



HAL
open science

Le complexe démentiel du sida à l'ère des traitements antirétroviraux hautement actifs

Sylvie Lereboulet

► **To cite this version:**

Sylvie Lereboulet. Le complexe démentiel du sida à l'ère des traitements antirétroviraux hautement actifs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2004. hal-01733795

HAL Id: hal-01733795

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733795>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE

171905

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2004

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 17

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sylvie LEREBULET

le 04 mars 2004

LE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA A L'ERE DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX HAUTEMENT ACTIFS

Examineurs de la thèse :

M. Ph. CANTON	Professeur	Président
M. Th. MAY	Professeur	} Juges
M. J.P. KAHN	Professeur	
M. Ch. RABAUD	Professeur	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229256 4

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sylvie LEREBouLET

le 04 mars 2004

LE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA A L'ERE DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX HAUTEMENT ACTIFS

Examineurs de la thèse :

M. Ph. CANTON	Professeur	Président
M. Th. MAY	Professeur }	
M. J.P. KAHN	Professeur }	Juges
M. Ch. RABAUd	Professeur }	



FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIOWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Ph. CANTON

Professeur Emérite de Maladies Infectieuses et Tropicales
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

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

Au cours de nos études, nous avons eu la chance et le plaisir de bénéficier de votre enseignement et nous avons pu apprécier vos qualités de pédagogue.

Lors de notre stage dans votre service, nous avons admiré vos compétences cliniques, votre grande culture et votre humanité. A vos côtés, nous avons beaucoup appris sur la relation médecin-malade. Nous gardons de ces quelques mois une empreinte indélébile.

Pendant l'internat, vous avez suivi avec attention notre parcours et vous avez accepté de nous confier le sujet de notre thèse.

Tout au long de sa gestation, votre soutien indéfectible, votre disponibilité, vos conseils avisés nous ont été très précieux.

Puisse ce travail vous témoigner notre immense gratitude, notre profond respect, ainsi que notre très vif et fidèle attachement.

A notre Maître, Juge et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Th. MAY

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous avons été très touchée par votre décision de prendre la direction de notre thèse après la défection de la personne qui devait assurer cette fonction. Nous vous remercions d'avoir su donner une nouvelle impulsion à ce travail et de nous avoir éclairée quand des difficultés se présentaient.

Nous avons retrouvé là votre grande capacité d'analyse et vos compétences qui nous avaient déjà marquée lors de notre passage dans le service.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur J.P. KAHN

Professeur de Psychiatrie d'Adultes

Vous nous faites l'honneur d'accepter de siéger dans notre jury de thèse.

Lors du séminaire de psychopharmacologie, nous avons apprécié votre enseignement clair, précis et rigoureux. Notre stage dans le service de psychologie médicale a constitué une des étapes les plus fructueuses de notre cursus d'interne.

Que ce travail soit l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Ch. RABAUD

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Lors de sa réalisation, vous avez toujours montré une grande disponibilité pour répondre à nos questions. Ces échanges dans la bonne humeur et vos conseils pertinents nous ont beaucoup aidée.

Précédemment, vous aviez apporté votre contribution à la préparation d'un exposé pour un séminaire, en nous confiant vos documents.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître

Monsieur le Professeur S. BRIANÇON

Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

Au cours des premier et deuxième cycles, nous avons eu le plaisir d'assister à votre enseignement qui a éveillé notre intérêt pour la santé publique.

Pour les besoins de cette thèse, nous avons dû faire appel à vos compétences. Nous avons été touchée par la bienveillance avec laquelle vous nous avez reçue. Votre rigueur, votre capacité à inculquer des connaissances qui nous étaient étrangères, votre patience nous ont impressionnée. Vos explications nous ont été très précieuses. Sans votre aide, sans le temps que vous nous avez consacré, les résultats de notre étude clinique auraient une portée moindre.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer par ce travail, notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître

Monsieur le Professeur J. FLOQUET

Professeur Honoraire

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous avons suivi et apprécié vos cours pour leur clarté.

Lors de la réalisation de ce travail, vous nous avez accueillie avec amabilité et vous nous avez prêté vos diapositives, en les accompagnant de commentaires.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A nos Maîtres dans l'Internat des Hôpitaux :

Monsieur le Professeur M. LAXENAIRE

Monsieur le Professeur D. SIBERTIN-BLANC

Madame le Professeur C. VIDAILHET

A ceux qui ont participé à notre formation durant les années précédentes

A tous les patients infectés par le VIH que j'ai rencontrés lors de mon stage dans le service de maladies infectieuses et tropicales et qui restent présents dans ma mémoire

En souvenir de nos discussions et de nos éclats de rire.

A toutes les personnes de l'étude clinique dont j'ai suivi, le cœur serré, le parcours douloureux

A Monsieur le Professeur M. MERLE

Qui excelle dans son art et dont le dynamisme, la gaieté font de chaque entrevue un moment de bonheur.

Avec toute ma gratitude pour la prise en charge de grande qualité dont j'ai bénéficié, ses encouragements et son soutien.

Que celui qui est aussi mon Maître trouve ici l'expression de ma grande admiration, de mon très vif attachement et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur C. GAUDIOT

Qui m'a sauvé la vie.

Avec toute la reconnaissance de son « arpète équilibriste ».

A Mademoiselle le Docteur M.A. JACQUE

Avec tous mes remerciements pour sa douceur et sa gentillesse. Son comportement est, pour moi, un exemple à suivre.

A Monsieur le Docteur D. PETRY

Nos rencontres ont vite pris un tour sympathique et vous avez réussi à rendre l'électromyogramme plus humain.

Merci d'avoir toujours été là pour répondre à mes questions et de nous être mué, dans les moments clefs de mon parcours, en conseiller d'orientation.

A Monsieur le Docteur R. MONCHABLON

Pour ses soins attentifs et sa chaleur.

A toutes les équipes hospitalières qui ont participé à ma prise en charge

A la mémoire de Jean-Luc qui contemple les aurores boréales depuis son rocher noir

En souvenir de tout ce que nous avons partagé.

A mes parents

Pour leur affection, leur soutien permanent, leur force dans les épreuves et leur aide.

En témoignage de ma gratitude et de mon amour.

A Anne et Alain,
à Sabine, Lionel et à leur bébé à naître,
à Didier et Anne

Pour leur affection, leurs encouragements, leur assistance et notre complicité.

Avec toute ma reconnaissance et ma tendresse.

De plus, avec toute mon admiration, petit frère.

A la mémoire de mes grands-parents maternels, paternels et de cœur

A tous les membres de la famille qui me sont chers (présents et absents)

A mes amis (vivants et disparus)

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES



TABLE DES MATIERES	18
LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES UTILISES	30
INTRODUCTION	36

PREMIERE PARTIE

ASPECTS GENERAUX DE L'INFECTION PAR LE VIH – 1	38
---	----

I - DONNEES VIROLOGIQUES

A. <u>HISTORIQUE ET CLASSIFICATION</u>	39
B. <u>STRUCTURE ET ORGANISATION GENOMIQUE DES VIH-1</u>	40
C. <u>CYCLE DE REPLICATION DU VIH-1</u>	41
1. ENTREE DU VIRUS DANS LA CELLULE	41
2. RETROTRANSCRIPTION ET INTEGRATION	43
3. TRANSCRIPTION ET SYNTHESE DES PROTEINES VIRALES	43
D. <u>CELLULES CIBLES ET PROPRIETES DES VIH</u>	46
E. <u>VARIABILITE GENETIQUE</u>	46
F. <u>ELEMENTS D'HISTOIRE NATURELLE . PHYSIOPATHOLOGIE</u>	47
G. <u>ASPECTS CLINIQUES CHEZ L'ADULTE</u>	50
1. PRIMO-INFECTION	50
2. PHASE INTERMEDIAIRE	52
a. <u>Phase asymptomatique</u>	53
b. <u>Atteintes mineures</u>	53
3. <u>PHASE DE SIDA</u>	53

II - MODES DE TRANSMISSION	53
A. <u>TRANSMISSION PAR VOIE SEXUELLE</u>	53
B. <u>TRANSMISSION PAR VOIE SANGUINE</u>	54
1. L'USAGE DE DROGUES PAR VOIE INTRAVEINEUSE	54
2. LA TRANSFUSION DE SANG TOTAL OU DE DERIVES SANGUINS	55
3. LES ACCIDENTS PROFESSIONNELS	55
C. <u>TRANSMISSION DE LA MERE A L'ENFANT</u>	56
III - DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	57
A. <u>EPIDEMIOLOGIE MONDIALE</u>	57
B. <u>EPIDEMIOLOGIE DANS LA REGION EUROPE DE L'OMS</u>	61
C. <u>EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE</u>	64
IV - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE. SUIVI IMMUNOVIROLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE	68
A. <u>DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE</u>	68
1. OUTILS DE DIAGNOSTIC	68
a. <u>Diagnostic sérologique ou indirect</u>	68
1) <u>Tests de dépistage</u>	68
2) <u>Tests de confirmation</u>	70
b. <u>Diagnostic direct</u>	71
1) <u>Détection de l'antigène p24 du VIH-1</u>	71
2) <u>Isolement viral en cultures cellulaires</u>	71
3) <u>Détection des acides nucléiques viraux</u>	71
4) <u>Quantification virale</u>	72
5) <u>Caractérisation phénotypique et génotypique des souches virales</u>	72
2. STRATEGIES D'UTILISATION	73
a. <u>Cas général</u>	73
b. <u>Enfant né de mère séropositive</u>	74
c. <u>Primo-infection</u>	74
B. <u>SUIVI IMMUNOVIROLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE</u>	75
1. EVALUATION DU STATUT IMMUNITAIRE	75
2. MESURE DE L'ARN VIH PLASMATIQUE	75
3. TESTS DE RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX	78
4. DOSAGES PLASMATIQUES DES ANTIRETROVIRAUX	79

V - CLASSIFICATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE	80
VI - PRISE EN CHARGE	84
A. <u>THERAPIE ANTIRETROVIRALE</u>	84
1. ANTIRETROVIRAUX DISPONIBLES	84
a. <u>Présentation. Eléments de pharmacocinétique</u>	84
1) <u>Inhibiteurs de la transcriptase inverse</u>	85
❖ Analogues nucléosidiques et nucléotidique	85
❖ Inhibiteurs non nucléosidiques	87
2) <u>Inhibiteurs de protéase</u>	87
3) <u>Inhibiteur de fusion</u>	89
b. <u>Effets indésirables</u>	89
c. <u>Interactions médicamenteuses</u>	95
2. NOUVELLES MOLECULES	101
3. SCHEMAS THERAPEUTIQUES ACTUELS	102
4. REPERCUSSIONS DES TRITHERAPIES	105
5. DIFFICULTES	106
a. <u>Effets délétères des antirétroviraux</u>	106
1) <u>Modifications de la répartition des graisses</u>	106
2) <u>Troubles du métabolisme glucidolipidique</u>	107
3) <u>Toxicité mitochondriale</u>	107
4) <u>Atteintes osseuses</u>	108
b. <u>Résistance aux antirétroviraux</u>	108
c. <u>Observance</u>	109
d. <u>Interactions médicamenteuses</u>	110
e. <u>Accès aux antirétroviraux dans les pays à économie faible ou moyenne</u>	110
B. <u>IMMUNOTHERAPIE</u>	111
1. IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE	111
a. <u>Interleukine-2</u>	111
b. <u>Interféron -α pégylé</u>	111
2. IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE	112
C. <u>RESEAUX VILLE-HOPITAL</u>	112
1. HISTORIQUE ET SITUATION ACTUELLE	112
2. AGORA : LE RESEAU VILLE-HOPITAL DE MEURTHE-ET-MOSELLE	113

VII – PREVENTION	114
A. <u>INFORMATION ET DEPISTAGE</u>	115
B. <u>PREVENTION DE LA TRANSMISSION SEXUELLE</u>	115
C. <u>PREVENTION DE LA TRANSMISSION PAR</u> <u>VOIE SANGUINE</u>	117
1. L'USAGE DE DROGUES PAR VOIE INTRAVEINEUSE	117
a. <u>Accès au matériel d'injection stérile</u>	118
b. <u>Traitements de substitution</u>	119
c. <u>Prise en compte du risque de transmission sexuelle</u>	120
d. <u>Prise en compte des autres modes de consommation</u> <u>de drogues</u>	120
2. LES SOINS	120
3. LES RISQUES PROFESSIONNELS	121
D. <u>PREVENTION DE LA TRANSMISSION DE LA MERE A</u> <u>L'ENFANT</u>	121
E. <u>ACCIDENTS D'EXPOSITION AU RISQUE DE</u> <u>TRANSMISSION DU VIH</u>	124
F. <u>UN CADRE PARTICULIER : LES PRISONS</u>	126
G. <u>VACCIN PREVENTIF CONTRE LE VIH</u>	127

DEUXIEME PARTIE

LE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA : REVUE DE LA LITTERATURE	128
I - HISTORIQUE. EVOLUTION DE LA TERMINOLOGIE	129
II – CLASSIFICATIONS	130
III - EPIDEMIOLOGIE. FACTEURS INFLUANT SUR LE DEVELOPPEMENT DE LA MALADIE	134

IV - CARACTERISTIQUES CLINIQUES	136
A. <u>DESCRIPTION CLINIQUE</u>	136
1. PHASE DE DEBUT	137
2. PHASE D'ETAT	139
3. PHASE TERMINALE	139
4. UN POINT PARTICULIER : LES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES	139
B. <u>PRONOSTIC</u>	143
C. <u>UNE DEMENCE SOUS-CORTICALE</u>	143
V - EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE	144
A. <u>OUTILS</u>	144
B. <u>RESULTATS</u>	145
VI - EXAMENS COMPLEMENTAIRES	147
A. <u>EXAMENS BIOLOGIQUES</u>	147
1. DANS LE SANG	147
2. DANS LE LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN	148
B. <u>ELECTROENCEPHALOGRAMME ET ETUDE DES POTENTIELS EVOQUES AUDITIFS</u>	150
C. <u>RADIOLOGIE</u>	150
1. SCANNER	150
2. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	151
3. TOMOGRAPHIE A POSITON	152
4. TOMOGRAPHIE D'EMISSION A PHOTON UNIQUE	153
5. SPECTROSCOPIE DE RESONANCE MAGNETIQUE DU PROTON	153
6. RELATIONS ENTRE L'ATROPHIE CEREBRALE ET LES PERFORMANCES NEUROPSYCHOLOGIQUES	155
D. <u>BIOPSIE STEREOTAXIQUE</u>	155
E. <u>EXAMENS A PRATIQUER DEVANT UNE SUSPICION DE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA</u>	156

VII - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	157
A. <u>AFFECTIONS RESPONSABLES D'UNE ENCEPHALOPATHIE DIFFUSE</u>	157
1. ENCEPHALITES VIRALES	157
a. <u>Encéphalite à cytomégalo­virus de type micronodulaire</u>	157
b. <u>Encéphalite à virus zona-varicelle</u>	157
c. <u>Autres encéphalites virales</u>	158
2. ENCEPHALOPATHIES METABOLIQUES	158
B. <u>FORMES ATYPIQUES DE LESIONS HABITUELLEMENT FOCALES</u>	159
1. EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE	159
a. <u>Leuco-encéphalopathie multifocale progressive</u>	159
b. <u>Infections bactériennes</u>	159
1) <u>Mycobactérioses</u>	159
2) <u>Neurosyphilis</u>	160
c. <u>Cryptococcose neuroméningée</u>	160
d. <u>Toxoplasmose cérébrale : forme encéphalitique</u>	161
2. EN PATHOLOGIE VASCULAIRE	161
3. EN PATHOLOGIE TUMORALE	162
C. <u>PATHOLOGIE IATROGENE</u>	162
D. <u>PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE</u>	165
1. TROUBLES PSYCHOTIQUES INDUITS PAR UNE SUBSTANCE	165
2. AUTRES TROUBLES PSYCHOTIQUES	165
3. TROUBLES DEPRESSIFS	165
4. EPISODES MANIAQUES	166
E. <u>CONCLUSION</u>	166
VIII – NEUROPATHOLOGIE	168
IX – PATHOGENIE	172
A. <u>ENTREE DU VIH DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL</u>	172
B. <u>NEUROTROPISME ET NEUROVIRULENCE</u>	175
1. NEUROTROPISME	175
2. NEUROVIRULENCE	177
C. <u>CELLULES INFECTEES AU SEIN DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL</u>	179

