis l'été 90 une échelle provisoire pour la détermination des stades de l'infection et de la maladie à VIH, qui débouchera très probablement sur une nouvelle classification prenant en compte toutes les récentes données cliniques, biologiques et épidémiologiques.

I - CLASSIFICATION DES CENTERS FOR DISEASES CONTROL

Elaborée en 1986, elle ne tient compte que des manifestations cliniques pour définir les différents stades évolutifs. Elle est appliquée aux sujets âgés de plus de 13 ans et comprend quatre groupes mutuellement exclusifs (2). Après classification d'un sujet dans un groupe, celui-ci ne peut être à nouveau classer dans un groupe inférieur. Cette classification, qui sert actuellement de référence, à l'avantage de donner une bonne description clinique de l'infection, et de permettre facilement l'inclusion de données supplémentaires dans le futur. Cependant, elle ne prend pas en compte les critères biologiques de la maladie : population lymphocytaire, valeur essentielle signant ou non l'immunodéficience, l'antigénie P24, les anticorps anti-P24, le taux des IgA et la b₂ microglobuline.

Groupe I: Infection aligue ou primoinfection.

Symptomatique (25 à 30 % des cas) et s'exprimant sous forme de syndrome grippal de type pseudo - mononucléose infectieuse.

Groupe II: Asymptomatique.

Groupe III: Lymphadénopathie généralisée persistante.

Adénopathies supérieures à 1 cm dans au moins :

- -- deux aires ganglionnaires non-contiguës, extrainguinales,
- -- persistantes plus de 3 mois, sans autre cause que le VIH.

Groupe IV: organisé en cinq sous-groupes.

A) Signes constitutionnels (autrefois A.R.C. syndrome):

- -- fièvre pendant une période supérieure à 1 mois
- -- amaigrissement supérieur à 10% du poids corporel
- -- diarrhée supérieure à un mois, sans étiologie retrouvée autre que le VIH.

B) Signes neurologiques:

- -- démence (SIDA)
- -- myélopathie, neuropathie périphérique

C) Infections opportunistes:

-- C1 (Sida) : Pneumocystose, cryptosporidiose, toxoplasmose, isosporidiose, strongyloïdose extra-intestinale, candidose oesophagienne ou systémique, cryptococcose, mycobactérie (soit atypique avium complex ou kansasii, soit tuberculeuse si dissémination extra-pulmonaire), histoplasmose, infection à C.M.V. disséminé, infection cutanéo-muqueuse chronique ou disséminée à herpès virus, leucoencéphalite multifocale progressive, septicémie récidivante à salmonelle non typhi.

-- C2: candidose buccale (A.R.C.)
leucoplasie chevelue de la langue (E.B.V.)
zona multi-dermatome
nocardiose, tuberculose pulmonaire

D) Cancers secondaires (Sida):

- -- sarcome de Kaposi
- -- lymphomes non hodgkiniens
- -- lymphome cérébral primitif

E) Autres :

- -- purpura thrombopénique
- -- pneumonie lymphocytaire interstitielle

II - CLASSIFICATION WALTER REED

Etablie en 1985 par l'armée Nord-Américaine, pour évaluer les appelés, elle utilise 6 paramètres immunologiques et cliniques pour définir 7 stades évolutifs de l'infection (25). Le paramètre essentiel est la numération des lymphocytes T4.

Les sept stades W.R.

WRO: il regroupe toutes les personnes séronégatives, ayant eu un contact récent avec le virus et qui sont donc susceptibles de se séropositiver.

WR1 : séropositivité, tant qu'il n'y a pas de signes caractéristiques des stades suivants.

WR2: apparition de ganglions chroniques, premier signe d'un dérèglement immunitaire. Le patient n'a pas d'autre symptôme.

WR3: lymphocytes T4 constamment inférieurs à 400/mm3.

WR4: absence de réaction à 3 des tests cutanés, qui servent à évaluer la sensibilité retardée (tuberculine, extraits de streptocoque du groupe C, protéus mirabilis, anatoxines tétaniques et diphtériques, candidine et trichophyton).

WR5 : anergie, soit absence totale de réaction aux tests. Peu de temps aprés survient le premier symptôme de l'effondrement de l'immunité cellulaire : le muguet. A ce stade il reste souvent moins de 200 lymphocytes/mm³.

WR6: apparition des infections opportunistes chroniques ou disséminées. la plupart des malades ont moins de 100 lymphocytes T4/mm³ et décèdent dans les 2 ans qui suivent (valeur prédictive).

Pour améliorer la définition de l'état du patient, on ajoute, au stade WR, la lettre B en cas de symptômes constitutionnels, la lettre K pour le sarcome de Kaposi, les lettres CNS en cas de maladie neurologique et la lettre N en cas de processus néoplasique autre que le sarcome de Kaposi.

Stade	Anticorps anti-VIH et/ou virus	Lympha- dénopathie chronique	Lymphocytes T4/mm3	Hyper sensibilité retardée	Muguet	Infections opportunistes
WR()	-		>400	normale	•	
WRI	+		>400	normale	-	-
WR2	+	+	>400	normale	•	-
WR3	+	+/-	< 400	normale	•	
WR4	+	+/-	< 400	P		-
WR5	+	+/-	< 400	C et/ou muguet		-
WR6	+	+/-	< 400	P/C	+/-	+

Le système de classification mis au point à l'institut Walter Reed décrit les différents stades de dérèglement immunitaire des malades. Pour chaque stade, le critère principal est indiqué en caractère gras.

«P» signifie déficit partiel. «C» signifie disparition complète de réactions aux tests cutanés.

Figure 15: Tableau Walter Reed (25).

III - ECHELLE PROVISOIRE OMS

Afin de pallier aux imperfections des précédentes classifications. l'O.M.S. propose en juillet 1990 une nouvelle échelle pour la détermination des stades de l'infection et de la maladie à VIH.

Globalement, la classification C.D.C. est essentiellement descriptive, et donc dépourvue du caractère prédictif indispensable à un système de détermination des stades, et la classification Walter Reed ne tient pas compte de la clinique, ce qui le rend inutilisable dans bien des régions du globe (26).

L'échelle proposée comporte :

- une classification en stade clinique,
- une liste de marqueurs cliniques ayant une valeur pronostique,
- une échelle d'activité,
- une classification clinique / biologique.

III . 1. Classification en stade clinique

STADE CLINIQUE 1:

- 1. Patients asymptomatiques.
- 2. Adénopathie persistante généralisée.

Degré d'activité 1 : patient asymtomatique, activité normale.

STADE CLINIQUE 2:

- 3. Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel.
- 4. Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermatite sébhorréique, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire).
- 5. Zona, au cours des cinq dernières années.
- Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne, par exemple).

Et/ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.

STADE CLINIQUE 3:

- 7. Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel.
- 8. Diarrhée chronique inexpliquée supérieure à 1 mois.
- 9. Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) supérieure à 1 mois.
- 10. Candidose buccale.
- 11. Leucoplasie chevelue buccale.
- 12. Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente.
- 13. Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite, par exemple).

STADE CLINIQUE 4:

- Syndrome cachectique du VIH, selon la définition des CDC.
- 15. Pneumopathie à Pneumocystis carinii.
- 16. Toxoplasmose cérébrale.
- 17. Cryptosporidose accompagnée de diarrhée, supérieure à 1 mois.
- 18. Cryptococcose, extrapulmonaire.
- 19. Cytomégalovirose (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques.
- 20. Herpès (HSV), cutanéomuqueux supérieur à 1 mois, ou viscéral quelle que soit sa durée.
- 21. Leucoencéphalopathie multifocale progressive.
- 22. Toute mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidioidomycose, par exemple).
- 23. Candidose de l'oesophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.
- 24. Mycobactériose atypique, généralisée.
- 25. Septicémie à salmonelles non typhiques.
- 26. Tuberculose extrapulmonaire.
- 27. Lymphome.
- 28. Sarcome de Kaposi (SK).
- 29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des CDC. et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de 50 % de la journée pendant le dernier mois.