D. <u>PROTEINES VIRALES</u>	180
1. GLYCOPROTEINE GP120	181
2. TAT	184
3. NEF	186
4. GLYCOPROTEINE TRANSMEMBRANAIRE GP41	186
5. VPR	187
E. <u>FACTEURS NEUROTOXIQUES LIBERES PAR LES CELLULES INFECTEES ET/OU ACTIVEES</u>	187
F. <u>MECANISMES RESPONSABLES DE LA MORT CELLULAIRE</u>	191
G. <u>BILAN</u>	193

X - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 196

A. <u>TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX</u>	196
1. ZIDOVUDINE	196
a. <u>Etudes portant sur des paramètres cliniques</u>	196
1) <i>Efficacité</i>	196
2) <i>Dose</i>	197
3) <i>Durée de l'efficacité</i>	198
4) <i>Effet prophylactique</i>	199
b. <u>Etudes portant sur des paramètres biologiques</u>	200
c. <u>Etudes anatomopathologiques post-mortem</u>	201
d. <u>Bilan</u>	202
2. DIDANOSINE	202
3. AUTRES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	203
4. INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	204
5. INHIBITEURS DE PROTEASE	204
6. STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES	205
B. <u>TRAITEMENTS ADJUVANTS EN DEVELOPPEMENT</u>	209
1. MEMANTINE	210
2. NIMODIPINE	210
3. PENTOXIFYLLINE ET PEPTIDE T	210
4. LEXIPAFANT	211
5. AGENTS ANTIOXYDANTS	211
6. SELEGILINE	211
7. RILUZOLE	211

C. <u>PSYCHOTROPES</u>	212
1. NEUROLEPTIQUES	212
a. <u>Neuroleptiques classiques</u>	212
b. <u>Neuroleptiques atypiques</u>	213
c. <u>Recommandations</u>	214
2. ANTIDEPRESSEURS	215
a. <u>Antidépresseurs tricycliques</u>	215
b. <u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</u>	215
c. <u>Autres antidépresseurs</u>	217
d. <u>Choix de la molécule et conduite du traitement</u>	217
3. ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES	218
4. THYMOREGULATEURS	219
5. OPIACES	219
6. CONCLUSION	220
D. <u>TRAITEMENT DES AUTRES AFFECTIONS ET DE LA DOULEUR</u>	220
E. <u>PSYCHOTHERAPIE</u>	220
F. <u>MESURES ANNEXES</u>	221
1. AMENAGEMENTS DANS LA VIE QUOTIDIENNE	222
2. ERGOTHERAPIE	223
3. ACCUEIL DANS UNE STRUCTURE DE SOINS	223
4. MESURES MEDICO-LEGALES	224

XI – PREVENTION 225

XII - UN CAS PARTICULIER : L’AFFECTION DE L’ENFANT 227

TROISIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE 231

I - ETUDE DES PATIENTS ATTEINTS D’UN COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA 232

A. BUTS. PATIENTS ET METHODES 232

1. BUTS DE L'ETUDE	232
2. PATIENTS ET METHODES	232
B. <u>RESULTATS</u>	234
1. CONDITIONS DE SURVENUE DU COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA	234
a. <u>Caractéristiques démographiques</u>	234
b. <u>Mode de contamination par le VIH</u>	235
c. <u>Durée de la séroposivité VIH au moment du diagnostic de complexe démentiel du sida</u>	236
d. <u>Stade de l'infection lors du diagnostic de complexe démentiel du sida</u>	237
e. <u>Antécédents liés au VIH</u>	239
f. <u>Autres antécédents</u>	240
1) <u>Antécédents psychiatriques</u>	240
2) <u>Sérologies</u>	240
g. <u>Indice de Karnofsky</u>	241
h. <u>Marqueurs immunologique et virologiques</u>	241
1) <u>Lymphocytes T CD4</u>	241
2) <u>Antigénémie p24</u>	243
3) <u>Charge virale plasmatique</u>	243
i. <u>Traitements antirétroviraux reçus avant le diagnostic de complexe démentiel du sida</u>	244
2. LE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA	245
a. <u>Incidence . Fréquence</u>	245
b. <u>Présentation clinique</u>	246
c. <u>Pathologies contemporaines</u>	248
d. <u>Examens complémentaires</u>	249
1) <u>Evaluation neuropsychologique</u>	249
2) <u>Examens portant sur le liquide céphalorachidien</u>	249
3) <u>Electroencéphalogramme</u>	250
4) <u>Imagerie cérébrale</u>	250
5) <u>Biopsie stéréotaxique</u>	251
e. <u>Prise en charge</u>	252
1) <u>Traitements</u>	252
❖ Antirétroviraux	252
❖ Psychotropes	253
❖ Autres traitements	253
2) <u>Hospitalisations dans une unité de psychiatrie</u>	253
3) <u>Séjours à l'hôpital local de Pompey</u>	254
f. <u>Evolution dans le groupe sous trithérapie</u>	254

g. <u>Survie</u>	256
1) <u>Données générales</u>	256
2) <u>Survie en fonction du traitement</u>	258
3) <u>Survie en fonction du mode de contamination</u>	260
4) <u>Survie dans le groupe où le complexe déméntiel du sida était inaugural</u>	261
h. <u>Examen anatomopathologique du cerveau post-mortem</u>	262
C. <u>DISCUSSION</u>	262
1. <u>CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE</u>	262
2. <u>CONDITIONS DE SURVENUE DU COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA</u>	262
a) <u>Caractéristiques démographiques</u>	262
b. <u>Mode de contamination</u>	263
c. <u>Stade de l'infection lors du diagnostic de complexe démentiel du sida</u>	263
d. <u>Antécédents liés au VIH</u>	264
e. <u>Autres antécédents</u>	264
1) <u>Antécédents psychiatriques</u>	264
2) <u>Sérologies</u>	264
f. <u>Indice de Karnofsky</u>	265
g. <u>Marqueurs immunologique et virologiques</u>	265
1) <u>Lymphocytes T CD4</u>	265
2) <u>Marqueurs virologiques</u>	265
i. <u>Traitements antirétroviraux reçus avant le diagnostic de complexe démentiel du sida</u>	266
3. <u>LE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA</u>	266
a. <u>Présentation clinique</u>	266
b. <u>Examens complémentaires</u>	267
1) <u>Evaluation neuropsychologique</u>	267
2) <u>Examens portant sur le liquide céphalorachidien</u>	267
3) <u>Electroencéphalogramme</u>	267
4) <u>Imagerie cérébrale</u>	267
c. <u>Prise en charge</u>	268
1) <u>Traitements</u>	268
❖ Antirétroviraux	268
❖ Psychotropes	268
2) <u>Hospitalisations dans une unité de psychiatrie</u>	269
3) <u>Séjours à l'hôpital local de Pompey</u>	269
d. <u>Survie</u>	269
1) <u>Données générales</u>	269
2) <u>Survie en fonction du mode de contamination</u>	270

3) <u>Survie dans le groupe où le complexe déméntiel du sida était inaugural</u>	270
e. <u>Examen anatomopathologique du cerveau post-mortem</u>	270
f. <u>Impact des trithérapies</u>	271

II - OBSERVATIONS CLINIQUES	273
------------------------------------	-----

A. <u>OBSERVATION N°1</u>	273
B. <u>OBSERVATION N°2</u>	276
C. <u>OBSERVATION N°3</u>	279
D. <u>OBSERVATION N°4</u>	284
E. <u>OBSERVATION N°5</u>	288
F. <u>COMMENTAIRES</u>	292



CONCLUSION	294
------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	296
---------------	-----

TABLE DES ILLUSTRATIONS	348
-------------------------	-----

RESUME EN ANGLAIS	354
-------------------	-----

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES UTILISES



3TC : lamivudine
AAN : Académie américaine de neurologie
ABC : abacavir
ADT : antidépresseur tricyclique
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMPA : *α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionic acid*
APV : amprénavir
ARC : *AIDS-related complex*
ARNm : ARN messenger
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
ATV : atazanavir
AZT : zidovudine
BEC 96 : batterie d'évaluation cognitive 96
BHD : buprénorphine haut dosage
BHE : barrière hémato-encéphalique
CAF : *CD8 T-cell antiviral factor*
CDAG : centre de dépistage anonyme et gratuit
CDC : *Centers for disease control*
CDS : complexe démentiel du sida
CECC : cellule endothéliale des capillaires cérébraux
CGM : cellule géante multinucléée
Cho : choline
CHU : centre hospitalier universitaire
CI₅₀ : concentration inhibitrice à 50 %
CI₉₀ : concentration inhibitrice à 90 %
CI₉₅ : concentration inhibitrice à 95 %
CISIH : centre d'information et de soins pour l'immunodéficience humaine
CMV : cytomégalovirus
CP : concentration plasmatique
CPK : créatine phosphokinase
CPmax : concentration plasmatique maximale
CPN : centre psychothérapique de Nancy
Cr-PCr : créatine-phosphocréatine
CYP2B6 : cytochrome P450 2B6
CYP2C : cytochrome P450 2C
CYP2D6 : cytochrome P450 2D6
CYP3A : cytochrome P450 3A
d4T : stavudine
DARC : *Duffi chemokine receptor antigen*
ddC : zalcitabine
ddI : didanosine
DLV : délavirdine

DMI2 : dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine, deuxième version
EBV : virus d'Epstein-Barr
ECG : électrocardiogramme
EEG : électroencéphalogramme
EFV : éfavirenz
EI : effet indésirable
ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*
EVIH : encéphalite à VIH
EXIT : *executive interview*
FTA-ABS : *fluorescent treponemal antibody-absorption*
HB : hépatite B
HBM : homo/bisexuel masculin
HDT : hospitalisation à la demande d'un tiers
HGC : *hard gel capsule*
HIS : hybridation *in situ*
HIV : *human immunodeficiency virus*
HSV : Herpès simplex virus
HTLV : *human T-cell leukemia virus*
IB : *immunoblot*
ICAM-1 : *intercellular adhesion molecule-1*
ICC : immunocytochimie
IDV : indinavir
IFN : interféron
IGF : *insulin-like growth factor*
IK : indice de Karnofsky
IL : interleukine
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
IN : inhibiteur nucléosidique
INN : inhibiteur non nucléosidique
iNOS : forme inductible de la NO synthase
Ins : inositol
IP : inhibiteur de protéase
IRM : imagerie par résonance magnétique
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IST : infection sexuellement transmissible
LAAM : lévo-alpha-acétyl-méthadol
LAV : *lymphadenopathy associated virus*
LCR : liquide céphalorachidien
LDL : *low density lipoprotein*
LEMP : leuco-encéphalopathie multifocale progressive
LGP : lymphadénopathie généralisée persistante
LMNH : lymphome malin non hodgkinien

LPV/r : lopinavir associé à du ritonavir à faible dose
LTR : *long terminal repeat*
LVIH : leuco-encéphalopathie du VIH
MACS : *multicenter AIDS cohort study*
MBP : *myelin basic protein*
MDC : *macrophage-derived chemokine*
MIP : *macrophage inflammatory protein*
MMP : métalloprotéinase de matrice
MMSE : *mini-mental state examination*
MCP : *monocyte chemoattractant protein*
NAA : N-acétyl-D-aspartate
nef : *negative expression factor* (gène)
Nef : *negative expression factor* (protéine)
NFV : nelfinavir
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NO : monoxyde d'azote
NOS : NO synthase
NSI : *non-syncytia-inducing*
NVP : névirapine
OMS : Organisation mondiale de la Santé
ONUSIDA : Programme commun des Nations unies sur le VIH/SIDA
PAF : *platelet-activating factor*
PCR : *polymerase chain reaction*
PEA : potentiels évoqués auditifs
PES : programme d'échange de seringues
PG : prostaglandine
PL : ponction lombaire
RANTES : *regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*
rev : *regulator of expression of virion proteins* (gène)
Rev : *regulator of expression of virion proteins* (protéine)
RTV : ritonavir
SCID : *severe combined immunodeficiency*
SDF-1 : *stromal-derived factor-1*
SDMT : *symbol digit modalities test*
SGC : *soft gel capsule*
SI : *syncytia-inducing*
SIV : *simian immunodeficiency virus*
SMN : syndrome malin des neuroleptiques
SNC : système nerveux central
SQV : saquinavir
SRM : spectroscopie de résonance magnétique du proton
TAR : *tat response element*
tat : *trans-activator of transcription* (gène)

Tat : *trans-activator of transcription* (protéine)
TGF- β : *transforming growth factor- β*
TI : transcriptase inverse
TM : *trail making*
TME : transmission mère-enfant
TNF- α : *tumor necrosis factor- α*
TPHA : *Treponema pallidum hemagglutination assay*
UDVI : usager de drogues par voie intraveineuse
VCAM-1 : *vascular cell adhesion molecule-1*
VDRL : *venereal disease research laboratory*
vif : *viral infectivity factor* (gène)
Vif : *viral infectivity factor* (protéine)
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
vpr : *virion protein r* (gène)
Vpr : *virion protein r* (protéine)
vpu : *virion protein u* (gène)
Vpu : *virion protein u* (protéine)
vpx : *virion protein x* (gène)
VZV : virus zona-varicelle
WB : *western blot*
 γ -GT : γ -glutamyl transférase





SID'AMOUR A MORT

Si s'Aimer d'Amour,
C'est mourir d'Aimer,
Sont mourus d'Amour,
Sida Sidannés,
Les Damnés d'Amour,
A mourir d'Aimer,
Ils sont morts d'Amour,
D'Amour Sidanné,

Ô Sida Sida,
Danger Sida,
Ô Sida Sida,
Sid'Amour à Mort,
Ô Sida Sid'assassin recherché,
Mais qui a mis l'Amour à Mort,

Mon Amour malade,
Ma douleur d'Aimer,
Mon Damné d'Amour,
Sida Sidanné,
A vouloir t'Aimer,
Amour à mourir,
J'en mourrais peut-être,
Amour Sidanné,

Ô Sida Sida,
Danger Sida,
Ô Sid'Amour à Mort,
Maladie d'Amour,
Où l'on meurt d'Aimer,
Seul et sans Amour,
Sid'abandonné,

A pouvoir encore,
S'Aimer d'Amour,
A en mourir d'Aimer,
A guérir ce mal d'Amour,
Qui nous fait mourir,
Sid'abandonné,

Si s'Aimer d'Amour,
C'est mourir d'Aimer,
Sont mourus d'Amour,
Seuls et Sidannés,
Les Damnés d'Amour,
A vouloir s'Aimer,
Ils sont morts d'Amour,
Sid'assassinés.

(Barbara/Barbara)

INTRODUCTION

Juin 1981 : le rapport des CDC (*Centers for disease control*) signale la survenue de pneumocystoses pulmonaires chez cinq jeunes hommes, sans antécédents médicaux notables. Devant l'accroissement rapide du nombre de cas et l'apparition inexplicée de maladies de Kaposi, l'alerte est donnée quelques semaines plus tard.

La dénomination officielle de la nouvelle affection est adoptée en 1982 : syndrome d'immunodéficience acquise, ou sida. Elle fait référence à un concept clinique et non à son agent causal [311]. Celui-ci sera découvert en 1983, par l'équipe de Monsieur le Professeur Montagnier. Il s'agit d'un rétrovirus [41] qui ne tardera pas à être décelé dans le cerveau de sujets infectés [701].

Quelques mois après la description des premiers cas de sida, l'existence de tableaux d'encéphalopathie évoluant vers un état démentiel marqué est rapportée [724].

En 1986, au terme d'une analyse de données cliniques et neuropathologiques, Navia *et al* définissent le complexe démentiel du sida (CDS) [535,537], encore appelé encéphalopathie due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Celle-ci est une des pathologies indicatrices du sida [252,254]. Sa symptomatologie associe des signes moteurs, une détérioration des fonctions cognitives et des troubles du comportement [537]. Cette maladie dont la prévalence dépasse 60 % en l'absence d'intervention thérapeutique [537], est restée relativement fréquente après l'apparition des premiers traitements [487].

Depuis 1996, la diffusion à grande échelle des inhibiteurs de protéase et l'utilisation généralisée de combinaisons d'antirétroviraux sont à l'origine d'une diminution de l'incidence du sida [118, 349, 416, 417, 454, 631] et notamment du CDS [154, 161, 662, 663].

Dans ce contexte, nous avons souhaité préciser l'impact des trithérapies sur cette affection qui avait retenu notre attention lors d'un stage d'externe, dans le service de maladies infectieuses et tropicales de Nancy.

Il nous a paru opportun, dans un premier temps, de poser le cadre, en rappelant les aspects généraux de l'infection par le VIH. Puis, nous détaillerons les caractéristiques du CDS à travers une revue de la littérature. Dans une troisième partie, nous présenterons une étude réalisée chez 30 patients atteints d'un CDS et nous rechercherons les paramètres qui ont été modifiés depuis l'avènement des trithérapies. Suivront cinq observations cliniques qui viendront illustrer nos constatations.

PREMIERE PARTIE

ASPECTS GENERAUX DE L'INFECTION PAR LE VIH-1

« (...) c'était certes une maladie inexorable, mais elle n'était pas foudroyante, c'était une maladie à paliers, un très long escalier qui menait assurément à la mort mais dont chaque marche représentait un apprentissage sans pareil, c'était une maladie qui donnait le temps de mourir, et qui donnait à la mort le temps de vivre, le temps de découvrir le temps et de découvrir enfin la vie, c'était en quelque sorte une géniale invention moderne que nous avait transmis ces singes verts d'Afrique. »

Guibert H.

A l'ami qui ne m'a pas sauvé
la vie.

Paris : Gallimard, 1990 : 267.

Plus de vingt ans nous séparent de l'apparition des premiers cas de la maladie. Au cours de cette période, de multiples programmes de recherche ont été mis en œuvre. Ils ont permis d'identifier les agents responsables et de comprendre leur mode d'action, même si certains points restent encore obscurs. Parallèlement, ils ont abouti à l'élaboration de réponses thérapeutiques de plus en plus efficaces.

Afin d'avoir une vue globale de l'infection par le VIH-1, nous allons examiner ses caractéristiques.

I - DONNEES VIROLOGIQUES

A. HISTORIQUE ET CLASSIFICATION

Le virus découvert en 1983, à l'Institut Pasteur de Paris, est appelé LAV (*lymphadenopathy associated virus*) par l'équipe qui le met en évidence [252, 311].

De leur côté, aux Etats-Unis, Gallo et ses collaborateurs se sont lancés sur la piste d'un troisième membre du groupe des HTLV (*human T-cell leukemia virus*). Ils parviennent à l'isoler en avril 1984, mais il s'avère que le LAV et le HTLV-III sont identiques [252, 311].

Au bout du compte, afin de dissiper la confusion qui règne, en 1986, une commission internationale de nomenclature virologique adopte le terme HIV (*human immunodeficiency virus*) dont la traduction en français est virus de l'immunodéficience humaine [252, 311].

Actuellement, deux types de virus ont été identifiés : le VIH-1, découvert en 1983, sur lequel nous allons axer notre propos, et le VIH-2, connu depuis 1986 [100, 252]. Les protéines et glycoprotéines qui les constituent ont des poids moléculaires différents [43, 100].

Leur répartition géographique est inégale : le VIH-2 est retrouvé surtout en Afrique occidentale, tandis que l'épidémie due au VIH-1 touche tous les continents [43].

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus. Ils doivent leur dénomination à une enzyme caractéristique : la transcriptase inverse (TI). Celle-ci rétrotranscrit l'ARN viral pour former un ADN double brin qui est alors capable de s'intégrer dans le génome cellulaire [43, 100, 252].

Les virus pathogènes chez l'homme sont :

- les oncovirus à ARN auxquels sont rattachés les HTLV-I et II ; ils sont responsables de tumeurs et de leucémies ;

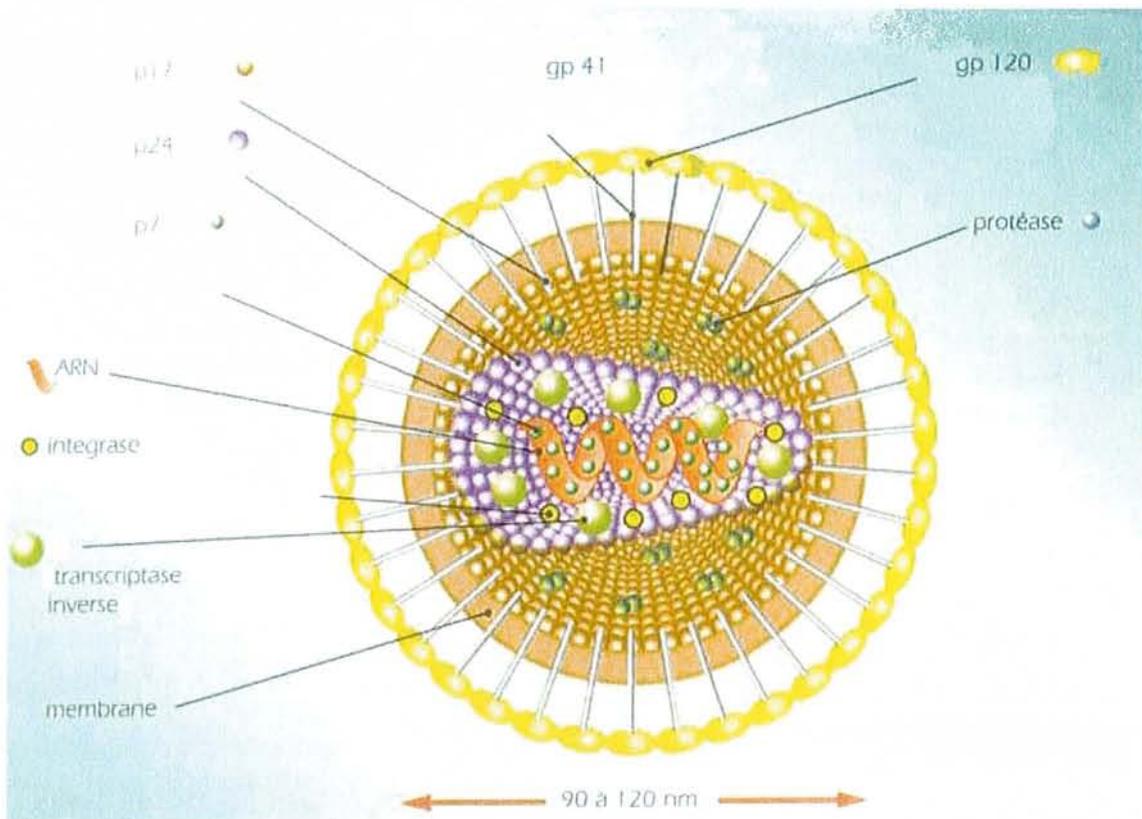
- les lentivirus, sous-groupe qui inclut les VIH, provoquent des maladies à évolution lente [43, 100, 252].

B. STRUCTURE ET ORGANISATION GENOMIQUE DES VIH-1

Les VIH-1 se présentent sous forme de particules sphériques, composées d'une enveloppe hérissée de spicules, entourant un core. Dans sa partie centrale, celui-ci contient deux molécules d'ARN identiques, la transcriptase inverse, l'intégrase, ainsi que les protéines p7 et p9. La p24 forme la couche protéique interne du core, alors que la protéine de matrice (p17) le borde et est associée à la protéase. Sur l'enveloppe qui a pour origine la membrane cytoplasmique cellulaire sont ancrées la glycoprotéine transmembranaire gp41 et la glycoprotéine d'enveloppe externe gp120 [38, 42, 100, 252]. Chez le VIH-2, elles sont remplacées respectivement par la gp36 et la gp140 [100].

La figure 1.I.1 permet de mieux saisir la disposition des différents éléments.

Figure 1.I.1 : Structure du VIH-1 [42].



Détaillons un peu le génome viral. Il comprend trois gènes structuraux : les gènes *gag*, *pol* et *env*, codant respectivement pour les protéines internes, les enzymes virales (TI, protéase, intégrase) et les glycoprotéines d'enveloppe [43, 100, 252, 653]. En outre, les VIH possèdent des gènes, à partir desquels sont synthétisées des protéines qui régulent la réplication virale. Cinq gènes sont communs aux deux types de virus : *tat* (*trans-activator of transcription*), *nef* (*negative expression factor*), *rev* (*regulator of expression of virion proteins*), *vif* (*viral infectivity factor*), *vpr* (*virion protein r*). Par contre, le sixième diffère, *vpu* (*virion protein u*) appartenant au VIH-1 et *vpx* (*virion protein x*) au VIH-2 [43, 100, 653]. A chaque extrémité de l'ADN proviral se trouve une région non codante, la séquence LTR (*long terminal repeat*). Les LTR renferment des éléments qui interviennent dans l'intégration du provirus au sein du génome cellulaire et dans la transcription [43, 100, 653], notamment la séquence TAR (*tat response element*) [653].

C. CYCLE DE REPLICATION DU VIH-1

Le cycle de réplication du VIH se déroule dans la cellule hôte. Il comporte une succession d'étapes qui peuvent être exploitées pour l'élaboration de thérapeutiques [43, 100].

1. ENTREE DU VIRUS DANS LA CELLULE

Le premier événement est la reconnaissance spécifique par la glycoprotéine d'enveloppe externe gp120 de son récepteur de haute affinité : la molécule CD4, exprimée à la surface de la cellule [43, 100, 653]. Après cet attachement, une partie de la gp120 (la boucle V3) subit un clivage protéolytique, ce qui entraîne un changement de sa conformation [100]. Cette modification lui permet de se fixer à des protéines disposées à la surface de la membrane cellulaire, les corécepteurs [43, 100]. Ces corécepteurs présentent un site de liaison pour les chimiokines (facteurs solubles qui participent à la régulation de l'activation et de la migration des cellules immunocompétentes, en réponse à une infection) [43, 100, 137, 715]. L'interaction entre la gp120 et le corécepteur est suivie de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cytoplasmique grâce à la glycoprotéine transmembranaire gp41, puis la capsid est libérée dans la cellule [653]. Un premier inhibiteur de la fusion est maintenant disponible (le T-20) [168], alors que le T-1249 est en phase d'essai clinique [180, 625, 626].

Notons que d'autres mécanismes d'entrée du VIH ont été décrits : ils mettent en jeu des récepteurs différents, comme la galactosylcéramide par exemple [43, 653].

Actuellement, une dizaine de corécepteurs susceptibles d'être employés par le VIH-1 ont été identifiés, mais leur rôle *in vivo* n'est pas clairement établi [473]. Parmi eux, les principaux sont CXCR4 dont le ligand naturel est SDF-1 (*stromal-derived factor-1*) et CCR5 qui a plusieurs ligands naturels (MIP-1 α [*macrophage inflammatory protein -1 α*] ; MIP-1 β ; RANTES [*regulated upon activation, normal T- cell expressed and secreted*] ; MCP-2 [*monocyte chemoattractant protein-2*]) [100, 252, 473]. Ils constituent une cible d'intervention thérapeutique [43, 100, 473, 625] et des antagonistes de ces deux corécepteurs ont été synthétisés [100, 370, 473, 625, 626].

En fait, l'utilisation des corécepteurs varie en fonction des virus [52, 100, 137, 148, 473, 715, 818].

Par ailleurs, des facteurs liés à l'hôte modulent la transmission et/ou l'évolution de la maladie.

Des études montrent qu'une délétion de 32 paires de bases sur le gène codant pour CCR5 confère aux sujets qui en sont porteurs à l'état homozygote, un haut degré de résistance vis-à-vis de l'infection par le VIH-1 [100, 177, 344], quoique cette protection ne soit pas absolue [58, 100, 177, 492, 554, 758]. A l'état hétérozygote, elle semble ralentir la progression vers le sida [100, 177] et entraîne une meilleure réponse immunologique et virologique, après instauration d'une trithérapie comportant un inhibiteur de protéase [313]. De plus, son association avec la mutation m303 sur la deuxième copie du gène conduit à la constitution d'un corécepteur CCR5 non fonctionnel, tout comme avec l'homozygotie pour la délétion $\Delta 32$ [619]. Par ailleurs, deux autres variations génétiques ont été décrites pour CCR5 [492].

D'autres affectent RANTES : comparé à l'allèle - 403G, l'allèle - 403A induit à la fois un risque plus élevé de contamination et une évolution plus lente de l'infection chez les individus séropositifs [492].

A contrario, les adultes homozygotes pour l'allèle-2578G de MCP-1 ont une probabilité d'infection diminuée de moitié, mais, une fois établie, le cours de celle-ci est accéléré [286].

Des travaux ont porté sur CCR2 et ont identifié une mutation appelée CCR2-64I. Chez les personnes qui la possèdent, la phase précédant la survenue du sida est prolongée de deux à trois ans [395, 723].

Ce n'est pas tout : une variation génétique a été mise en évidence sur le gène codant pour SDF-1. A l'état homozygote, elle a un effet encore plus puissant que la délétion $\Delta 32$ ou la mutation CCR2-64I sur la progression de la maladie [813].

2. RETROTRANSCRIPTION ET INTEGRATION

La rétrotranscription a lieu dans le cytoplasme de la cellule hôte, à l'intérieur de la capsid [100, 653]. La TI synthétise, à partir de l'ARN viral, un ADN complémentaire, monocaténaire, puis un second brin est formé [100, 252, 653]. Au cours de la lecture de l'information génétique, cette enzyme réalise des erreurs qui sont à l'origine de l'apparition de variants [43, 100, 252, 653].

L'ADN proviral bicaténaire se présente sous forme linéaire ou circulaire. Seule cette dernière peut s'intégrer [653]. Elle migre alors à l'état de complexe nucléoprotidique vers le noyau [100, 653]. Son intégration dans le génome cellulaire s'effectue grâce à l'intégrase virale [43, 100, 252, 653]. Cette enzyme coupe l'ADN cellulaire pour assurer l'insertion du matériel génétique viral [653]. Son inhibition est une voie de recherche [100, 321, 370].

3. TRANSCRIPTION ET SYNTHÈSE DES PROTÉINES VIRALES

Ces étapes aboutissent à l'expression de nouveaux virions.

L'ADN proviral intégré dans le génome cellulaire est transcrit en ARN grâce à une ARN polymérase de l'hôte [43, 100, 653]. Cette synthèse débute au niveau de la séquence LTR 5' qui contient le promoteur [100, 653] et s'achève à l'autre extrémité (LTR 3') [653]. D'une part, elle est majorée par des facteurs cellulaires qui interviennent, soit en augmentant l'activité du promoteur [653], soit en stimulant la transcription (comme NF- kappa B par exemple) [100, 653]. D'autre part, elle est régulée par des protéines virales. Ainsi, Tat qui se fixe sur la région TAR du LTR 5', est indispensable à la poursuite de la transcription et active la réplication virale. Au contraire, Nef, elle l'inhibe [100, 653]. Quant à Rev, elle permet le transport du noyau vers le cytoplasme de l'ARN sous sa forme complète, ainsi que des ARN messagers (ARNm) [43, 100, 653].

Les premiers ARNm transcrits sont de petite taille ; ils donnent naissance à Tat, Nef et Rev [100, 252, 653]. Ensuite, des ARNm plus longs codant pour les trois autres protéines de régulation et pour les protéines constitutives du VIH sont produits. Ces derniers sont traduits en polyprotéines qui sont ensuite clivées par des enzymes spécifiques [100, 653].

Le tableau 1.I.1 rend compte de ces événements.

Tableau 1.I.1 : Formation des protéines de structure à partir des précurseurs polyprotéiques [38, 42, 100, 653].