Remarque : les diagnostics sont acceptables, qu'ils soient de certitude ou présomptifs.

III.2. Marqueurs cliniques / biologiques

- Infection asymptomatique / adénopathie persistante généralisée
- 2. Début de la maladie (maladie bénigne)
- 3. Stade intermédiaire (maladie modérée)
- 4. Stade avancé (maladie sévère, équivalent du Sida).

A cette catégorisation clinique, est ajoutée une échelle d'activité du

malade:

- 1. Patient asymptomatique, activité normale
- 2. Patient symptomatique, activité normale
- 3. Patient alité, moins de 50 % de la journée
- 4. Patient alité, plus de 50 % de la journée.

Une dernière précision supplémentaire est apportée en ajoutant à l'axe des "paramètres cliniques" un axe de "paramètres biologiques".

		ory axis es biologiques			Clinical axis Axe paramètres climiqu	168	
	·	Ū.,		(1) Asymptomatic/persistent generalized lymphadenopathy	(2)	(3)	(4)
	Lymphocytes	or/ou Cl	D4	Patient asymptomatique/ adénopathie persistante généralisée	Early Début	fotermediate Intermédiaire	Late Tardif
(A)	>2 000	> 5	500	1A	2A	3A	4A
(B)	1000-2000	200-	-500	18	28	38	48
(C)	<1000	<2	200	1C	2C	3C	4C

Figure 16 : Echelle OMS de détermination des stades de l'infection et de la maladie à VIH : classification clinique/biologique.

IV - DEFINITION DU SIDA EN AFRIQUE

Le SIDA est défini par des critères majeurs et des mineurs. Chez l'adulte, en absence d'une autre cause d'immunodéficience (ex : malnutrition), 2 critères majeurs et 1 critère mineur sont nécessaires au diagnostic de SIDA (25) (47) (48).

Les <u>critères majeurs</u> sont : fièvre trainante depuis plus d'un mois, perte d'au moins 10% du poids corporel, diarrhée durant plus d'un mois.

Les <u>critères mineurs</u> sont : toux persistante depuis plus d'un mois, prurigo, zona, candidose bucco-pharyngée, herpès chronique ou disséminé, adénopathies généralisées.

Le sarcome de Kaposi généralisé survenant chez un sujet jeune, la méningite à cryptocoques conduisent directement au diagnostic de SIDA. Il en est de même pour la tuberculose chez un sujet séropositif.

V - INDEX DE KARNOFSKY

C'est une classification clinique qui quantifie l'état de dépendance et d'autonomie de l'individu.

100 %	Normal, pas de signe de maladie
90 %	Peut mener une activité normale, symptômes ou signes mineurs de la maladie
80 %	Activité normale, avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs de la maladie
70 %	Peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler
60 %	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins
50 %	Nécessite une aide et des soins médicaux fréquents
40 %	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
30 %	Sévèrement handicapé, hospitalisation indiquée bien que la mort ne soit pas imminente
20 %	Hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif
10 %	Moribond, processus fatal progressant rapidement.

SIXIEME PARTIE

EPIDEMIOLOGIE

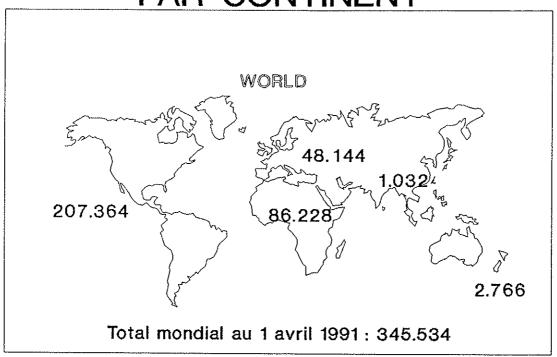
LES CHIFFRES DU SIDA DANS LE MONDE :

Si les chiffres cités prennent en compte les cas déclarés, ils demeurent pour certains pays bien en-dessous de la réalité : cas volontairement non déclarés, ou non diagnostiqués par insuffisance des structures médicales, par mauvaise connaissance de la clinique et enfin par décés précoce.

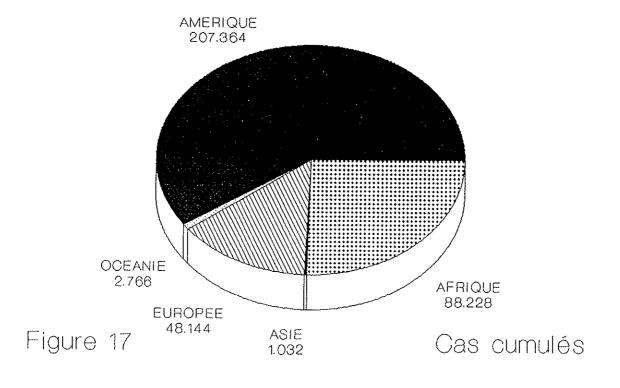
Par ailleurs les chiffres bruts ne donnent qu'une vague idée de l'épidémie, ils ont déjà plus de sens rapportés au nombre d'habitants, au sexe, au type de population à risque et au mode de contamination, aux coutumes en vigueur.

Les chiffres fournis sont de Novembre 1990 (27) (28).

NOMBRE DE SIDA PAR CONTINENT



REPARTITION



I - ASIE ET MOYEN-ORIENT

Cas cumulés depuis le début de l'épidémie : 804

De nombreux pays ne déclarent aucun cas. Dans l'ensemble, la pénétration de l'épidémie semble faible dans cette partie du monde. Même dans un pays industrialisé et occidentalisé comme le Japon, le nombre de cas cumulés est de 290 avec un taux pour 100.000 habitants de 0.23, chiffre extrèmement faible en rapport, probablement, avec l'emploi du préservatif depuis plusieurs décennies.

II - AMERIQUES

Cas cumulés depuis le début de l'épidémie : 180.663

Voici quelques exemples :

PAYS	Cas cumulés	Taux/100.000
Bermudes	127	257,8
Bahamas	507	253,5
Guyanne Française	191	217,17
Guadeloupe	195	65
Martinique	135	45
U.S.A.	149,498	60,08
Haïti	2.456	38,37
Brésil	11.070	7.51

Les U.S.A. regroupent à eux seuls 83% des cas, le chiffre d'avril 1991 est de 167.803 avec une prévalence sensiblement identique. C'est le pays le plus concerné par le nombre brut de Sida-maladie, mais la séropositivité est aussi trés importante. En janvier 91, on pouvait lire dans les pages du NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE (12): " In addition, between 1 and 2 million Americans are now infected with HIV-1 but do not have symptoms of the infection. Globally, the Worlg Health Organization estimates that 6 to 8 million people, or perhaps as many as 1 on every 400 adults, are currently infected with HIV-1."

III - EUROPE

Cas cumulés : 39.526

PAYS	Cas cumulés	Taux/100,000
France	9.718	17,32
Espagne	6.210	15,84
Italie	6.701	11,63
R.F.A.	5.266	8,56
Royaume-Uni	3.798	6,63
U.R.S.S.	40	

S'ajoutent à la France les cas des territoires outre-mers comptabilisés dans les continents de proximité, la prévalence y est très importante pour la Guyanne, la Guadeloupe et la Martinique, mais plus faible en Polynésie (8) avec 16 cas, et à la Réunion (8,17) avec 49 cas. A travers ces exemples, on comprend tout l'intérêt de la prévalence qui donne la dimension relative de l'épidémie, pour chaque type de population.