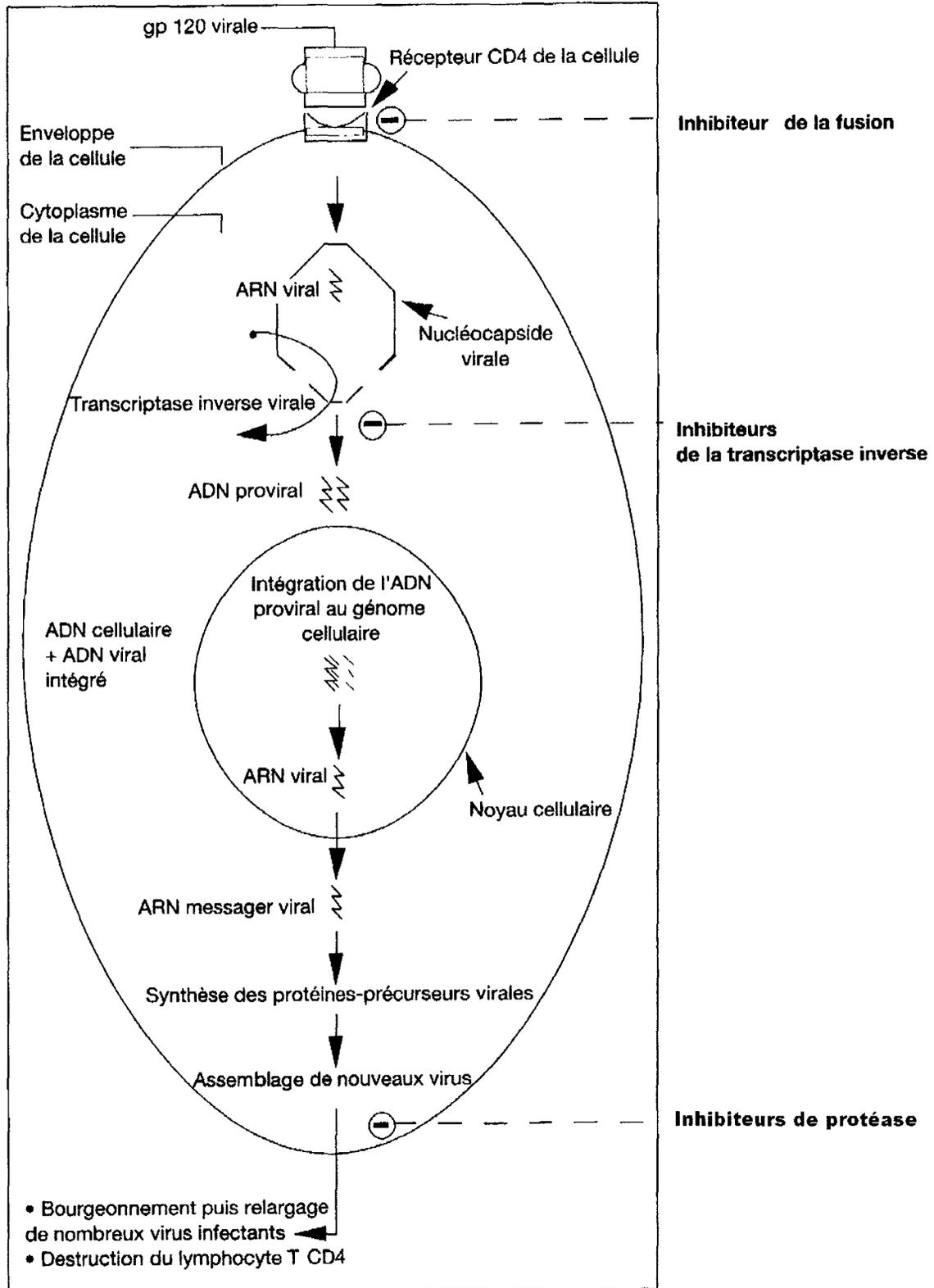
Précurseurs polyprotéiques	Enzymes qui agissent	Protéines du VIH-1
polyprotéine gag-pol	protéase virale	p24 p17 p7 et p9 TI intégrase protéase
polyprotéine env	protéase cellulaire (après glycosylation)	gp120 gp41

Après cette étape de synthèse des protéines, l'ARN viral est enfermé dans la capsid, à l'état de dimère [100, 653], alors que les glycoprotéines d'enveloppe s'insèrent dans la membrane cellulaire [653]. Un assemblage de ces éléments conduit à la formation de particules virales immatures qui quittent la cellule par bourgeonnement, les protéines Vpu et Vif agissant au cours de cette phase [100, 653].

La protéase virale participe à la maturation de ces particules [100, 653] et, au bout du compte, des virions capables d'infecter de nouvelles cibles sont obtenus [43, 252].

La figure 1.I.2 donne une vue d'ensemble du cycle de réplication.

Figure 1.I.2 : Cycle de réplication du VIH-1 et sites d'action des antirétroviraux actuellement disponibles [370].



D. CELLULES CIBLES ET PROPRIETES DES VIH

Le VIH infecte essentiellement les cellules qui portent à leur surface la molécule CD4 et l'un des corécepteurs [43].

Ce sont :

- d'une part, la sous-population des lymphocytes T CD4 auxiliaires ;
- d'autre part, les monocytes et les macrophages, ainsi que les cellules de même origine, comme les cellules microgliales du système nerveux central (SNC), les cellules de Langerhans ou les cellules dendritiques.

Ces cellules présentatrices d'antigènes jouent vraisemblablement un rôle important dans la physiopathologie, que ce soit dans l'entrée du virus dans l'organisme, dans sa dissémination, ou encore en tant que réservoir [43, 100]. En particulier, les cellules dendritiques des muqueuses génitales sont suspectées de capter le virus, puis de le transporter jusqu'aux aires T des ganglions [402, 495].

Plusieurs classifications ont été établies en fonction des propriétés des VIH.

L'une d'elles distingue ceux qui infectent les lignées cellulaires T transformées et les cellules T primaires (souches à tropisme T) et ceux qui se répliquent notamment dans les macrophages et qui ont un tropisme macrophagique (ou tropisme M) [42, 473].

Généralement, ces caractéristiques sont corrélées à la capacité ou non d'entraîner des fusions cellulaires. Ainsi, les premiers sont des formes SI (*syncytia-inducing*), alors que les seconds sont des formes NSI (*non-syncytia-inducing*) [42].

Berger *et al* se réfèrent, eux, à l'utilisation des corécepteurs pour séparer les virus. Dans leur système, ceux qui reconnaissent CCR5 et non CXCR4 sont appelés R5, tandis que ceux qui, à l'inverse, se fixent sur CXCR4 et non sur CCR5 sont dénommés X4. Les VIH qui interagissent avec les deux corécepteurs sont, eux, de type R5X4. Ces classifications ne sont pas tout à fait interchangeables [52].

Les souches virales retrouvées au cours de la phase précoce se lient de façon prédominante à CCR5, puis au cours de la progression de l'infection, d'autres isolats émergent et le spectre des corécepteurs employés, s'élargit. Il comprend en particulier CXCR4 [148, 818].

E. VARIABILITE GENETIQUE

Des études de virologie moléculaire ont mis en évidence la grande diversité génétique des VIH. Deux souches ne sont jamais identiques et, chez un même patient, de multiples formes virales coexistent. Celles-ci, quoique ayant un certain degré d'homologie génétique, sont distinctes [100]. Cette variabilité

résulte des erreurs commises par la TI, lors de l'étape de rétrotranscription [43, 100, 252, 653] et elles s'accumulent au fil des cycles de réplication. Ainsi, si au stade de primo-infection, la population virale est génétiquement très homogène, elle se diversifie au cours de l'évolution de la maladie [100]. De plus, suivant leur localisation, les variants ont des propriétés biologiques et des caractéristiques génétiques différentes (exemple du compartiment sanguin et du tissu cérébral) [100, 394, 815].

Les mutations se produisent surtout sur le gène *env*, les gènes *gag* et *pol* étant plus conservés [100]. Le domaine hypervariable V3 de la gp120 est particulièrement touché [43, 100]. Or, cette boucle V3 joue un rôle dans l'entrée du virus dans la cellule et elle induit des réponses immunes [100].

Les VIH-1 se répartissent en trois groupes : M (*main*), O (*outlier*) et N (non-M, non-O) de découverte plus récente [43, 92, 100, 155, 713]. M comprend plusieurs sous-types désignés par une lettre (de A à D, de F à H, J et K) [646]. La plupart d'entre eux cocirculent sur le continent africain [100]. En France, le sous-type B est prédominant [43, 155], mais d'autres sont également présents [155]. En cas de co-infection par des sous-types distincts, des phénomènes de recombinaison génétique peuvent donner naissance à des virus hybrides [43]. Le groupe O, lui, est subdivisé en quatre clades [650].

Concernant les VIH-2, six sous-types ont été identifiés (A à F) [123].

Cette variabilité constitue une pierre d'achoppement à l'élaboration d'un vaccin efficace [43, 100], mais elle a également des conséquences sur la prise en charge. D'une part, elle impose une amélioration des performances des tests de dépistage et des trousse de quantification de l'ARN VIH plasmatique [100, 155]. D'autre part, une diminution de la sensibilité aux antirétroviraux a été observée avec certains sous-types [155].

F. ELEMENTS D'HISTOIRE NATURELLE. PHYSIOPATHOLOGIE

L'histoire naturelle correspond à l'enchaînement des manifestations cliniques et biologiques lors de l'évolution spontanée. Depuis l'introduction des premiers antirétroviraux et l'instauration des prophylaxies des infections opportunistes, l'expression de la maladie a été modifiée [254]. Plus récemment, l'avènement des inhibiteurs de protéase et leur utilisation au sein d'associations de traitements ont changé le cours de l'affection, entraînant une diminution de l'incidence du sida [118, 349, 416, 417, 454, 631], des complications opportunistes [524, 567], ainsi qu'une baisse de la mortalité [118, 349, 518, 524, 567, 631].

Sans intervention thérapeutique, l'évolution est linéaire [659] : la majorité des personnes contaminées développent dans les dix ans qui suivent la séroconversion un déficit immunitaire et des signes cliniques [254, 659].

A la primo-infection dont le tableau clinique s'amende au bout de quelques semaines [339], succède la phase asymptomatique qui dure, suivant les patients, un à dix ans, voire davantage dans le groupe restreint des sujets non progressifs à long terme (5 à 8 %) [254, 346]. Ensuite, apparaissent des atteintes mineures, puis le sida. Cette période s'étend sur quelques mois à quelques années [254, 659].

Des études avec suivi de cohortes ont mis en exergue ces écarts individuels dans la progression de l'infection. Plusieurs déterminants sont susceptibles d'expliquer cette hétérogénéité. Ce sont, notamment :

- l'âge au moment de la séroconversion, un âge avancé ayant un effet péjoratif [254, 563, 586, 659, 778] ;
- la durée de l'incubation précédant la primo-infection [784];
- celle de cette phase aiguë [205, 573, 784];
- le taux de lymphocytes T CD4 [254, 497, 498, 499, 588] ;
- la valeur de la charge virale plasmatique [254, 497, 498, 499, 588], et son profil au cours du temps [345, 461];
- des caractéristiques virales [352, 365, 393, 814];
- des facteurs génétiques propres à l'hôte [100, 177, 254, 368, 395, 492, 659, 723, 813].

De même, la survie, une fois au stade de sida, est influencée par toute une série de paramètres [254, 434, 496, 598]. En l'absence de traitement, la médiane de survie est de neuf mois [659]. Plusieurs équipes ont rapporté une réduction marquée du risque de décès depuis l'introduction des puissantes combinaisons d'antirétroviraux [434, 496, 585, 598]. Toutefois, le bénéfice semble moindre chez les femmes [598].

Durant toutes les phases de l'infection, la production virale est continue [254, 336, 338]. La stimulation antigénique des lymphocytes T CD4 déclenche la synthèse d'interleukine-2 (IL-2) en faisant intervenir la molécule intracellulaire NF-kappa B. Quand ils sont infectés, le VIH initie sa propre réplication en utilisant pour son compte ce facteur NF-kappa B [108]. Il agit de la même façon dans les macrophages infectés. De nombreuses cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires semblent induire ou amplifier la multiplication virale, alors que d'autres, au contraire, ont un effet inhibiteur [108, 109]. Globalement, toute activation lymphocytaire ou macrophagique peut augmenter l'expression de nouveaux virions et conduire à une extension du nombre de cellules infectées [109].

Les interactions entre le VIH et le système immunitaire de l'hôte sont maintenant mieux connues. Lors de la primo-infection, la réplication virale est intense [109, 254], et la virémie plasmatique atteint des titres très élevés [254, 339, 441]. Rapidement, des réactions immunes se mettent en place pour la contrôler. Ce sont l'apparition d'anticorps dirigés contre l'ensemble des protéines du VIH [108, 109], ainsi que les réponses lymphocytaires T CD4 et T CD8 [108, 109, 402, 495]. Il en résulte une baisse de la charge virale qui se déroule sur un mode biphasique [441]. Après cette décroissance, la courbe d'évolution de l'ARN VIH dessine un plateau qui traduit l'équilibre entre la production et la clairance virale [100, 339, 441]. Celui-ci s'établit approximativement deux mois après l'infection. Lindbäck *et al* ont identifié une corrélation entre la valeur observée durant cette période et celle qui est mesurée au moment du pic [441].

Les travaux initiaux ont mis en évidence une réponse T cytotoxique forte au cours de la primo-infection [495]. Son évaluation à l'aide d'une technique plus sensible montre qu'en réalité, elle est plus faible [402]. De fait, le nombre de peptides viraux reconnus au cours de cette phase est restreint, ce qui expliquerait en grande partie que la réplication virale ne soit pas éradiquée [402, 495]. Ultérieurement, le répertoire des épitopes reconnus s'élargit [402]. Toutefois, il semble que le pouvoir lytique des lymphocytes T cytotoxiques ait été, lui aussi, surestimé [495].

Par ailleurs, les lymphocytes T CD8 disposent d'autres armes contre le VIH. Ils produisent de l'interféron-gamma (IFN- γ) et plusieurs chimiokines ayant un effet inhibiteur sur l'infection virale (MIP-1 α ; MIP-1 β , RANTES), ainsi qu'un facteur appelé CAF (*CD8 T-cell antiviral factor*) qui bloque la transcription [495].

Les lymphocytes T CD4 libèrent également des chimiokines et des cytokines ayant une action antivirale. De plus, ils éliminent des cellules infectées [495]. Pendant la période où règne un équilibre relatif entre l'hôte et le virus, ils payent un lourd tribut : chaque jour, environ deux milliards d'entre eux sont produits et détruits [336, 799]. Avec le temps, leur nombre diminue progressivement, puis s'effondre jusqu'au degré de lymphopénie absolue du stade terminal [109].

Plusieurs mécanismes seraient impliqués dans cette déplétion : d'une part, la destruction des lymphocytes T CD4 matures (destruction directe de cellules infectées et induction indirecte de la mort de cellules non infectées), d'autre part un défaut de régénération lié à des effets directs et indirects du virus [491]. S'ajoute à cette situation un déficit fonctionnel ou anergie [109].

Or, toute une série d'études montre que l'atteinte des lymphocytes T auxiliaires a des conséquences délétères sur la réponse T CD8. La détérioration de celle-ci pourrait faciliter la sélection de mutants viraux d'échappement,

rendant encore plus difficile le contrôle de la réplication virale par les défenses immunitaires [495].

A terme, celui-ci est mis en échec, ce qui se traduit par une ascension rapide de la charge virale précédant l'apparition du sida [109].

G. ASPECTS CLINIQUES CHEZ L'ADULTE

L'évolution de l'infection par le VIH peut être scindée en plusieurs étapes.

1. PRIMO-INFECTION

Généralement, un délai de 5 à 15 jours sépare la contamination de l'apparition des premières manifestations cliniques [686]. La proportion de formes symptomatiques de primo-infection n'est pas connue avec précision, les valeurs s'étendant de 10 à 90 % suivant les cohortes [205, 573, 686, 797]. Des différences dans la méthodologie employée et dans la nature des populations observées peuvent expliquer en partie cet écart. En outre, ce syndrome rétroviral aigu n'est pas toujours identifié [686].

Presque une fois sur deux, le tableau clinique a l'allure d'un syndrome pseudo-grippal [385]. La fièvre est le signe le plus constamment retrouvé (dans environ 90 % des cas) [162, 364, 385, 686]. Elle s'associe, de façon variable suivant les études, à des myalgies, des céphalées [162, 364, 385, 686], des arthralgies [162, 364, 385], une asthénie [364, 385, 686], une sensation de malaise [162, 385], des sueurs nocturnes [162, 364, 385, 686], une douleur pharyngée [162, 385], un amaigrissement [385, 686].

D'autres manifestations plus caractéristiques sont possibles. Celles qui sont localisées au niveau du derme et des muqueuses sont très fréquentes. Parmi elles, l'éruption cutanée et la pharyngite sont au premier plan [162, 364, 385, 686]. Peuvent être également notées des ulcérations buccales [162, 364, 385, 686] ou génitales [364, 385, 686], ces dernières étant présentes exclusivement en cas de transmission par voie sexuelle [385]. Pour Kinloch-de Loës *et al*, la triade rash maculopapuleux-ulcérations cutanées et muqueuses oriente vers le diagnostic de primo-infection VIH [385]. Daar *et al* accordent, eux, une valeur prédictive élevée à la combinaison fièvre-myalgies-rash [162].

Des adénopathies superficielles sont perçues, à l'examen, dans 40 à 70 % des cas [162, 364, 385, 686]. Elles siègent préférentiellement dans les aires cervicales, axillaires et inguinales [385].

Les signes digestifs comprennent, le plus souvent, des nausées, une diarrhée, des vomissements [364, 385, 686] ou des douleurs abdominales [385].

Sur le plan neurologique, la méningite aiguë lymphocytaire est l'atteinte dominante dans différentes analyses [69, 364, 686]. Cependant, toute partie du système nerveux peut être affectée : des méningo-encéphalites [339, 364, 385, 530], des polyradiculonévrites, ou encore des mononévrites (surtout des paralysies faciales) sont décrites [69, 339, 530].

La durée de ces symptômes a une valeur médiane de 14 à 21 jours (extrêmes : moins de 7 jours- plus de 10 semaines) [205, 385, 686].

De façon contemporaine, des perturbations biologiques, hématologiques et hépatiques, sont rapportées.

Dans les lignées sanguines, les anomalies enregistrées sont par ordre décroissant : une thrombopénie, une leucopénie [339, 364, 385], une neutropénie [339, 385]. Une lymphopénie est possible [339, 364, 385]. Elle est suivie, dans un second temps, d'une hyperlymphocytose portant essentiellement sur la sous-population CD8, si bien que le déficit en cellules T CD4 n'est pas comblé. C'est durant cette phase qu'un syndrome mononucléosique peut être détecté [339].

Les signes biologiques hépatiques se résument à une augmentation des transaminases, traduisant une cytolyse [339].

Lors de la primo-infection, la réplication du VIH est intense et s'accompagne d'une dissémination dans les organes lymphoïdes et le système nerveux central [254, 364]. Il existe alors un risque élevé de transmission, en particulier sexuelle [254]. Savoir reconnaître la primo-infection est donc un enjeu majeur de santé publique. A cette fin, nous disposons de plusieurs examens. Cependant, durant la période d'incubation, aucun d'entre eux ne peut révéler l'infection par le VIH [339].

La mesure de l'ARN VIH plasmatique est le marqueur le plus précoce : elle est réalisable 10 jours après le contage [100, 339]. Elle a l'avantage d'être plus sensible que la détection de l'antigène p24, mais sa spécificité est moindre (risque de faux positifs) [162, 326]. De plus, elle est coûteuse et ne peut être effectuée que dans certains laboratoires. Dans ces conditions, l'emploi de la mesure de la charge virale plasmatique doit être réservé aux personnes consultant rapidement après l'exposition et ayant une probabilité de contamination élevée [339].

La recherche de l'antigène p24, elle, est possible environ 15 jours après le contage et pendant une durée qui ne dépasse pas deux semaines [100, 339].

Les tests ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) donnent des résultats plus tardifs : ils sont capables de mettre en évidence les anticorps anti-VIH en moyenne 22 à 26 jours après le contage [9, 339].

Plusieurs études ont déterminé les conséquences des événements de la primo-infection. Il s'avère que les formes symptomatiques [205, 440], l'existence de manifestations neurologiques [69], une durée du tableau clinique supérieure à deux semaines [205, 573, 784] sont associées à un pronostic péjoratif. En d'autres termes, la chute du taux de lymphocytes T CD4, le sida et la mort surviennent plus tôt [69, 205, 440, 573, 784].

Récemment, Wallace *et al* ont montré qu'une séroconversion symptomatique prédispose à une détérioration neurocognitive plus rapide [797].

Du point de vue biologique, une virémie plasmatique élevée lors de la phase de plateau a également une signification pronostique défavorable [339, 422, 497]. De plus, Hubert *et al* ont établi que sa valeur entre le sixième et le vingt-quatrième mois après la contamination, ainsi que son évolution ultérieure (vitesse de ré-ascension) influencent la progression de l'infection vers le sida [345].

Ces résultats ont inspiré toute une série d'essais évaluant divers modes d'intervention thérapeutique précoce [180, 339].

Actuellement, en France, l'instauration d'une chimiothérapie antirétrovirale est vivement recommandée dans les circonstances suivantes :

- le tableau clinique est marqué ;
- une atteinte neurologique centrale ou une infection opportuniste (qu'elle soit mineure ou majeure) est présente.

Dans les autres cas de primo-infection symptomatique, la mise en route d'un traitement est habituellement décidée, quand l'observance et la tolérance sont estimées bonnes.

La prescription d'une combinaison de trois antirétroviraux est la règle, l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques (IN) et d'un inhibiteur de protéase (IP) étant retenue en première intention.

Dans les autres situations (séroconversion asymptomatique ou primo-infection pauci-symptomatique), si l'abstention thérapeutique est choisie, une surveillance clinico-biologique régulière et fréquente sera effectuée [180].

2. PHASE INTERMEDIAIRE

La primo-infection, inconstamment repérée que nous venons de décrire, est suivie d'une période qui se compose de plusieurs étapes. Nous les citons par ordre chronologique.

a. Phase asymptomatique

Elle est caractérisée par une latence clinique [254] et sa durée, variable, peut dépasser dix ans [254, 346].

Une lymphadénopathie généralisée persistante est notée chez 20 à 50 % des patients [22].

b. Atteintes mineures

Ces manifestations traduisent une altération des défenses immunitaires. Elles sont répertoriées dans la classification établie par les CDC [252, 254].

3. PHASE DE SIDA

Cette phase est la conséquence du déficit profond de l'immunité.

Elle est définie par la survenue de l'une des pathologies figurant sur la liste des affections inaugurales du sida [252, 254]. Celles-ci seront mentionnées ultérieurement.

II - MODES DE TRANSMISSION

Les homosexuels masculins sont les premières victimes identifiées de la nouvelle affection découverte en 1981. Ensuite, des cas sont décrits chez des usagers de drogues par voie intraveineuse, ce qui amène les épidémiologistes à suspecter la responsabilité du sang dans la transmission. Leur hypothèse ne tarde pas à être confirmée, d'abord chez les hémophiles. Parallèlement, l'atteinte de nouveau-nés est observée. La contamination lors de rapports hétérosexuels, elle, n'est admise qu'au cours de l'année 1983 [311].

Au total, l'épidémie est alimentée par les trois voies suivantes :

- sexuelle ;
- sanguine ;
- de la mère à l'enfant.

A. TRANSMISSION PAR VOIE SEXUELLE

A l'échelle mondiale, les rapports sexuels non protégés représentent le moteur de la propagation du VIH [562]. La transmission s'effectue par contact

de sécrétions sexuelles ou de sang renfermant du virus avec une muqueuse (génitale, anale ou buccale) [413].

Le risque dépend de plusieurs facteurs :

- la nature de la pratique sexuelle engagée ;
- le degré d'infectiosité du partenaire infecté ;
- le degré de susceptibilité de la personne exposée ;
- le sexe.

De façon générale, les rapports anogénitaux sont associés à une probabilité de contamination supérieure aux autres pratiques. En outre, au cours de ce type d'acte, le sujet récepteur (homme ou femme) est plus exposé [185]. Chez les homosexuels et bisexuels masculins, un rapport anal insertif n'est pas plus dangereux qu'une relation buccogénitale réceptive [413].

L'infectiosité du partenaire séropositif pour le VIH est accrue lors de la primo-infection et au cours du stade de sida. Elle l'est également en cas d'infection génitale (urétrite, gonorrhée, infection à cytomégalovirus), ainsi qu'en présence de sang au cours du rapport sexuel (que celui-ci provienne des règles ou d'un saignement traumatique) [413].

Chez la personne exposée, la susceptibilité augmente en cas d'ulcères ou d'infection dans la sphère génitale. De plus, chez la femme, l'ectopie du col de l'utérus multiplie le risque de contamination [413].

En fait, globalement, celui-ci est supérieur dans le sexe féminin. Selon les études, il est de deux à huit fois plus important [413, 566].

B. TRANSMISSION PAR VOIE SANGUINE

Ce mode de transmission touche une population très diversifiée allant des usagers de drogues par voie intraveineuse (UDVI), aux sujets ayant reçu des produits sanguins et au personnel de santé.

1. L'USAGE DE DROGUES PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Chez les consommateurs de drogues par voie intraveineuse, la probabilité de transmission la plus grande est liée au partage du matériel d'injection ou de la préparation car il peut entraîner une inoculation de sang infecté. Des facteurs inhérents à la pratique ou socio-économiques modulent le risque de contamination [413]. Celui-ci est nettement majoré lors de l'usage de cocaïne injectée [424, 596]. N'oublions pas non plus celui qui est associé aux rapports sexuels non protégés.

Dans plusieurs régions du monde, l'épidémie progresse de façon fulgurante chez les UDVI [118, 561].

Parallèlement aux conduites addictives, l'utilisation de matériel de soins souillé a provoqué la transmission du virus à des patients en Afrique et en Europe de l'Est [22].

2. LA TRANSFUSION DE SANG TOTAL OU DE DERIVES SANGUINS

L'administration de produits sanguins contaminés est responsable de la diffusion de la maladie chez les hémophiles et les transfusés, avant l'instauration du dépistage obligatoire des anticorps anti-VIH sur tout don de sang.

En dépit de cette mesure appliquée en France depuis août 1985, il persiste un risque minime lié aux résultats faussement négatifs durant la phase de séroconversion. Ce risque résiduel est estimé à 1 pour 1,35 million de dons pour la période 1996-1998. Il décroît régulièrement grâce à la sélection des donneurs et à l'amélioration de la sensibilité des tests qui permet de diminuer la fenêtre sérologique.

Par ailleurs, depuis fin 1985, l'application des procédés d'inactivation virale pour la préparation des facteurs de coagulation destinés aux hémophiles a renforcé leur sécurité [413].

Cependant, dans de nombreux pays en développement, ces dispositions n'ont pas un caractère systématique, faute de moyens suffisants [403].

Notons qu'en France, la recherche d'anticorps anti-VIH est également effectuée sur les dons d'organes et de sperme [22].

3. LES ACCIDENTS PROFESSIONNELS

Au sein du personnel soignant, les blessures ou piqûres avec du matériel contaminé représentent les circonstances les plus fréquentes de transmission du VIH.

A une exposition percutanée à du sang infecté est associé le plus grand risque de séroconversion. Celui-ci est estimé à 0,32 %. En cas de projection sur les muqueuses, il chuterait à 0,03 % et après un contact avec la peau il serait encore plus faible. En fait, le risque dépend de deux facteurs : d'une part, la

profondeur de la lésion provoquée, d'autre part, le stade de l'infection chez le patient source [413].

En France, depuis le début de l'épidémie, 13 séroconversions documentées d'origine professionnelle ont été recensées au 30 juin 2001. Presque toutes les victimes (12/13) sont des infirmières [453]. Les cas de transmission dans le sens personnel de santé - sujet soigné sont, eux, beaucoup plus rares [413].

C. TRANSMISSION DE LA MERE A L'ENFANT

Selon les estimations, en 1999, à travers le monde, plus de 600 000 enfants nés de mères séropositives pour le VIH ont contracté eux-mêmes l'infection [547]. Au cours de la grossesse, la transmission maternofoetale se produit essentiellement durant les semaines qui précèdent l'accouchement et au moment de celui-ci. Ultérieurement, le nourrisson peut être exposé au virus lors de l'allaitement au sein [180, 181, 183, 413]. Ce mode d'alimentation est responsable d'une proportion significative de contaminations (entre un tiers et la moitié) [547].

En l'absence de mesure de prévention, les taux d'infection par le VIH-1 sont de 15 à 25 % en Europe et aux États-Unis et de 25 à 40 % en Afrique [270]. Ils sont nettement plus faibles avec le VIH-2 (3 à 4 %) [180].

Des facteurs viraux, maternels, génétiques propres à l'enfant ou liés au déroulement de la grossesse interviennent dans la transmission mère- enfant (TME) [183]. En particulier, il est admis qu'elle est majorée si la mère a atteint le stade clinique de sida ou si elle présente un déficit immunitaire prononcé (taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 /mm³) ou encore une charge virale élevée [180, 183, 413]. Pour autant, il n'existe pas de valeur seuil de l'ARN VIH plasmatique en dessous de laquelle tout risque est supprimé [181, 413].

Néanmoins, ce constat ne doit pas occulter les progrès accomplis dans la diminution de celui-ci. Après la démonstration de son efficacité par l'équipe de Connor [147], l'administration de zidovudine a été formellement indiquée. En France, cette pratique a permis d'abaisser la fréquence des infections chez les nouveau-nés à 5% au cours de la période 1994-1995 [484]. Ensuite, l'évolution des schémas thérapeutiques s'est accompagnée d'une modification des recommandations chez la femme enceinte. Dans les faits, cela s'est traduit en Europe par une augmentation du pourcentage de trithérapies parmi l'ensemble des traitements antirétroviraux instaurés au cours de la grossesse (moins de 1 % en 1997 contre 44% en 1999) [231].

Une autre intervention tient une place importante dans l'amélioration des résultats : la césarienne programmée [183, 757].

Une étude prospective européenne vient de montrer que la zidovudine prescrite selon le protocole complet et l'accouchement par césarienne ont entraîné respectivement une réduction de 66 % et de 60 % du taux de TME. Au total, celui - ci est passé de 15,5 % en 1994 à 2,6 % après 1998 [231].

Actuellement, dans notre pays, il est de l'ordre de 1 à 2%, grâce à la mise en œuvre de mesures de prévention adaptées à chaque cas [180].

III - DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

A. EPIDEMIOLOGIE MONDIALE

En décembre 2002, le Programme commun des Nations unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estiment que 42 millions de personnes vivent avec une infection par le VIH. Parmi elles, figurent 3,2 millions d'enfants de moins de 15 ans. Chez les adultes, pour la première fois, les deux sexes sont touchés de façon égale [561].

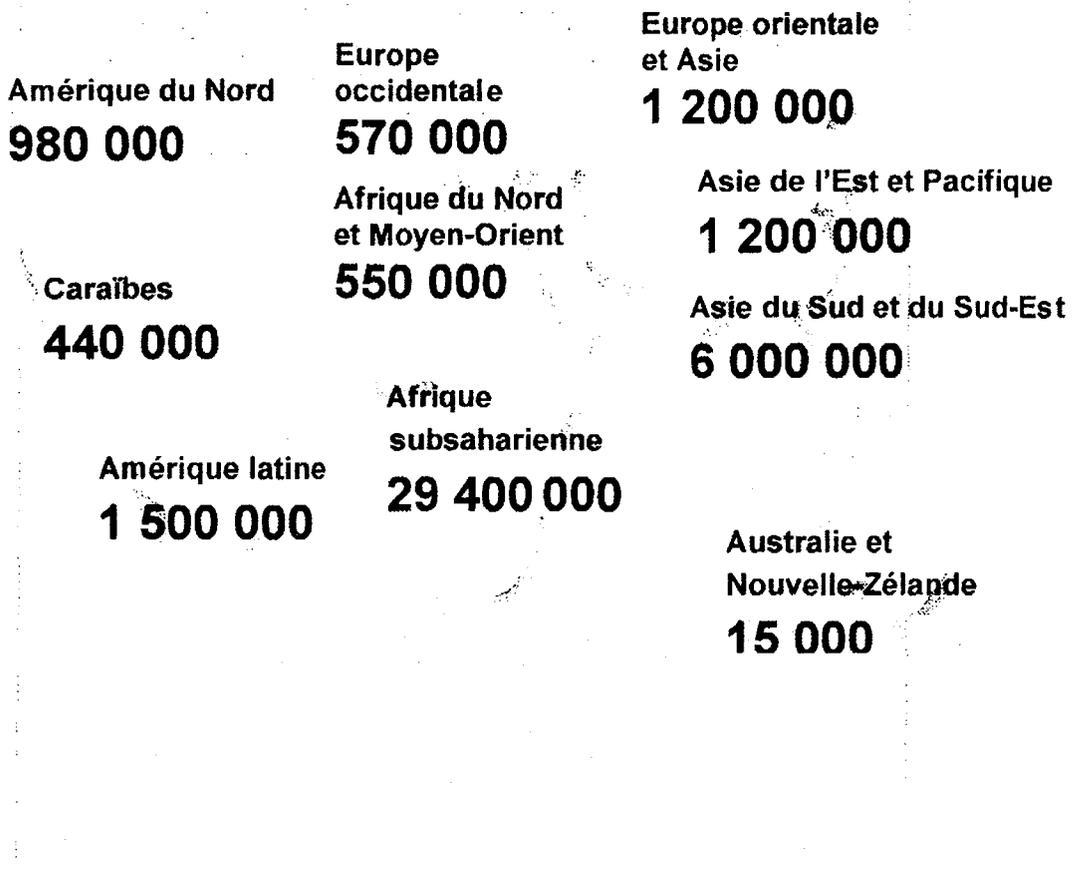
Le nombre de contaminations survenues au cours de l'année 2002 atteint 5 millions [561].

Durant cette même période, le sida a causé 3,1 millions de morts, ce qui porte le total cumulé à 27,9 millions depuis le signalement des premiers cas en 1981 [calculs établis d'après 559, 560, 561].

Ainsi, le sida est désormais « la maladie la plus dévastatrice que l'humanité ait jamais connue ». Il se classe au quatrième rang des causes de décès [560].

L'épidémie présente des visages divers dans les différentes régions du monde (Figure 1.III.1).

Figure 1.III.1 : Nombre de personnes vivant avec une infection par le VIH ou un sida dans les différentes régions du monde. Estimations de décembre 2002 [561].



L'Afrique au sud du Sahara est véritablement sinistrée, avec ses 29,4 millions d'habitants qui ont contracté le VIH. La plupart d'entre eux n'ont pas accès aux traitements antirétroviraux, les efforts fournis pour améliorer leur disponibilité étant insuffisants. Faute de mesures appropriées, les décès dus au sida (2,4 millions en 2002) vont encore augmenter tout au long de la décennie.