IV - AFRIQUE

Cas cumulés: 75.642

PAYS	Cas cumulés	Taux/100.000
Ouganda	15.569	91,68
Congo	1.940	88,18
Malawi	7.160	82,30
Burundi	2.784	50,62
Zambie	3.494	43,13
Rwanda	1867	40,96
Kenya	9.139	17,92
Zaïre	11.732	33,62
Zimbabwe	3.134	31,03
Côte d'Ivoire	3.647	30,14
Rép. Centrafricaine	662	3,64
Cameroun	78	0,62

Globalement, ce sont surtout les pays d'Afrique équatoriale qui sont le plus atteints; le Maghreb est proportionnellement peu touché avec des prévalences toutes inférieures à 1.

Le "Sida Noir", comme on l'appelle quelquefois, atteint principalement les villes, mais les zones rurales sont actuellement en progression. La transmission est essentiellement hétérosexuelle, avec un nombre important de partenaires, le sexe-ratio est inférieur à celui calculé chez nous. La prévalence chez les africaines est de 2.500 sur 100.000 contre 140 aux U.S.A. et 70 en Europe. Le fait que la proportion de femmes contaminées soit élévée aura plusieurs conséquences : un trou dans la pyramide des âges pour tous les enfants qui auraient pu être conçus de femmes en âge de procréer mais décédées, et pour les enfants nés séropositifs dans des proportions supérieures à l'occident aux environs de 40% et décédant rapidement. L'évolution de la maladie est aussi différente, le parasitisme et les multiples infections favorisent, par la stimulation du système immunitaire, la multiplication du virus. Quant aux soins, ils ne sont, pour des motifs économiques, que palliatifs voire absents.

Les chiffres sont suffisamment parlants : 70 millions de sujets atteints sont prévus pour 2015 et 16 millions d'orphelins.

En résumé, si l'Afrique est actuellement le deuxième continent pour le chiffre de Sida maladie, le manque d'infrastruture médicale, la difficile réalisation de la prévention dans un contexte culturel et économique différent. l'absence de moyens thérapeutiques et de dépistage entraînent certains pays dans un génocide quasi-irrémédiable.

V - OCEANIE

Cas cumulés : 2.293

Cas cumulés	Taux/100.000
2.040	12
14	7
16	8
207	6,09
	2.040 14 16

Toutes les autres îles, peu ou non occidentalisées, ne sont pratiquement pas concernées.

SEPTIEME PARTIE

TRAITEMENT

I - HISTORIQUE

Il faut bien différencier traitement de la maladie HIV et du Sida maladie des traitements des affections opportunistes secondaires à l'immunodéficience. Seul le traitement par l'*AZIDOTHYMIDINE* sera donc dévéloppé. L'A.Z.T. a été synthétisée, étudiée, utilisée la première fois en 1964 dans le cadre de la recherche anti-cancéreuse aux U.S.A., sa structure est celle d'un nucléoside analogue à l'acide thymidique présent dans l'A.D.N. cellulaire, c'est justement de cette analogie que dépend son action. Ce n'est que trois ans après, fin 1984 début 85, que la molécule va être testée sur le VIH.

En novembre 1984, la molécule est à nouveau testée chez l'animal : rat, chien, singe, et présente une activité anti-virale in-vitro sur certains virus animaux.

In-vitro, en février 1985, dans des cultures lymphocytaires infectées par le V.I.H., l'A.Z.T. a une action protectrice vis à vis des lymphocytes, le taux de transcriptase inverse est aussi abaissé.

En juillet 1985 débute la phase 1 du premier essai chez l'homme, ce premier essai clinique se termine en décembre, et les résultats semblent encourageants.

La phase II commence en février 1986; cet essai (19) en double aveugle, contre placebo, porte sur 282 patients, dont 145 reçoivent de l'A.Z.T. à raison de 250 mg toutes les 4 heures, et 137 du placebo. L'essai sera arrêté plus tôt que prévu en septembre de la même année, en effet les patients atteints du SIDA et prenant de la Zidovudine, présentaient un taux de mortalité significativement inférieur à celui des patients sous placebo. Par ailleurs, les patients traités par A.Z.T. ont une moindre diminution du score de Karnofsky, une baisse de l'antigénie, une nette augmentation des lymphocytes T4, un gain de poids et une réapparition de la positivité des tests cutanés, ce qui correspond à une amélioration de l'immunité à réponse cellulaire.

II - STRUCTURE CHIMIQUE

La Zidovudine ou azidothymidine est un analogue de la thymidine : la 3'-azido-3'desoxythymidine.

II.1. Caractéristiques

Formule brute : $C_{10} H_{13} N_5 O_4$

Poids moléculaire: 267,24

Solubilité : 25mg/ml eau à 25°C

II.2. Formule

Figure 18: Zidovudine et Thymidine.

III - ELEMENTS DE PHARMACOCINETIQUE

La zidovudine est bien absorbée par voie orale, les principales caractéristiques pharmacocinétiques moyennes sont :

-- biodisponibilité :

65%

-- T. max: inférieure à une heure

-- léger effet de premier passage hépatique

-- fixation aux protéïnes plasmatiques :

35%

-- concentration LCR/plasma:

0,50 aprés I.V.

-- clearance totale :

1900 ml.min ⁻¹

-- volume de distribution :

1,5 l.kg ⁻¹

-- demi-vie plasmatique :

1 heure

-- demi-vie intra-cellulaire :

3 heures

-- clearance rénale

400 ml.min-1

-- recueil urinaire sous forme inchangée :

15% de la dose

-- métabolisme hépatique : glucuronoconjugaison

50 à 80%

-- métabolite principal : glycuronylzidovudine

-- recueil urinaire du métabolite :

glucuronoconjugué:

50 à 80% de la dose

inchangé;

10 à 20%

⁻⁻ cinétique linéaire entre 1 et 5 mg.kg⁻¹ en l.V.

IV - MODE D'ACTION

L'inhibition de la réplication du virus par l'AZT est due essentiellement à l'inhibition compétitive de la transcriptase inverse virale par la zidovudine triphosphate et à l'interruption prématurée de la chaîne d'ADN proviral (35).

La zidovudine est phosphorylée par la thymidine kinase en zidovudine mono, bi, puis triphosphate, qui s'accumule aussi bien dans les cellules infectées que dans les autres. La zidovudine est un bon substrat de la thymidine kinase et elle est transformée en monophosphate presque aussi efficacement que la thymidine.

La zidovudine rentre en compétition à l'intérieur de la cellule avec la désoxythymidine triphosphate en tant que substrat de la transcriptase inverse et semble être incorporée dans l'ADN proviral où, par absence de groupement 3'-OH, elle bloque la chaîne d'élongation. La zidovudine triphosphate n'inhibe pas de façon notable les ADN polymérases cellulaires normaux; le composé est en fait 100 fois plus actif contre la transcriptase inverse que contre l'ADN polymérase.

V - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Association avec:

<u>Paracétamol</u>: augmente l'incidence des neutropénies, surtout lors d'utilisation prolongée. Ceci est probablement dû à une baisse du métabolisme de la zidovudine.

<u>Probénécide</u>: augmente la demi-vie de la zidovudine par inhibition de la sécrétion active rénale, de son dérivé glucuronoconjugué ainsi que probablement, par inhibition, de sa glucuronoconjugaison.

Phénytoïne : augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne.

D'autres produits tels que aspirine, codéïne, morphine, indométacine, kétoprofène, naproxène, oxazépam, cimétidine, clofibrate, dapsone et isoprinosine pourraient aussi modifier le métabolisme de la zidovudine par inhibition compétitive de la glucuronoconjugaison ou par inhibition directe du métabolisme microsomal hépatique.