En fait, si l'Afrique subsaharienne détient la prévalence la plus élevée chez les adultes (8,8 %), ce chiffre masque des disparités. En Afrique australe, l'épidémie ne cesse de gagner du terrain et dans quatre nations (Botswana, Lesotho, Swaziland, Zimbabwe), la barre des 30 % est dépassée.

Dans ce tableau sombre, les résultats des campagnes de prévention menées en Afrique du Sud et à Addis-Abeba, en Ethiopie, apportent une lueur d'espoir. Elles se sont traduites par une baisse du taux d'infection chez les

jeunes femmes enceintes. De même, les interventions entreprises en Ouganda se montrent efficaces et permettent de ralentir le rythme des contaminations.

En Afrique occidentale et centrale, si certains pays conservent des taux de prévalence relativement faibles, d'autres voient l'épidémie progresser, comme le Cameroun par exemple. Il fait partie des huit Etats qui enregistrent des valeurs supérieures à 5 %.

En Asie et dans le Pacifique, d'après les estimations, près d'un million de personnes sont venues gonfler l'effectif des porteurs du VIH en 2002, ce qui porte le total à 7,2 millions. Le fait que par rapport à ceux du Cambodge, du Myanmar et de la Thaïlande, les autres niveaux nationaux d'infection soient plus faibles, cache en réalité une lourde menace. En effet, de graves épidémies localisées se développent au sein de plusieurs des pays les plus peuplés (Chine, Inde, Indonésie). Numériquement, l'Inde est d'ores et déjà la plus touchée au monde, après l'Afrique du Sud. En Chine, le VIH avance sans relâche et des facteurs tels que les disparités socio-économiques et la forte mobilité d'une partie des Chinois pourraient encore accentuer ce phénomène. Cette situation appelle une réponse de grande envergure avec des programmes de prévention destinés à l'ensemble des communautés.

Globalement, dans cette région, certains groupes sont particulièrement exposés : les UDVI, les professionnels du sexe et les homosexuels masculins.

L'expérience du Cambodge montre que des actions de prévention bien conduites peuvent freiner la propagation du virus. Cependant, les stratégies ciblées, bien qu'efficaces, sont insuffisantes pour stopper ce fléau. La riposte doit absolument s'intensifier avec des interventions s'adressant à la population générale.

L'Europe orientale et l'Asie centrale subissent une épidémie dont la croissance explosive n'est égalée nulle part ailleurs. Selon des estimations de décembre 2002, elles abritent 1,2 million de sujets contaminés, les jeunes étant les principales victimes.

Durant ces dernières années, dans la Fédération de Russie, le nombre de nouveaux diagnostics de VIH déclarés est monté en flèche, la consommation de drogues injectées étant responsable d'une vaste majorité d'entre eux. Cependant, les données officielles sont probablement très en deçà de la réalité.

D'autres Etats, dans le Caucase et en Asie centrale (Azerbaïdjan, Géorgie, Kazakhstan, Kirghizistan, Ouzbékistan, Tadjikistan), connaissent une hausse des notifications, celle-ci étant très marquée en Ouzbékistan et au Kazakhstan.

L'Estonie est confrontée à une véritable flambée de l'épidémie et détient le taux d'incidence le plus élevé de cette partie du monde. En Lettonie, l'évolution suit une tendance analogue.

Les difficultés socio-économiques et l'augmentation de l'usage de drogues se conjuguent pour former un milieu fertile pour la diffusion du virus. Dans l'ensemble, si la plupart des nouvelles infections se produisent chez les UDVI, la transmission par rapports hétérosexuels tient à présent une place importante au Bélarus et en Ukraine. Cette dernière a une prévalence estimée à 1 %, ce qui la place au premier rang dans la région.

Les bilans en provenance d'Europe centrale sont nettement meilleurs.

L'ONUSIDA évalue à 1,9 million le nombre total d'habitants qui ont contracté le VIH en Amérique latine et aux Caraïbes. Proportionnellement à leur population, ces dernières sont après l'Afrique subsaharienne, la zone du globe où le virus fait le plus de ravages, Haïti et les Bahamas étant particulièrement touchés.

Depuis dix ans, une baisse considérable du sex-ratio est observée. Celle-ci paraît due à des comportements bisexuels non révélés jusqu'alors et souligne la nécessité d'adapter les programmes de prévention initialement axés sur les relations sexuelles entre hommes.

Parallèlement, la consommation de drogues après partage du matériel d'injection représente un mode de contamination important dans plusieurs pays. Face à cette situation, le Brésil a appliqué des mesures associant prévention et éducation, dont l'impact est positif. De plus, dans le sillage de l'Argentine, plusieurs autres Etats d'Amérique du Sud instaurent une politique de réduction des risques.

D'autre part, les gouvernements se mobilisent pour améliorer l'accès des malades aux antirétroviraux.

Dans les pays à revenu élevé, environ 1,6 million de personnes sont porteuses du VIH. L'utilisation à grande échelle des thérapies antirétrovirales puissantes a eu pour effet une diminution de la mortalité. Le vent d'optimisme soulevé par ce résultat s'est accompagné d'un relâchement de la prévention et cela s'est soldé par près de 76 000 infections supplémentaires en 2002.

En Europe occidentale, une part croissante des nouveaux diagnostics est attribuée aux rapports hétérosexuels non protégés, notamment au Royaume-Uni et en Irlande. Ce phénomène est plus marqué chez les sujets originaires de régions à forte prévalence ou qui y ont séjourné. En Espagne et au Portugal, le partage de seringues reste la principale voie de transmission du virus.

Les données actuelles indiquent, d'une part, que celui-ci accroît son implantation dans les communautés défavorisées, en particulier chez les femmes, d'autre part, que les hommes ayant des relations homosexuelles mettent moins souvent un préservatif. Ce constat met en lumière la nécessité de renforcer les actions de prévention, y compris et surtout chez les jeunes qui semblent délaissé les pratiques sexuelles à moindre risque.

Au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, les taux d'infection sont apparemment en augmentation et l'insuffisance des systèmes de surveillance ne permet pas d'établir de bilan précis.

Dans environ la moitié des pays de cette région, le VIH s'étend chez les consommateurs de drogues injectées. Les rapports sexuels entre hommes et les relations sexuelles rétribuées sont d'autres comportements à risque recensés.

Si certains Etats mettent en place des programmes de prévention structurés, dans d'autres, le conservatisme social et culturel est un écueil sur lequel achoppe la lutte contre le virus, ce dernier ayant alors toute latitude pour se propager [561].

B. EPIDEMIOLOGIE DANS LA REGION EUROPE DE L'OMS

Le Centre européen pour la surveillance épidémiologique du sida recense les cas de sida et d'infection par le VIH nouvellement diagnostiqués dans la région Europe de l'OMS.

Le système de déclaration des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH apporte une information plus précise sur l'étendue de l'épidémie, mais il n'est pas encore opérationnel dans tous les pays. Soulignons que les données recueillies ne constituent pas une mesure de l'incidence de l'infection par le VIH. Celles-ci dépendent à la fois des politiques de dépistage et des modalités de déclaration [118].

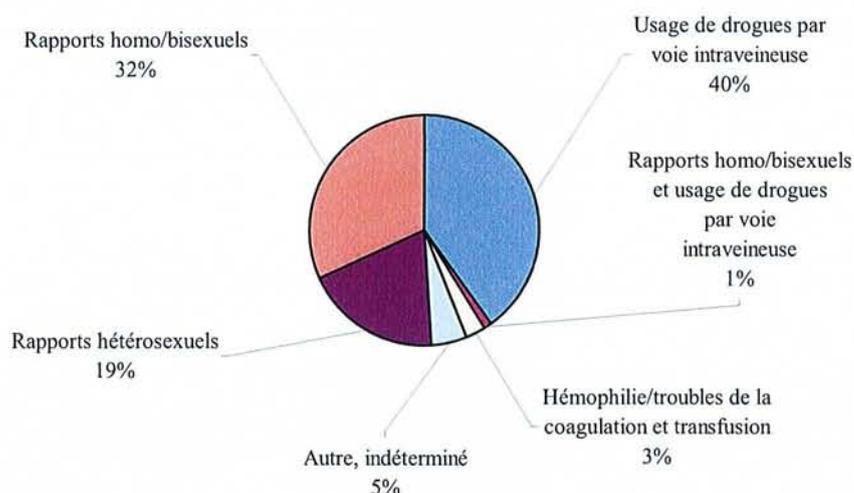
Au 30 juin 2002, un total cumulé de 261 440 cas de sida a été enregistré dans les 49 pays ayant transmis leurs déclarations. Leur nombre va de 1 (au Kirghizistan et au Tadjikistan) à plus de 50 000 en Espagne, en France et en Italie. En 2001, les taux d'incidence par million d'habitants les plus élevés sont observés au Portugal et en Espagne (respectivement 102,5 et 59,5). La France occupe, elle, le cinquième rang avec une valeur de 26,9 [118].

L'étude de la répartition du total cumulé de cas de sida chez les adultes et chez les adolescents révèle que les hommes et les femmes sont touchés de façon inégale, le sex-ratio global étant de 4,4. Cependant, avec le temps, cette différence s'amenuise : parmi les cas diagnostiqués au cours de l'année 2001, le sex-ratio est de 3,2 [calculs établis d'après 118].

Globalement, dans les deux sexes, la part de chacune des voies majeures de contamination varie. Chez l'homme, sont principalement incriminées les relations homo/bisexuelles (40 %) et l'usage de drogues par voie intraveineuse (38 %). Moins de 2 % des sidéens masculins cumulent les deux pratiques. Chez la femme, la consommation de drogues par voie intraveineuse est responsable de 46 % des cas de sida, les rapports hétérosexuels non protégés venant juste après avec 44 %. Dans le sexe opposé, ils ne comptent que pour 13 % [calculs établis d'après 118].

La figure 1.III.2 indique la répartition du total cumulé de cas de sida par mode de contamination chez les adultes et les adolescents, au 30 juin 2002.

Figure 1.III.2 : Répartition du total cumulé de cas de sida par mode de contamination, chez les adultes et les adolescents, dans la région Europe de l’OMS, au 30 juin 2002 [calculs établis d’après 118].



En fait, cette description d’ensemble ne laisse pas transparaître la diversité des profils épidémiologiques. Ainsi, afin de mieux les refléter, les 51 pays de la région Europe de l’OMS ont été répartis en trois zones géographiques : l’Ouest (composé de l’Union européenne à laquelle s’ajoutent Andorre, Islande, Israël, Malte, Monaco, Norvège, Saint-Marin et Suisse), l’Est (correspondant aux 15 Etats indépendants de l’ex-Union soviétique) et le Centre constitué par les 13 autres pays [118].

Dans l’Ouest, l’incidence du sida est de 22,8 cas par million d’habitants en 2001, soit une valeur plus de huit fois supérieure à celle relevée dans le Centre [calculs établis d’après 118]. Son évolution est caractérisée par une diminution depuis l’avènement et la diffusion très large des puissantes associations d’antirétroviraux. Cependant, son rythme de décroissance ralentit depuis 1998 et le bilan du premier semestre 2002 laisse augurer une stabilisation [118]. Dans cette partie de l’Europe, le Portugal fait exception avec un taux qui a augmenté de 29 % entre 1995 et 2001 [calculs établis d’après 118].

Dans l'ensemble, la baisse a essentiellement profité aux homo/bisexuels masculins (HBM) et aux UDVI, la contamination par voie hétérosexuelle se maintenant au même niveau depuis plusieurs années. La conjugaison de ces deux tendances aboutit à un constat inédit : le nombre de cas de sida dus à des rapports hétérosexuels non protégés dépasse en 2001 celui qui résulte de la consommation de drogues par voie intraveineuse [118].

Par ailleurs, le fait d'être originaire d'un pays, où l'épidémie est généralisée, est retrouvé avec une fréquence croissante, entre 1997 et 2001, à la fois chez les personnes infectées lors de rapports hétérosexuels (24 % versus 32 %) et chez les mères ayant transmis le VIH à leur enfant [117, 118].

Concernant le nombre annuel de décès chez les sidéens, son déclin se poursuit, mais est nettement atténué depuis 1998 [117, 118].

En 2001, le taux global des infections nouvellement diagnostiquées est de 54,9 par million d'habitants. Au sein des pays qui ont fourni des données pendant la période 1997-2001, ce taux est en hausse de 14 %. Toutefois, dans certains territoires, une diminution est observée, mais elle est partiellement imputable aux modifications qui ont été effectuées dans les systèmes de déclaration. Ces derniers font encore parfois défaut, comme en France par exemple [118].

Si, entre 1997 et 2001, le nombre de nouveaux cas de séropositivité a fléchi chez les HBM (-14 %) et chez les UDVI (-15 %), il a progressé de 64 % chez les hétérosexuels, en majorité sous l'effet de la propagation du VIH chez les sujets originaires d'un pays, où l'épidémie est généralisée. Une telle situation est notée à plusieurs reprises, notamment au Royaume-Uni et en Norvège. Ces phénomènes semblent continuer à s'exercer durant les six premiers mois de 2002 [118].

Dans le Centre, quelle que soit l'année, l'incidence du sida se maintient en dessous de 6 cas par million d'habitants et le taux de nouveaux diagnostics de VIH est le plus bas d'Europe depuis 1996 (entre 6,9 et 10 cas par million d'habitants) [118].

Cependant, dans cette zone, les enfants de moins de 13 ans paient un lourd tribut à l'épidémie [118]. Ils représentent respectivement presque un quart des nouvelles infections et plus de la moitié des cas de sida notifiés entre 1998 et juin 2002 [calculs établis d'après 118]. Ces jeunes victimes sont principalement roumaines [118].

Deux pays, la Roumanie et la Pologne, abritent 70 % du total des nouveaux cas de séropositivité déclarés [calculs établis d'après 118], le sous-groupe des UDVI se concentrant dans ce dernier [118].

Dans l'Est, le VIH se répand comme une traînée de poudre. En 2001, le nombre de nouvelles infections identifiées est proche de 100 000, soit un taux

global de 348,8 par million d'habitants. L'Estonie, où l'augmentation est exponentielle (de 8,5 cas par million d'habitants en 1999 à 1 070,7 en 2001) détient la valeur la plus élevée. Après elle, la Fédération de Russie, la Lettonie et l'Ukraine dépassent également le seuil de 100 cas par million d'habitants [118].

Autre élément péjoratif : le virus gagne du terrain dans plusieurs pays qui étaient relativement épargnés jusqu'à ces dernières années (Azerbaïdjan, Géorgie, Kazakhstan, Kirghizistan, Ouzbékistan). En outre, les hommes et les jeunes de moins de 30 ans sont principalement touchés et les données de 2002 laissent penser qu'une épidémie a démarré en Lituanie [118]. A elles deux, la Fédération de Russie et l'Ukraine réunissent 95 % des nouveaux diagnostics réalisés en 2001 [calculs établis d'après 118].

L'injection de drogues est le moteur de la transmission dans cette partie de l'Europe. En 2001, elle est responsable de 89 % des infections pour lesquelles le mode de contamination est connu. Parallèlement, le nombre de cas de séropositivité dus à des rapports hétérosexuels s'accroît (+ 53 % entre 2000 et 2001), alors qu'il reste faible chez les HBM [118].

Dans l'ensemble, l'incidence du sida se maintient à un niveau très modéré, sauf en Ukraine et en Lettonie, où elle atteint respectivement 17,2 et 16,9 cas par million d'habitants en 2001. Plus de trois fois sur quatre, la tuberculose pulmonaire constitue le mode d'entrée dans le sida [118].

C. EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE

En France, depuis le début des années quatre-vingts jusqu'au 31 décembre 2001, 55 382 cas de sida ont été déclarés (donnée redressée), dont plus de 800 chez des enfants de moins de 15 ans.

Au cours de cette même période, le sida a tué entre 37 100 et 40 400 individus.

Au 31 décembre 2001, l'Institut de veille sanitaire estime que le nombre de personnes vivantes atteintes de sida est compris entre 23 700 et 26 100. Celui-ci progresse régulièrement. Entre 1999 et 2001, il a connu une hausse annuelle de 5%. La stabilité de la mortalité (environ 600 décès par an), après une période de décroissance, participe à cette tendance.

Parallèlement, le nombre de nouveaux cas de sida s'établit à environ 1 600 en 2001. Depuis 1999, sa diminution est de l'ordre de 5% par an [349].

La classe d'âge des 30-39 ans continue à payer le plus lourd tribut au sida, dans les deux sexes. Elle regroupe respectivement 43% et 47% des cas masculins et féminins diagnostiqués durant le premier semestre 2001 [350].