<u>Produits néphrotoxiques</u>: l'association avec des produits potentiellement néphrotoxiques ou myélotoxiques, tels que dapsone, pentamidine, amphotéricine, flucytosine, gangiclovir, interféron, vincristine, vinblastine ou doxorubicine peut accroître le risque de mauvaise tolérance.

VI - EFFETS INDESIRABLES

L'anémie est fréquente et grave, elle peut nécessiter des transfusions, être associée à une neutropénie et une leucopénie. Elle survient le plus souvent avec des posologies élevées (1200 à 1500 mg/jour) chez des patients à un stade évolué de la maladie, particulièrement chez ceux dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³, chez des sujets qui ont des troubles préexistants à la mise sous zidovudine et chez ceux prenant du paracétamol. Ces anomalies observées sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement (41).

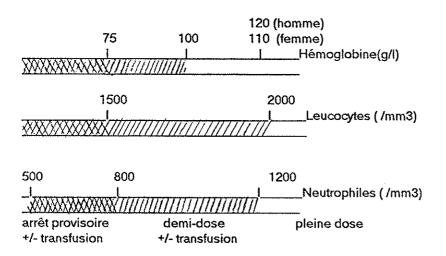
Les autres effets indésirables sont : anorexie, céphalées, douleurs abdominales, dyspepsies, fièvre, insomnie, malaises, nausées, paresthésies, rash et vomissements. A par les nausées dont la fréquence a été plus élevée dans tous les essais chez les patients recevant l'AZT, les autres effets indésirables n'ont pas été systématiquement plus fréquents que dans le groupe placebo. Les céphalées sévères, myalgies et insomnies sont fréquentes chez les sujets à un stade évolué de la maladie, alors que vomissements, anorexie, sensation de malaise et asthénie existent plus souvent chez les patients à un stade débutant.

VII - SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

La surveillance est avant tout hématologique, l'apparition d'une anémie, d'une neutropénie, doit être suivie d'une modification de la posologie. Il faut par ailleurs tenir compte de la toxocité d'autres traitements (38).

La pleine dose est une gélule à 250 mg 4 fois / jour La demi-dose une gélule à 250 mg 2 fois / jour

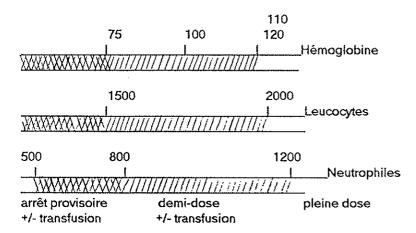
A partir de la pleine dose :



Si les 3 paramètres se trouvent dans la zone non hachurée, la pleine dose est maintenue.

Si un ou plusieurs paramètres sortent de cette zone, la dose est révisée en conséquence.

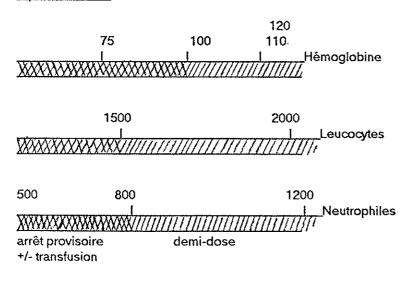
A partir de la demi-dose



Si les 3 paramètres se trouvent dans la zone non hachurée, la pleine dose est rétablie.

Si un ou plusieurs paramètres se trouvent dans la zone ///////, les autres étant en zone non hachurée, la demi-dose est maintenue.

A partir de l'arrêt



La demi-dose est rétablie lorsque les 3 paramètres se trouvent dans

la zone hachurée ///////.

ARRET PROVISOIRE:

Chaque fois qu'un paramètre ou plusieurs

se trouvent dans la zone ///////

ARRET DEFINITIF:

neutrophiles inférieurs à 500 / mm³

plaquettes inférieures à 50.000 / mm³

hémoglobine inférieure à 75 g / l (récidive)

ASAT supérieures à 5 fois la normale

VIII - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les deux problèmes essentiels sont, premièrement, quand faut-il débuter le traitement et, deuxièmement, à quelle dose.

Au début la zidovudine était prescrite uniquement dans le Sida maladie ou les thrombopénies à VIH inférieures à 30.000/mm³. Plusieurs études américaines, sur le traitement précoce chez des sujets asymptomatiques (37)(39)(42), montrèrent des résultats intéressants. En mars 1990, la *Food and Drug Administration* en étendait l'utilisation chez des patients asymptomatiques, mais présentant des signes biologiques de déficience immunitaire. En France, une ampliation d'A.M.M. du 29 août 1990 élargissait l'indication (41):

1) aux manifestations précoces de l'infection au VIH (amaigrissement, candidose buccale, diarrhée inexpliquée et persistante....) lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 500 / mm³.

2) aux patients asymptomatiques dont les marqueurs de l'évolutivité de la maladie sont en progression, en particulier lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200 / mm³, ou lorsqu'ils sont compris entre 500 et 200/mm³ et en diminution rapide. Donc, toutes décisions thérapeutiques fondées sur la numération des lymphocytes CD4 nécessitent la réalisation d'au moins deux populations lymphocytaires successives.

De récentes études préconisent une dose de 500 mg/jour sauf en cas d'atteinte du système nerveux où la dose de 1000 mg/jour est conservée. A la dose de 500 mg/jour, la toxicité hématologique est moindre et, de plus, il semblerait que la survie à court terme soit meilleure qu'avec 1000mg / jour.

HUITIEME PARTIE

PRESENTATION DE LA SERIE

I - ETUDE DE LA SERIE

Cette série de Sida-maladie suivie dans le secteur de maladies infectieuses du service de médecine interne A est limitée : soixante cas. Sa présentation sera donc plutôt une énumération des différentes caractéristiques de l'échantillon qui, par son hétérogénéité, sa dispersion et sa taille, ne peut se livrer à une étude statistique.

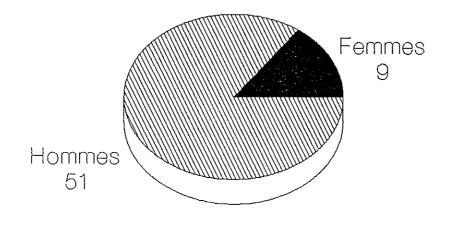
Les soixante cas exploitables sont répartis de septembre 1984, date du premier cas découvert à Limoges, à janvier 1991, date limitant la fin de l'étude.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients en Sida maladie bénéficient de l'AZT depuis le début 87.

La prophylaxie primaire de la pneumocystose a débuté en janvier 89, et il n'y a pas eu de cas observé chez les patients suivant cette prophylaxie.

La prophylaxie primaire de la toxoplasmose a débuté en janvier 1990. il n'y a pas de cas décrit, mais le recul n'est pas suffisant pour en tirer une conclusion.