Au cours du temps, l'âge moyen au moment du diagnostic de sida augmente, tout en restant plus élevé chez les hommes. Cette évolution est très

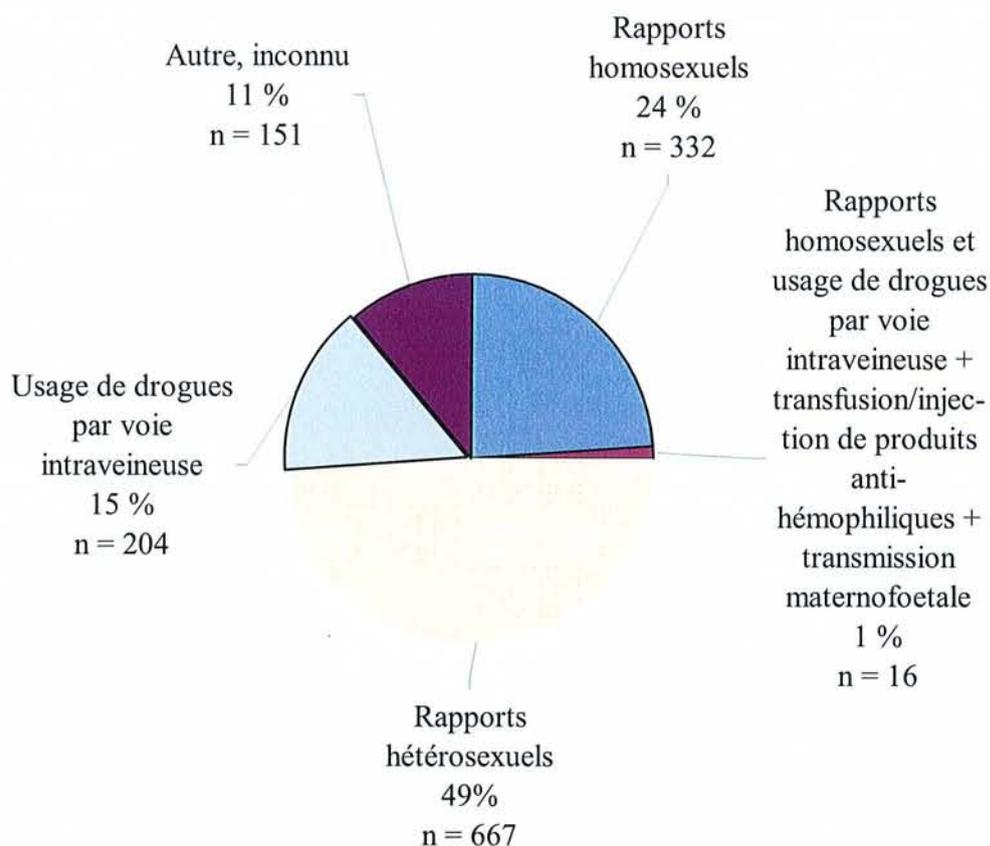
nette chez les UDVI (+ 8 ans de 1990 à 2001), alors qu'elle est moins prononcée dans les autres groupes [349].

Depuis le début des années quatre-vingt-dix où il était alors de 5,1, le sex-ratio a fléchi. A partir de 2000, il se maintient sous le seuil de 3 et est de 2,8 en 2001 [calculs établis d'après 349].

La distribution par groupe de transmission révèle que la contamination hétérosexuelle arrive en tête depuis 1997, la part qu'elle représente ne cessant de s'accroître. Ainsi, en 2001, elle est de 49%, alors que les rapports homosexuels et l'usage de drogues par voie intraveineuse ne comptent plus respectivement que pour 24% et 15% (Figure 1.III.3).

Parmi les cas de sida diagnostiqués chez les hétérosexuels au cours de cette période, le mode de contamination du partenaire, quand il est connu, est 7 fois sur 10 également hétérosexuel et cette proportion va crescendo au fil du temps [349].

Figure 1.III.3: Répartition des cas de sida diagnostiqués en France, en 2001, par mode de contamination [d'après les données de 349].



En 2001, un sujet sur deux a découvert sa séropositivité lors d'une affection inaugurale du sida. En fait, le pourcentage de personnes n'ayant pas effectué de test de dépistage préalablement au diagnostic varie suivant le mode de transmission. Si la contamination est attribuée à des rapports hétérosexuels, il est de 61% contre 44% si elle est imputée à des relations homosexuelles. Chez les UDVI, il est de 17%. En outre, chez les hétérosexuels, l'absence de dépistage est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

Parmi les malades qui étaient informés de leur séropositivité au moment du diagnostic de sida, la moitié d'entre eux (51%) n'avait pas reçu d'antirétroviraux avant l'entrée dans ce stade. De plus, il existe une inégalité d'accès aux traitements : - d'une part, entre les différents groupes, à nouveau au détriment des hétérosexuels ;

- d'autre part, en fonction du sexe, les hommes étant défavorisés par rapport aux femmes, chez les hétérosexuels.

Par ailleurs, la population originaire d'Afrique subsaharienne se distingue par la progression constante du sida qu'elle subit depuis 1995. La part des sujets ayant une nationalité d'un pays de cette zone a presque doublé entre 1998 et 2001 pour atteindre 19 %. Cette tendance est due à une augmentation soutenue chez les femmes et plus modérée chez les hommes.

Notons que la hausse amorcée en 1999 chez les personnes de nationalité haïtienne se poursuit. En 2001, elles représentent 4% des cas.

Au cours de l'année 2001, pour l'ensemble des cas adultes, la pneumocystose pulmonaire reste le mode d'entrée en sida le plus fréquent (24%), devant la tuberculose toutes localisations confondues (20%), la candidose oesophagienne (19%) et la toxoplasmose cérébrale (12%). Les autres affections sont plus rares (moins de 10%).

Cependant, l'existence ou non d'une thérapie antirétrovirale avant le sida influence la distribution des pathologies inaugurales de la maladie. Chez les sujets découvrant leur séropositivité à ce stade, la pneumocystose pulmonaire et la tuberculose toutes localisations confondues sont diagnostiquées plus souvent que chez les personnes ayant reçu un traitement : respectivement 30% versus 14% et 23% versus 13%.

La répartition géographique est très hétérogène. Les régions d'Antilles-Guyane et d'Ile- de- France enregistrent les taux de cas de sida cumulés les plus élevés (plus de 2,2 cas pour mille habitants), suivies par celle de Provence-Alpes- Côte d'Azur (plus de 1,5 cas pour mille habitants).

A l'autre extrémité, se situent le Nord et l'Est de la France (Nord-Pas-de-Calais, Lorraine, Franche-Comté), où sont relevés entre 0,2 et 0,3 cas de sida pour mille habitants.

Au cours de la période du 1^{er} avril 2001 au 31 mars 2002, la région d'Antilles- Guyane détient encore l'incidence la plus forte (0,16 cas pour mille habitants), loin devant l'Ile-de-France. A l'opposé, la Lorraine a la plus faible. En outre, pour les cas diagnostiqués en 2001, le mode de contamination prédominant varie largement suivant le lieu de résidence [349].

Le diagnostic de séropositivité pour le VIH renseigne plus précocement sur la dynamique de l'épidémie que le diagnostic de sida avéré. La déclaration obligatoire de l'infection par le VIH était inscrite dans un décret de mai 1999. Cette disposition a été annulée par le Conseil d'Etat. Le décret 2001- 437 du 16 mai 2001 fixe désormais les modalités de notification à l'autorité sanitaire et un nouveau système se met en place. Les premiers résultats sont attendus fin 2003 [180]. A cet égard, la France accuse un très net retard par rapport à la plupart des pays de l'Union européenne [118].

Afin de pallier cette carence d'informations, des estimations ont été réalisées par l'Agence nationale de recherches sur le sida. Pour l'année 1997,

elles donnent une prévalence allant de 70 000 à 127 000 cas et une incidence comprise entre 300 et 2 400 cas [180].

La base de données nationales DMI2 (dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine, deuxième version) fournit des indications sur les personnes infectées par le VIH, suivies dans les établissements de santé. Le nombre de celles qui ont bénéficié d'une prise en charge hospitalière, au cours de 1999, a été estimé : il oscille entre 54 000 et 70 000.

A la fin du premier semestre 2001, environ 87% des patients recevaient un traitement. La répartition est la suivante : 8% étaient placés sous bithérapie, 70% sous trithérapie ; 18% sous quadrithérapie et 2,5% prenaient 5 antirétroviraux ou plus [180].

IV - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE. SUIVI IMMUNOVIROLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

En matière de diagnostic, les méthodes employées évoluent sans cesse vers une reconnaissance plus précoce du VIH. Mais le plus grand bouleversement est venu de la possibilité de mesurer la réplication virale, de façon courante, lors de toute surveillance d'un patient infecté.

A. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

1. OUTILS DE DIAGNOSTIC

Le plus souvent, le diagnostic de l'infection par le VIH est indirect ou sérologique : il repose sur la détection d'anticorps. Cependant, dans certaines situations particulières, le recours à des techniques directes, plus complexes, est nécessaire pour mettre en évidence le virus [9, 100].

a. Diagnostic sérologique ou indirect

Le diagnostic sérologique repose sur des tests de dépistage et de confirmation [100].

1) Tests de dépistage

La mise en évidence des anticorps anti-VIH se déroule en deux étapes : la formation de liaisons entre les anticorps du sujet et les antigènes viraux, puis la

visualisation de ces complexes [9]. Elle s'effectue dans le sérum. Des procédés employant d'autres liquides biologiques comme la salive ou l'urine sont en cours de développement. Les premiers tests sur transsudat mucosal oral sont diffusés aux Etats-Unis. Selon plusieurs études comparatives, ils sont aussi fiables que ceux sur sérum. Les tests sur urine, eux, ne sont pas encore suffisamment performants [26].

La méthode immuno-enzymatique ELISA est la référence [9, 352]. Les antigènes sont adsorbés sur un support solide. Si le prélèvement étudié contient l'anticorps correspondant, la fixation se produit. Ensuite, un ligand (une immunoglobuline anti-immunoglobuline G ou un antigène recombinant) associé à une enzyme est ajouté et s'attache au complexe préalablement formé. L'ensemble est révélé par une réaction colorée, provoquée par la transformation du substrat de l'enzyme [26, 352].

Aux trousse de première génération ont succédé des tests de deuxième génération dont la spécificité est améliorée, mais qui sont moins performants dans la reconnaissance des variants du VIH- 1, tels les virus du groupe 0 [9, 352]. Ils utilisent comme antigènes des protéines virales recombinantes (fabriquées par génie génétique) ou des peptides produits par synthèse chimique [9, 100, 352].

Contrairement aux précédents, les tests de troisième génération détectent à la fois les immunoglobulines M et G [9], ce qui écourte la période de latence sérologique de cinq jours en moyenne [26]. Ces tests ELISA sandwich emploient des antigènes recombinants marqués par une enzyme et qui se lient aux sites des anticorps encore libres [26, 100, 352]. Ils figurent actuellement parmi les plus pratiqués [9].

Plus récemment, sont apparues des trousse assurant la détection simultanée de la protéine p24 du VIH, ainsi que des anticorps dirigés contre le VIH-1 et le VIH-2 [9, 26, 100]. Ces tests auraient pour avantage un diagnostic plus précoce de l'infection [9, 26]. Cependant, ils ne sont pas agréés pour la détermination de l'antigénémie p24 [100].

En dehors de cet éventail, des outils de dépistage plus rapides ont été mis au point. Ils font appel à des techniques différentes qui ne demandent pas d'équipement sophistiqué. La réponse est lue à l'œil nu, après un délai bref (10-15 minutes) [9, 26, 100, 352].

Plus simples, ils ont aussi une sensibilité moindre que les tests de troisième et quatrième générations, au cours de la primo-infection [9]. Ces tests rapides doivent être réservés aux situations d'urgence [9, 100] et être absolument associés à une trousse mixte dont la sensibilité est de 100 % [26, 100]. Certains d'entre eux présentent l'avantage de distinguer les infections à VIH-1 des infections à VIH-2 [9].

En pratique, la législation impose la réalisation de deux tests différents, dont l'un au moins est mixte, c'est-à-dire capable de détecter à la fois les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 [9, 100, 352]. Une seule exception : le dépistage effectué chez les donneurs de sang, où un seul test ELISA mixte est exigé [26, 100].

Pour l'interprétation des résultats, les règles suivantes sont appliquées :

- si les deux tests sont négatifs et à condition qu'un contage récent ne soit pas suspecté, l'hypothèse d'une séroconversion par le VIH peut être écartée ;

- si les deux résultats sont positifs ou discordants, un test de confirmation doit être pratiqué sur un deuxième prélèvement [9, 100, 352] et les deux tests ELISA seront également refaits avec cet échantillon [100].

2) Tests de confirmation

Les tests de confirmation permettent de caractériser la réponse humorale, en identifiant les protéines virales contre lesquelles les anticorps sont dirigés [100].

Pour le *western-blot* (WB), les protéines virales sont séparées par électrophorèse puis transférées sur une membrane de nitrocellulose. Après contact de cette membrane avec le sérum à tester, la fixation des anticorps qu'il contient sur les divers antigènes viraux est mise en évidence sous forme de bandes colorées, grâce à une réaction immuno-enzymatique [9, 352].

L'*immunoblot* (IB) est de fabrication légèrement différente : il utilise des protéines virales recombinantes déposées en lignes séparées sur un support [9, 352]. Les profils obtenus sont lus à l'œil nu [26].

Le test est déclaré négatif en l'absence de bande correspondant à une protéine virale [100, 352], ou si une seule bande au niveau de p17 est relevée [38].

Concernant les critères de positivité, aucun consensus n'est établi [26, 100]. En France, pour qu'un test soit considéré comme positif, il faut qu'il présente au minimum des anticorps contre deux glycoprotéines d'enveloppe et des anticorps dirigés contre au moins une des protéines internes [100, 352].

Dans toutes les autres situations, le profil est indéterminé et d'autres examens doivent être pratiqués [100].

Il existe des tests spécifiques pour le VIH-1 et le VIH-2 et, dans ce dernier cas, des critères de positivité particuliers ont été définis [9].

b. Diagnostic direct

Plusieurs techniques ont été développées.

1) Détection de l'antigène p24 du VIH-1

Les antigènes p24 présents dans le sérum sous forme de particules virales ou de protéines virales libres sont mis en évidence et quantifiés par méthode ELISA [9]. Cette recherche a l'avantage d'être facile à réaliser et peu onéreuse [352].

Des techniques de dissociation des complexes immuns circulants contenant la p24 permettent d'améliorer la sensibilité de la mesure [9].

2) Isolement viral en cultures cellulaires

Le principe de base est que les cellules mononucléées circulantes d'un sujet infecté libèrent des particules virales. Des cellules mononucléées d'un donneur sain, placées en culture avec ces dernières, vont à leur tour être infectées et devenir le support de la multiplication virale. Celle-ci est reconnue par la détection, dans le surnageant, de l'antigène p24 et/ou de l'activité transcriptase inverse dans le cas d'une infection par le VIH-1 et seulement de l'activité enzymatique dans le cas d'une infection par le VIH-2.

L'emploi de lymphocytes T CD4 purifiés et activés avant la mise en coculture est une alternative.

L'isolement viral est une méthode longue et coûteuse, réservée exclusivement aux laboratoires de haute sécurité [9, 352].

3) Détection des acides nucléiques viraux

L'amplification génique (ou *polymerase chain reaction* : PCR) permet de mettre en évidence soit l'ADN proviral intégré dans l'ADN cellulaire, soit l'ARN viral contenu dans les particules virales. Plus rapide et moins onéreuse que l'isolement viral, ses inconvénients sont le risque de faux positifs ou de faux négatifs [9, 352].

La technique d'hybridation amplifiée avec utilisation de sondes ramifiées ou « ADN branché » est la deuxième approche possible [9].

4) Quantification virale

Tous les moyens de diagnostic direct que nous venons de passer en revue peuvent aussi fournir des données quantitatives.

La mesure de l'ARN VIH plasmatique est devenue un examen classique mais elle ne rend pas compte du niveau de la réplication virale dans tous les compartiments de l'organisme. Dans ces conditions, la quantification de l'ARN viral dans les tissus, en particulier dans les organes lymphoïdes, serait un marqueur intéressant [9]. Elle s'inscrit avec celle de l'ADN proviral intégré et celle des ARN messagers viraux intracellulaires, dans des protocoles de recherche [9, 100].

5) Caractérisation phénotypique et génotypique des souches virales

Les propriétés liées au phénotype des isolats sont aussi l'objet d'études.