REPARTITION DES SEXES



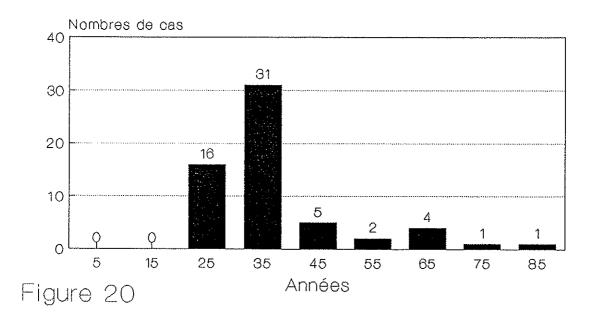
Sexe ratio: 5,66

Figure 19

REPARTITIONS DES AGES

par décennie

Age moyen: 37,89 ans



CAS DE SIDA PAR AN

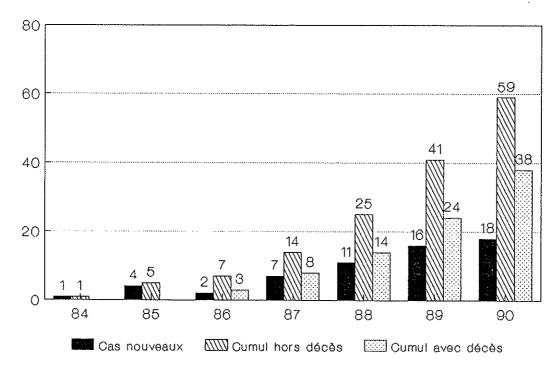


Figure 21

Figure 19:

La répartition des sexes montre la prédominance masculine, le sexe ratio est sensiblement identique à la moyenne nationale calculée à partir de 1978 et qui est de 5.8.

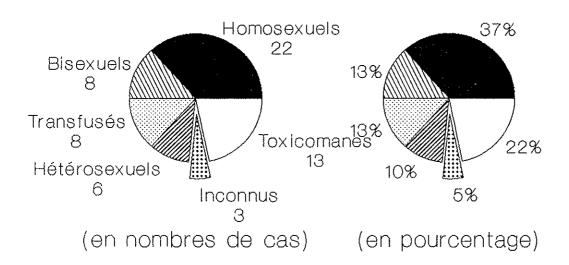
Figure 20:

La répartition des âges met en évidence la classe des 20 - 40 ans, population en pleine activité sexuelle, les deux cas entre 70 et 90 ans correspondent à une contamination transfusionnelle. L'âge moyen (37,89) est supérieur à la moyenne nationale qui est de 35,2 ans.

Figure 21:

Le nombre de Sida par an croît régulièrement, à l'image de la moyenne nationale.

FACTEURS DE RISQUE Modes de transmission



Moyenne nationale

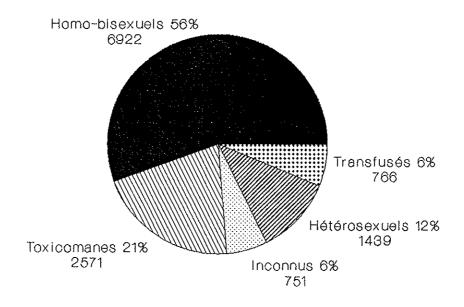


Figure 22:

L'étude des facteurs de risque met en évidence quelques différences quantitatives dans le mode de transmission. Globalement, il y a moins de transmission par contact bi ou homosexuel, 50 contre 56 %, moins aussi par transmission hétérosexuelle, 10 contre 12%, plus par transfusion, 13 contre 6%; le pourcentage de transmission due à la toxicomanie est quasiment identique, 22 contre 21%, les inconnus représentent dans les deux cas 6%.

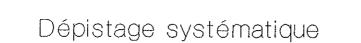
Dans cette série, tous les hétérosexuels étaient à partenaires multiples, deux avaient eu des rapports avec des prostituées dont un au Zaïre. Parmi les trois inconnus, un vécut à Haïti de 1975 à 1980.

Les motifs des transfusions, toutes réalisées avant 1985, étaient les suivants :

- -- afibrinogénie congénitale chez un homme de 32 ans
- -- post accouchement chez une femme de 30 ans
- -- ostéotomie tibiale chez une femme de 73 ans
- -- greffe de peau chez une femme de 56 ans
- -- anémie chez un homme de 81 ans
- -- intervention sur ulcère gastrique chez un femme de 66 ans
- -- deux motifs inconnus.

Les toxicomanes étaient ou avaient été tous héroïnomanes, avec une majorité de femmes, 8 pour 5 hommes.

DECOUVERTE DE LA SEROPOSITIVITE



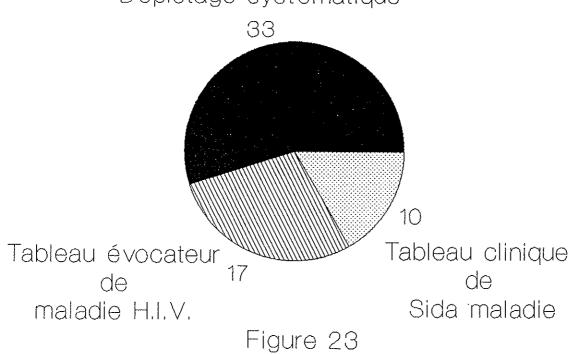


Figure 23:

Pour la découverte de la séropositivité, le délai moyen entre la découverte et le passage en Sida maladie est de 17,27 mois, chiffre peu représentatif de l'évolution de la maladie, puisque la date de contamination sûre, en dehors des transfusions, n'est jamais connaissable. Les délais extrêmes entre le début de la maladie et la découverte du Sida vont de 0 à 72 mois.

PATHOLOGIES AYANT FAIT POSER LE DIAGNOSTIC

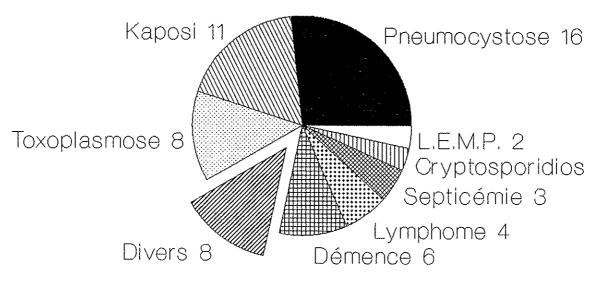


Figure 24

Figure 24:

Les pathologies ayant fait posé le diagnostic sont trés variées, avec une prédominance pour la pneumocystose 27% puis le sarcome de Kaposi 18%, la toxoplasmose 13%. Les divers 13% correspondent à huit cas de pathologies différentes, chacune rencontrée une fois :

- Syndrome cachectique
- Cryptocoquose
- Mycobactérie atypique
- Herpès extensif
- Tuberculose ménigé
- Rétinite à cytomégalovirus
- Candidose oesophagienne
- Salmonellose.

La deuxième manifestation clinique aprés le diagnostic de Sida survient dans une moyenne de 6,37 mois, avec un délai minimum d'un mois et un délai maximum de 24 mois.

FREQUENCE GLOBALE DES MANIFESTATIONS

108 POUR 60 CAS

	Série	France
Pneumocystose : n = 24	22,2 %	37,5 %
Toxoplasmose : n = 20	18,5 %	14,2 %
Kaposi : n = 13	12 %	22,8 %
Démence : n = 8	7,4 %	
Rétinite à CMV : n = 8	7,4%	
Candidose Oe ; n = 6	5,1 %	
Cryptosporidiose ; n = 6	5,1 %	
Lymphome: n = 5	4,6 %	
Septicémie à pyogènes : n =3	2,8 %	
Mycobactérie atypique : n = 3	2,8 %	
L.E.M.P.: n =3	2,8 %	
Cryptocoquose : n =2	1,8 %	
Tobacolor of a total		

Tuberculose mémingée : n = 1

Tuberculose systémique : n = 1

Syndrome cachectique : n = 1

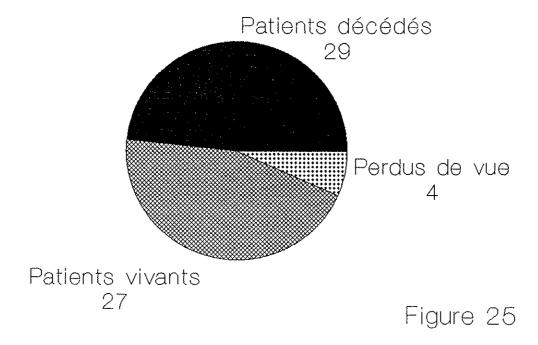
Herpès extensif : n = 1

Zona multidermatome: n = 1

Septicémie à Salmonella Entéridis : n = 1

Cholécystite aïgue avec cholangite sclérosante : n = 1

ASPECTS EVOLUTIFS Nombre de décés



ASPECTS EVOLUTIFS ET CAUSES DES DECES

Affections ayant entraîné le décés :

Cryptosporodiose	n = 5
Kaposi extériorisé	n = 4
Toxoplasmose	n = 4 dont 3 récidives
Démence	n = 3
CMV systémique	n = 3
Pneumocystose	n = 2
LEMP	n = 1
Septicémie à pyogène	n = 1
Lymphome	n =1
Hématémèse sur ulcère de stress	n = 1

Durée de vie en fonction de la première affection opportuniste :

Moyenne de survie

Kaposi 5 décés sur 13 cas	16 mois
Pneumocystose 3 décés sur 24 cas	20,6 mois
Toxoplasmose 3 décés sur 20 cas	16.6 mois

Là aussi devant la petite taille des échantillons, les chiffres ne sont pas significatifs.

La survie globale pour les patients décédés, toutes causes confondues, est de 10,04 mois. Cette moyenne est peu représentative puisqu'elle prend en compte les diagnostics tardifs de Sida maladie.

II - DISCUSSION

Même si l'échantillon présenté n'est pas statistiquement significatif, il offre cependant un grand nombre de similitudes avec les chiffres nationaux.

Il demeure, de toute façon, illusoire de vouloir y discerner les tendances actuelles de l'épidémie comme :

- -- une augmentation de la fréquence de la toxoplasmose cérébrale depuis 85.
- -- une diminution de la fréquence du sarcome de Kaposi, mais un raccourcissement de son évolution.
- -- une stabilisation de la pneumocystose depuis 88 en relation avec les prophylaxies primaires et secondaires (46).
- -- une augmentation globale de la durée de vie grâce au traitement par AZT et aux traitements des infections opportunistes, avec pour conséquence une augmentation d'affections qui n'avaient pas le temps de se développer : lymphomes, atteintes neurologiques directes par le VIH. (démence, leucoencéphalite multifocale, neuropathie), mais aussi pour autre conséquence des formes inhabituelles d'infections comme, par exemple, la pneumocystose extra-pulmonaire.

Le Sida évolue dans le temps en fonction des protocoles thérapeutiques, de leur meilleure gestion, mais aussi de l'impact de l'information, autant d'éléments qu'il nous est impossible de jauger sur ces soixante cas.

CONCLUSION

Le Sida est une épidémie mondiale, c'est un fléau à la dimension et à l'image de notre époque. Jamais dans l'histoire de l'humanité autant de peuples furent confrontés au même mal. Si la recherche et l'essai de nouveaux traitements anti-viraux et de vaccins préoccupent le monde scientifique et l'opinion publique, il ne faut pas oublier ceux qui économiquement n'auront jamais ni anti-viraux, ni vaccination; certains pays en voie de développement, surtout ceux de l'afrique sub-saharienne (47) qui sont, non seulement durement touchés, mais complétement démunis. Certains pays se posent la question : "comment survivre", d'autres : "comment absorber le coût de la maladie"; le Sida est donc aussi un problème économique, politique (41); il concerne toutes les composantes de la société et chaque individu particulièrement. Seulement faut-il que cet individu se sente concerné, responsabilisé, prudent, donc correctement informé. Malgré la vulgarisation de l'information, les sondages effectués montrent une mauvaise connaissance des modes de transmission et des comportements à risque. Les attitudes comportementales des Français sont encore désolantes; par exemple, en juin 90, pensaient pouvoir être contaminés (49) :

- 55,1 % en donnant du sang
- 32,5 % par les piqûres de moustique
- 38,4 % par la salive
- 34,8 % dans les toilettes publiques
- 24,6 % en buvant dans un verre ayant servi à un séropositif
- 14,5 % à la piscine

De même l'utilisation du préservatif a peu évolué :

- 17.1 % en 90 contre 11,8 % en 87 pour les sujets sexuellement actifs de plus de 18 ans .
 - 41,9 % en 90 contre 33,7 % en 87 pour les multipartenaires hétérosexuels.

Si la médiatisation et la publicité portent des fruits qui paraissent insuffisants, c'est peut-être aussi parce qu'elles ne permettent pas un dialogue : le message passe ou non, ou bien déformé, mais laisse l'individu face à lui-même avec ses interrogations, ses angoisses, ses incertitudes. Les messages utilisés peuvent aussi entraîner une résistance, une dénégation, une adhésion intellectuelle "Oui, oui, on sait, on sait !", avec effet de saturation, de désinvestissement et de ras-le-bol, sans grand changement dans les comportements. Ainsi, le médecin traitant (50), les associations bénévoles, les travailleurs sociaux, les centres de dépistage anonyme, les conférences offrent une information plus individualisée, permettent les échanges et apportent des réponses aux questions posées. L'information doit être adaptée aux personnes, à la culture du pays où elle est délivrée. Elle demeure une phase essentielle de la prévention, et doit permettre de lever l'angoisse face à un phénomène mortifère (52), tout en responsabilisant. Ainsi le Sida a un rôle de révélateur, il met en évidence les individualismes, les xénophobies, l'altruisme, il repose les questions concernant la fidélité, l'amitié, les débuts de la vie amoureuse, les motivations et le sens réel de l'acte sexuel à l'adolescence (52).

Les débats philosophiques, s'ils ne semblent pas nécessaires à la compréhension de la maladie, doivent, sans écarter la réalité et sans faire oublier les gestes élémentaires de prévention, humaniser un discours scientifique qui, par la froideur de ses chiffres et de ses termes techniques, risquerait de rendre sourd.

En véritable conclusion, cet extrait :

"Quand une guerre éclate, les gens disent : "çà ne durera pas, c'est trop bête". Et sans doute, une guerre est certainement trop bête, mais cela ne l'empêche pas de durer. La bêtise insiste toujours, on s'en apercevrait si on ne pensait pas toujours à soi.

Nos concitoyens à cet égard étaient comme tout le monde, ils pensaient à eux-mêmes, autrement dit ils étaient humanistes : ils ne croyaient pas au fléau. Le fléau n'est pas à la mesure de l'homme, on se dit donc que le fléau est irréel, c'est un mauvais rêve qui va passer. Mais il ne passe pas toujours et, de mauvais rêve en mauvais rêve, ce sont les hommes qui passent, et les humanistes en premier, parce qu'ils n'ont pas pris leurs précautions.

Nos concitoyens n'étaient pas plus coupables que d'autres, ils oubliaient d'être modestes, voilà tout, et ils pensaient que tout était encore possible pour eux, ce qui supposait que les fléaux étaient impossibles. Ils continuaient de faire des affaires, ils préparaient des voyages et ils avaient des opinions. Comment auraient-ils pensé à la peste qui supprime l'avenir, les déplacements, les discussions ? Ils se croyaient libres et personne ne sera jamais libre tant qu'il y aura des fléaux."

Albert Camus, LA PESTE 1947

TEMOIGNAGES

Pour ne pas oublier notre responsabilté de médecin et d'homme, voici deux témoignages. L'un d'un jeune homme qui, au cours d'une toxoplasmose cérébrale, a déliré plusieurs jours, l'autre, de parents dont la fille a aussi le Sida:

"Bonjour Docteur,
Merci de m'avoir si bien soigné, particulièrement
pendant la deuxième période durant laquelle j'ai
vécu l'enfer et bien failli partir."

"Nous sommes agés (71 et 74 ans);
dans notre enfance la diphtérie, la typhoïde, la tuberculose
étaient les fléaux de l'époque,
et encore bien d'autres maladies.
Nous avons confiance en la science et en la recherche,
et espérons fermement qu'ils se sortiront de ce mauvais pas."

BIBLIOGRAPHIE

1)	GMERK
	"Histoire du Sida.
	Ed. PAYOT

2) Association AIDES "SIDA 1989, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine en pratique médicale quotidienne."

Ed. Uniformec, 1989, 06

- 3) WILLIAMS G., STRETTON T.B., LEONARD J.C.
 "Cytomegalic inclusion disease and pneumocystis carini infection in an adult."

 The Lancet, 1960, 10, 951 955
- 4) LAPIERRE D."Plus grand que l'amour."Ed. Robert Laffont, 1990, 03
- 5) GUIFFRAY V.

 "Les lentivirus en Médecine Humaine et Animale."

 Thèse Faculté de Limoges, 1987, 02
- 6) BRUN-VEZINET F., SIMON F.

 "Classification des rétrovirus."

 La Revue du Praticien, 1990, 10, n° 23, 2116 2119
- 7) BUISSON G.G., VERNANT J.C.
 "Pathologie neurologique et H.T.L.V.-1

 La Revue du Praticien, 1990, 10, n°23, 2124 2128

8)	SALMON P., GLUCKMAN J.C., KLATZMANN D
	"Physiopathologie de l'infection par le HIV."
	Le Concours Médical 1986 06 2081 - 2084

9) De CLERCQ E."Perspectives for the chemotherapy of AIDS"Dolentium Hominum, 1990, n*13

- DORMONT D., CLAYETTE P., ROQUES P.
 "Bases physiopathologiques de la thérapeutique anti-VIH."
 Thérapie, 1989, 385 392
- 11) GALLO R., MONTAGNIER L., BURNY A.
 "SIDA: nature du virus."

 Dolentium Hominum, 1990, n* 13
- 12) WARNER C. GREENE

 "The molecular biology of human immunodeficiency virus type
 1 infection."

 The New England Journal of Medecine, 1991, 01, 308 316
- 13) BARRE SINOUSSI F., CHERMANN J.C., REY F. et coll.

 "Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk of AIDS."

 Science, 1983, vol. 220, 868 871
- 14) MELLCHERS F."SIDA: modulation du sytème immunitaire."Dolentium Hominum, 1990, n° 13
- 15) CLOT J."La réponse immunitaire contre les agents infectieux."Terre Neuve (Diaporama), 1989, 01

- 16) AGUT H., DEVILLECHABROLLE A.

 "Diagnostic virologique de l'infection à VIH."

 Progrès en pathologie infectieuse, 1990, 01, 5 11
- 17) MONTAGNIER L., CHERMANN J.C., BARRE-SINOUSSI F.
 "SIDA"

 LABORAMA, 1985, 09
- 18) MONTAGNIER L., KLATZMANN

 "L'origine virale du Sida : de la clinique à la biologie"

 Médecine science, 1985, 1, 141 146
- FISCHL M., DOUGLAS D.,
 "The efficacy of Azydothymidine(AZT) in the treatement of patients with AIDS and AIDS related complex."
 New England Journal of Medicine, 1987, 07, 185 191
- 20) CENTERS FOR DESEASE CONTROL
 "Classification System for Human T-Lymphotropic Virus Type III
 / Lymphadenopathy-Associated Virus Infections.
 Annals of Internal Medecine, 1986, 08, vol. 105, 234 237
- 21) RICHARD T. DAVEY, Jr., and H.CLIFFORD LANE

 "Laboratory Methods in the diagnosis and Prognostic Staging of Infection with

 Human Immunodefiency Virus Type 1."

 Reviews of infectious diseases, 1990, 09/10, vol. 12, n° 5, 912 927
- 22) ROUZIOUX C.

 "Le diagnostic virologique de l'immuno-déficience humaine."

 La Revue du Praticien, 1991, 04, n°4, 324 326

- JAMA. The Journal of the American Medical Association
 "Un symposium multidisciplinaire pour faire le point sur le SIDA", 271 274
 "Le werstern blot et son interprétation pour le diagnostic
 sérologique des infections à HIV-I", 303 306
 Ed. Française, 1990, 03, vol. 2, n° 9
- COUTELLIER A., HERSON S., DEVILLECHABROLLE A.

 "Dépistage anonyme et gratuit de l'infection par le virus de
 l'immunodéficience humaine."

 La Presse Médicale, 1991, 02, vol. 20, n° 4, 163 166
- WINTREBERT F., CERTAIN A.
 "Evolution difficile du SIDA. Principales classifications de l'infection par le VIH."
 La Presse Médicale, 1990, 12, vol. 19, n° 41, 1892 1898
- O.M.S. Genève
 "Echelle provisoire OMS proposée pour la détermination des stades de l'infection et de la maladie à VIH."

 Relevé Epidémologique Hebdomadaire, 1990, 07, vol. 65, n°29, 221 228
- O.M.S. Genève
 "Cas déclarés de SIDA dans le monde."
 Le Journal du SIDA, 1990, 12, n° 23, 9 10
- CHIN J.
 "Dimensions actuelles et futures de la pandémie de Sida et d'infection à VIH chez les femmes et les enfants."
 The Lancet Ed. Française, 1990, 10, 38 44

29) O.M.S. Genève

"SIDA: données au 1er avril 1991."

Relevé Epidémologique Hebdomadaire, 1991, 04, vol. 66,

n° 14, 93 - 100

30) B.E.H.

"Surveillance du SIDA en France : situation au 31 décembre 1990."

Bulletin Epidémologique Hebdomadaire, 1991, 02, n° 7, 25 - 28

31) SCHARTZ D.

"Le point de vue d'un épidémiologiste."

La Recherche, 1989, 05, vol. 20, n° 210, 694 - 702

32) S. FLUSS Sev, LAU HANSEN J.

"La réglementation : un aperçu mondial."

La Recherche, 1989, 05, vol. 20, n° 210, 694 - 702

33) VITTECOQ D.

"Les traitements anti - viraux : perspectives.

La Lettre de l'Infectiologue, 1989, 10, tome IV, n°16, 666 - 676

34) DARLIX J.L.

"Nouvelles perspectives en chimiothérapie anti - rétrovirale"

Médecine Science, 1989, 05, 213 - 219

35) MAUREEN W. MYERS

"New antiviral agents in the clinic"

Rewiews of Infectious Diseases, 1990, 10, vol. 12, n°5

36) FISCHL MA. et Coll.

"The Safety and efficacy of Zidovudine in the treatement of subjects with mildly

symptomatic immunodefiency virus type 1 (HIV) infection."

Annals of Internal Medicine, 1990, n*112, 727 - 737

37) VOLBERDING PA. et coll.

"Zidovudine in asymptomatic human immunodefiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 positive cells per cubic millimeter."

N. England Medicine, 1990, n° 322, 941 - 1019

38) MEYOHAS M.C., ELIASZWICZ M., STROMBONI C.,

FROTTIER J.

"Problèmes posés par les associations thérapeutiques de la zidovudine lors du traitement des infections opportunistes au cours du SIDA." Thérapie, 1989, vol. 44, 409 - 411

39) VIARD J.P.

"Zidovudine : oui mais à quelle dose ?" Abstract Hôpital, 1991, 03, n° 6, 7 - 8

40) DORMONT J. et coll.*

"Le traitement précoce de l'infection par le VIH.

Recommandations sur les protocoles et modes de soins les plus appropriés."

(Rapport au ministre) 1990, 06

41) MINISTERE DE LA SANTE

"Ampliation d'A.M.M. du 29 août 1990."

1990,08

42) JAMA, The Journal of the American Medical Association

"La zidovudine face au "défi viral" lancé par le HIV."

Ed. Française, 1990, 07/08, vol. 2, n° 13, 782 - 783

43) "Vaccins recombinants et vaccins synthétiques : deux voies prometteuses."

Pour la Science, 1991, 02, n° 160, 82 - 84

- 44) CHAVE J.P."SIDA et infections opportunistes."
 - Médecine et Hygiène, 1989, 09, vol. 47,2673 2674
- 45) GROOPMAN JEROME E.

 "Management of the Hematologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection."

 Reviews or Infectious Diseases, 1990, 09/10, vol. 12, n* 5, 931 937
- JAMA, The Journal of the American Medical Association

 "Augmentation de la survie à un an de malades atteints de

 SIDA avec pneumopathie à Pneumocystis carinii inaugurale.", 291 293

 "Tendance à l'augmentation de la survie chez les malades

 atteints de SIDA.", 294 296

 Ed. Française, 1990, 03, vol. 2, n° 9
- 47) TREDANIEL J.

 "Ya maladi, ya SIDA!"

 Abstract Hôpital, 1991, 02, n° 5, 8 9
- 48) GILKS C.F. et coll.

 "Life-threatening bacteraemia in HIV-1 seropositive adults admitted to hospital in Nairobi, Kenya."

 The Lancet, 1990, n° 336, 545 549
- MOATTI J.P., DAB W., POLLAK M. et coll.
 "Les attitudes et comportements des français face au SIDA."
 La Recherche, 1990, 03, vol. 20, n° 223, 888 895
- 50) BOUSQUET R., BIDEAULT H.

 "Le généraliste face au séropositif."

 Gazette Médicale, 1987, vol. 94, n° 34, 63 66

- 51) PERARD D., LAZARTIGUES A., LISANDRE H., PAILLEUX

 "Les jeunes et le SIDA : quelle prévention ? Deuxième partie :
 une typologie."

 Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence, 1991, 01,
 vol. 39, n°1, 7 24
- 52) LARROSE B.

 "SIDA, limites d'une prévention."

 Les Etudes, 1990, 01, n° 1, 43 52
- 53) GENTILINI M., ROSENHEIM M., KATLAMA C., CHIEZE F.
 "Le SIDA demain."

 Médecine d'Afrique Noire, 1989, vol. 36, n° 4, 342 351

SOMMAIRE

PLAN	6
INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE : HISTORIQUE	10
II - Reconnaissance de l'épidémie	13
III - Dénomination de la maladie	14
IV - Découverte de l'agent causal	15
V - Etude rétrospective	18
VI - Origine de la dissémination du virus	19
DEUXIEME PARTIE : NATURE DU VIRUS	23
- Classification	24
l - Structure du virus	27
II - Organisation génomique du V.H.I.	29
1. Les gènes de structure	
2. Les gènes de régulation	
TROISIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE	32
- Fixation du virus	
l - Pénétration du virus	37
II - Cycle de réplication	37
QUATRIEME PARTIE ;	
REPONSES IMMUNITAIRES AU VIH	41
- La séroconversion	42
l - Les tests de dépistage	44
ll - Physiologie de la réponse immune	47
1. Rôle du lymphocyte T4	
2. La réponse cellulaire	
3. La réponse humorale	
4. Conclusion : Survenue de l'imm	unodéficienc

CINQUIEME PARTIE: CLASSIFICATIONS	53	
I - Classification du "centers for deseases control"	55	
II - Classification "walter reed"		
III - Echelle provisoire O.M.S.	60	
1. Classification en stade clinique		
2. Marqueur clinique/biologique		
IV - Définition du SIDA en Afrique	64	
V- Index de Karnofsky	65	
SIXIEME PARTIE : EPIDEMIOLOGIE	66	
I - Asie et Moyen-Orient		
II - Amérique	70	
III - Europe	71	
IV - Afrique	72	
V - Océanie	74	
SEPTIEME PARTIE : TRAITEMENT	7 5	
I - Historique	76	
II - Structure chimique	78	
1. Caractéristiques		
2. Formule		
III - Eléments de pharmacocinétique	79	
IV - Mode d'action	80	
V - Intéractions médicamenteuses	81	
VI - Effets indésirables	82	
VII - Surveillance du traitement		
VIII - Indications thérapeutiques	86	
HUITIEME PARTIE :		
PRESENTATION DE LA SERIE		
l - Etude de la série		
II - Discussion		

CONCLUSION	103
TEMOIGNAGES	107
BIBLIOGRAPHIE	108
SOMMAIRE	116
TABLE DES FIGURES	119

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Transmission sexuelle (page 20)

Figure 2: Transmission sanguine (page 21)

Figure 3: Transmission materno-foetale (page 22)

Figure 4: Famille des retrovirus (page 25)

Figure 5: Schéma du Virion (page 28)

Figure 6: Structure génomique du VIH (page 29)

Figure 7: Fixation du virus sur les LT4 (page 35)

Figure 8: Formation d'un syncitium (page 36)

Figure 9: Cycle de réplication (page 38)

Figure 10: Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'infection au VIH (page 43)

Figure 11: Schéma des techniques ELISA (page 45)

Figure 12: Représentation schématique d'un werstern blot sur 5 sérums distincts (page 45)

Figure 13: Macrophage activé (page 48)

Figure 14: Lymphocyte T4 activé (page 50)

Figure 15: Tableau Walter REED (page 59)

Figure 16 : Echelle OMS de détermination de stades de l'infection et de la maladie à VIH (page 63)

Figure 17: Nombre de Sida par continent (page 68)

Figure 18: Zidovudine et Thymidine (page 78)

Figure 19: Répartition des sexes (page 89)

Figure 20: Répartition des âges (page 90)

Figure 21: Cas de Sida par an (page 91)

Figure 22: Facteurs de risques (page 93)

Figure 23 : Découverte de la séropositivité (page 95)

Figure 24: Pathologies ayant fait posées le diagnostic (page 97)

Figure 25: Aspects évolutifs (page 100)

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire audessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me.parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

bon a imprimer no 35

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

FOUSSAT (Jean-Paul). — A propos des soixante premiers cas de Sida au C.H.U. de Limoges. — 121 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse: Méd.; Limoges; 1991).

RESUME

Soixante cas de Sida au C.H.U. de Limoges : cette petite série est à remettre dans le contexte d'une épidémie mondiale. Pour saisir l'importance et les mécanismes du fléau, sont nécessaires d'acquérir les notions : d'historique, de physiopathologie, d'épidémiologie. Quant aux principes du traitement, ils ne doivent être ignorés d'aucun médecin, généraliste ou spécialiste, tous concernés directement dans l'exercice de la médecine.

La présentation de la série reprend les caractéristiques principales, étudiées couramment dans cette maladie, exceptée la biologie. Devant l'hétérogénéité et la taille de l'échantillon, aucune étude statistique n'est réalisable.

MOTS CLES :

- Syndrome d'immunodéficience acquise.
- Rétrovirus.
- Physiopathologie du V.I.H.
- Epidémiologie du Sida.
- ---- A.Z.T.
- Série de 60 cas de Sida au C.H.U. de Limoges.

JURY : Président

: Monsieur le Professeur P. WEINBRECK.

Juges

: Monsieur le Professeur J.-M. BONNETBLANC.

Monsieur le Professeur M. DUMAS.

Monsieur le Professeur F. LIOZON.

Membre Invité

: Madame le Docteur V. LOUSTAUD.