Les tests phénotypiques de résistance mesurent la capacité d'une souche virale à se multiplier en présence d'un antirétroviral [100, 101].

Actuellement, les trois qui ont été mis au point par des firmes commerciales reposent sur une technique faisant appel à la production de virus recombinants à partir d'ARN VIH plasmatique [101, 180]. Ceux-ci sont mis en culture en présence de différentes concentrations de la molécule considérée [100, 101]. Les concentrations inhibant 50 % (CI₅₀) et 90 % (CI₉₀) de la réplication virale sont ensuite déterminées, puis comparées à des valeurs de référence [100, 101, 181].

Selon les trousse, une multiplication de la CI₅₀ par un facteur supérieur à 2,5 ou à 4 signe une diminution de la sensibilité [101, 182].

Ce type d'examen ne peut être effectué que dans des laboratoires spécialisés [100, 101, 181]. Le délai d'obtention des résultats est de deux à quatre semaines [100, 101]. Pour l'instant, ces tests sont employés uniquement dans le cadre de la recherche. Lors d'essais, ils n'ont apporté aucun bénéfice dans la prise en charge de patients en échec thérapeutique [180].

Le phénotype de virulence est un autre domaine d'investigation. Les isolats qui induisent la formation de syncytia seraient plus virulents que ceux qui n'ont pas cette propriété [9, 352]. L'apparition d'un phénotype SI serait prédictive d'une progression vers le sida [352, 393].

Les tests génotypiques de résistance, eux, sont plus répandus, mais leur prescription est réservée à des situations cliniques bien définies.

Ils permettent d'identifier les mutations associées à la résistance, grâce à l'analyse de la séquence complète des gènes de la TI et/ou de la protéase. En France, deux kits de séquençage comprenant un logiciel d'analyse des profils de mutations sont agréés et commercialisés. Parallèlement, d'autres techniques sont utilisées dans les laboratoires [180].

Ces tests ont l'avantage de nécessiter moins d'équipement et de personnel, et de pouvoir être réalisés plus rapidement que les tests phénotypiques [100, 101, 181]. Cependant, leur interprétation est difficile et demande une grande expertise, ainsi qu'une mise à jour constante des connaissances [100,101, 180,181]. Les informations fournies ne portent que sur la population virale majoritaire [181].

2. STRATEGIES D'UTILISATION

Les indications des outils diagnostiques que nous avons cités varient en fonction du contexte.

a. Cas général

Le diagnostic sérologique est retenu en première intention.

Le schéma de prescription et les règles d'interprétation mentionnés précédemment s'appliquent. Si le profil du WB de confirmation est indéterminé, deux hypothèses doivent être évoquées en priorité : une séroconversion en cours avec le VIH-1 ou une infection par le VIH-2. Un examen détectant le virémie primaire sera alors effectué sur le même prélèvement (recherche d'ARN VIH plasmatique ou antigénémie) et un WB VIH-2 sera également pratiqué. La lecture de ce dernier s'appuie sur les critères de positivité qui lui sont spécifiques [9, 100].

Si les résultats de ces explorations sont négatifs, il importe d'éliminer une infection par des variants du VIH-1 (variants du groupe O et du groupe N) [9, 100]. L'isolement viral avec détection d'une activité transcriptase inverse dans le milieu de culture est alors l'outil le plus performant pour le diagnostic [9].

Ce n'est qu'au terme de toutes ces investigations et après avoir constaté l'absence d'évolution de la réactivité sur le test ELISA et sur le profil du WB réalisés sur des prélèvements ultérieurs qu'il est possible de conclure à la séronégativité [100]. Ce cas de figure se rencontre au cours d'hypergammaglobulinémies, en présence de complexes immuns circulants ou de facteur rhumatoïde [100, 352].

Actuellement, certaines trousse ELISA permettent de mettre en évidence les anticorps anti-VIH plus précocément que les tests de confirmation. Cette situation avec test ELISA positif et WB ou IB négatif impose de réaliser une recherche d'ARN viral ou une antigénémie p24, ainsi qu'un second prélèvement [100].

b. Enfant né de mère séropositive

Chez l'enfant, les anticorps maternels peuvent persister jusqu'à l'âge de 16-18 mois, ce qui empêche l'utilisation des analyses sérologiques. Le diagnostic précoce fait alors appel à la détection de l'ADN proviral intégré, par PCR, dans les cellules sanguines, ou à celle de l'ARN VIH plasmatique. Chez l'enfant non traité, ces deux techniques ont une sensibilité équivalente, mais elles ne reconnaissent pas certains variants. Quand une telle situation est suspectée, la recherche de virus par culture est préconisée.

Le premier examen, effectué à la naissance, est suivi d'autres à un, trois et six mois. En cas d'allaitement maternel et compte tenu du risque de transmission du VIH associé à ce mode d'alimentation, une surveillance doit être pratiquée dans les trois mois qui suivent le sevrage.

Tout résultat positif doit être immédiatement contrôlé. Affirmer la séronégativité impose d'avoir obtenu deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois en l'absence de prophylaxie par antirétroviraux et hors période de traitement dans le cas contraire [180].

c. Primo-infection

Durant les dix jours qui suivent la contamination, aucun moyen ne permet de détecter l'infection [100, 339].

L'ARN VIH plasmatique est le marqueur virologique le plus précoce : il peut être mis en évidence dix jours en moyenne après le contage. La virémie plasmatique atteint un pic puis décroît progressivement et se stabilise. Le plateau d'équilibre se produit approximativement au bout de deux mois [441]. Le recours à la mesure de l'ARN VIH plasmatique n'est pas recommandé en première intention, sauf en cas de risque élevé de contamination [339].

La recherche de l'antigène p24, elle, est fructueuse environ 15 jours après l'exposition, et pendant une durée qui n'excède pas deux semaines [100, 339].

Quant aux anticorps, ils sont détectables par test ELISA au bout de 22 à 26 jours [9, 339].

Dans le cadre des dons d'organe, afin de diminuer le risque de don en phase de primo-infection, la sérologie est obligatoirement associée à la

recherche de l'antigène p24, la PCR pouvant même être employée en complément [9].

Pour la même raison, l'utilisation systématique de la PCR sur les prélèvements de sang ou de ses composants destinés à la préparation de produits sanguins labiles a été ajoutée, en mai 2002, au dépistage sérologique pré-existant [179].

B. SUIVI IMMUNOVIROLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

Outre l'examen clinique qui garde une place essentielle, la prise en charge d'une personne infectée par le VIH s'appuie sur des examens biologiques. Dans les lignes qui suivent, nous n'aborderons que les paramètres immunovirologiques et pharmacologiques. Parmi eux, seules la mesure du taux de lymphocytes T CD4 et celle de la charge virale sont régulièrement prescrites, le recours aux tests de résistance et aux dosages plasmatiques des antirétroviraux étant réservé à certaines situations.

1. EVALUATION DU STATUT IMMUNITAIRE

Le nombre de lymphocytes T CD4 reflète le degré d'atteinte du système immunitaire provoquée par le VIH. Le laboratoire indique leur nombre absolu et le pourcentage que cette sous-population représente au sein des lymphocytes totaux. La valeur normale est comprise entre 500 et 1500/mm³ [352].

Par ailleurs, le nombre de lymphocytes T CD4 est un critère qui détermine des sous-catégories dans la classification de l'infection par le VIH chez l'adulte [252, 254].

2. MESURE DE L'ARN VIH PLASMATIQUE

Les progrès des techniques de biologie moléculaire ont abouti à la mise au point de plusieurs trousse commerciales permettant de quantifier l'ARN VIH plasmatique. Cette mesure est également appelée charge virale [100, 102]. Le résultat est exprimé en nombre de copies ou d'équivalent copies par millilitre de plasma. Le titre peut également être formulé sous forme de logarithme décimal (tableau 1.IV.1) [102, 352]. Cette présentation est retenue préférentiellement pour traduire la variation observée entre deux évaluations. Elle est obtenue en calculant la différence des logarithmes correspondants. Le tableau 1.IV.2 permet de mieux saisir l'ampleur des variations. Rappelons qu'une variation du résultat d'un facteur 3 (soit 0,5 log₁₀) entre deux prélèvements successifs est jugée non

significative. Ce seuil peut être dépassé quand le niveau de la charge virale est bas [181].

Tableau 1.IV.1 : Expression de la charge virale.

Nombre de copies d'ARN viral par ml de plasma	Correspondance logarithmique
20	1,30
50	1,70
100	2
500	2,70
1 000	3
5 000	3,70
10 000	4
50 000	4,70
100 000	5

Tableau 1.IV.2 : Expression du coefficient de la charge virale [102, 352].

Coefficient de variation	Correspondance logarithmique
1,5	0,18
2	0,30
3	0,48
4	0,60
5	0,70
6	0,78
7	0,85
8	0,90
9	0,95
10	1
100	2
1000	3

Trois tests reposant sur deux principes différents sont actuellement disponibles [9, 100, 181]. Le contrôle de qualité effectué en 2001 conclut que les limites de détection les plus appropriées (pour les versions standard et ultrasensible du fabricant Roche) sont respectivement de 400 et 50 copies/ml [180]. Les autres tests ont des seuils de sensibilité de 50 ou 80 copies/ml [100, 181]. Aucun d'entre eux n'est capable de quantifier les souches de VIH-2, cette mesure étant spécifique [180], ni celles de VIH-1 des groupes O et N [9]. De plus, avec certains VIH-1 de sous-types non B, les trousseaux utilisant l'amplification génique peuvent être moins performantes (risque de sous-estimation des valeurs) [180].

Quelques précautions doivent être respectées lors de la réalisation de cet examen :

- il faut éviter de le pratiquer au cours d'un épisode infectieux intercurrent ou d'une vaccination [181, 352];
- chez un patient considéré, il est recommandé d'employer toujours la même technique, afin de pouvoir comparer les résultats successifs [100, 180, 181].

Lors d'études, le suivi de cohortes a montré que la quantification de l'ARN VIH plasmatique a une valeur prédictive concernant la progression de l'infection vers le sida [497, 498, 499, 588] et la mort [498, 499], ceci indépendamment du taux de lymphocytes T CD4 [497, 588]. Ainsi, à un titre élevé est associé un risque accru de survenue d'une pathologie inaugurale du sida et de décès [498, 499].

De plus, la pertinence de cette approche pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement antirétroviral a été reconnue [347, 555, 556].

En France, la mesure de la charge virale plasmatique a fait son entrée en pratique clinique en 1996. Depuis lors, elle est inscrite dans le bilan de surveillance des personnes infectées par le VIH [102]. Pour le moment, elle est le meilleur marqueur de répllication virale dont nous disposons [181]. D'autres méthodes sont en phase de recherche [100, 181].

Le rythme des prescriptions est défini régulièrement par un groupe d'experts. Chez les sujets asymptomatiques non traités, l'examen sera pratiqué tous les deux à quatre mois, si le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur ou égal à $350/\text{mm}^3$ et avec une fréquence plus grande (au moins tous les deux mois), s'il est inférieur. Le taux d'ARN VIH plasmatique est un des critères pris en compte pour décider la mise en place d'une chimiothérapie antirétrovirale ou une modification de celle-ci. L'une et l'autre de ces démarches imposent d'avoir effectué au préalable deux déterminations de la charge virale, espacées de quelques semaines. Après l'instauration du traitement, un contrôle sera réalisé à un mois, afin de s'assurer qu'une diminution suffisante s'est produite. Ensuite,

sauf circonstances particulières, la surveillance est trimestrielle, voire quadrimestrielle après la première année [180].

3. TESTS DE RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX

Les tests phénotypiques étant réservés au domaine de la recherche, seuls les tests génotypiques sont réellement disponibles.

Leurs indications sont codifiées et ont été révisées par le groupe d'experts français en 2002. Elles sont semblables chez l'adulte et chez l'enfant [180].

Au cours de la primo-infection et de l'infection récente (moins d'un an), l'emploi des tests génotypiques s'inscrit uniquement dans le cadre de la surveillance épidémiologique nationale.

La réalisation de ces examens n'est pas conseillée lors du choix du traitement initial. Par contre, elle est recommandée en cas d'échec de celui-ci, ainsi que dans toutes les autres situations d'échecs thérapeutiques. Des études prospectives ont montré que la réponse virologique obtenue en utilisant les tests génotypiques est meilleure que celle observée en ne prenant en considération que les données cliniques et thérapeutiques.

Pendant la grossesse, ces tests doivent être pratiqués dans deux situations :

- avant de débiter un nouveau protocole, si la femme a déjà reçu des antirétroviraux ;
- en cas de persistance d'une charge virale détectable sous traitement et alors qu'un changement de régime thérapeutique est envisagé [180].

Enfin, la prophylaxie post-exposition est exclue des indications [180]. Evidemment, si des informations concernant la résistance aux antirétroviraux de la personne source sont connues, elles seront exploitées [182].

Rappelons qu'un test génotypique ne doit être prescrit qu'en cas de décision de changement de traitement et alors que le patient reçoit encore celui qui n'agit pas de façon satisfaisante [180, 182].

Une fois les mutations identifiées, elles doivent être analysées. Cette étape nécessite des règles d'interprétation ou algorithmes, qui sont régulièrement mis à jour. Plusieurs logiciels spécialisés dans cette tâche ont été élaborés. Pour chaque molécule, les conclusions qui sont rendues indiquent « résistance » ou « résistance possible » ou « sans évidence de résistance » [180].

Ensuite, l'interprétation des résultats et le choix de la thérapie de relais nécessitent une concertation étroite entre le clinicien, le virologue et le pharmacologue [180, 182]. En effet, il faut tenir compte de l'histoire thérapeutique du sujet, de l'évolution de ses marqueurs virologique et immunologique, de son observance, de sa tolérance et des interactions pharmacocinétiques [100, 101, 182].

4. DOSAGES PLASMATIQUES DES ANTIRETROVIRAUX

A côté des tests génotypiques, les dosages plasmatiques d'antirétroviraux sont un outil utilisé dans le suivi thérapeutique. Cette pratique est fondée sur la relation qui existe entre les concentrations plasmatiques de ces produits, et leur efficacité antivirale ou la survenue de certains effets indésirables [181, 408].

Ces examens concernent essentiellement les agents qui ne sont pas des prodrogues, c'est-à-dire les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (INN) et les inhibiteurs de protéase [180]. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques présentent une grande variabilité inter-individuelle. Celle-ci est due en grande partie à des différences dans le métabolisme, lequel dépend du système des cytochromes P450 [181, 408]. De plus, des interactions avec des médicaments coprescrits peuvent modifier les paramètres. Dans ces conditions, il est difficile d'estimer la concentration plasmatique d'une molécule à partir des doses administrées [181].

Or, le fait que des corrélations aient été établies *in vivo* entre la concentration plasmatique résiduelle des antirétroviraux et la réponse virologique, souligne la nécessité de la mesurer [181, 408]. Cette détermination n'a d'intérêt qu'une fois l'état d'équilibre atteint. Par conséquent, elle ne sera pas effectuée avant un délai d'au moins deux semaines après l'instauration du traitement ou sa modification [180, 181, 408]. Pour la névirapine, ce laps de temps est même d'un mois [180].

En pratique, chaque demande de dosage doit être accompagnée d'une série de renseignements. Ce sont :

- la date et l'heure du prélèvement ;
- la date et l'heure de la dernière prise de l'agent anti-VIH, plus la dose correspondante [180, 181, 408] ;
- la posologie de celui-ci et celle des médicaments associés ;
- et enfin, si possible, l'heure du dernier repas [181, 408].

L'analyse fait appel à la technique de chromatographie liquide haute performance [180, 408].

Le laboratoire mesure la concentration plasmatique maximale (CP_{max}) lors du pic qui suit l'administration de l'antirétroviral ou la concentration plasmatique minimale ou résiduelle qui est présente juste avant une nouvelle prise [181, 408]. Cette dernière est plus facile à obtenir et à analyser [180].

Sa détermination, effectuée de façon impromptue, permet de contrôler l'observance [180, 181].

Dans les deux cas, les valeurs recueillies sont comparées aux CI_{90} des molécules établies, elles, in vitro [181, 182, 408].

L'interprétation des résultats s'appuie sur les informations fournies avec le tube de sang [181, 408], mais aussi sur les caractéristiques du patient, son statut immunovirologique, son histoire clinique et thérapeutique, ses difficultés d'observance, l'efficacité et la tolérance de la combinaison thérapeutique en cours, ainsi que sur les paramètres pharmacocinétiques de chaque antirétroviral et de chaque médicament reçus [180].

En 2002, les dosages plasmatiques sont utilisés dans trois types de situation.

En début de traitement, leur prescription n'est justifiée que dans certains contextes (enfant, personne âgée, index de masse corporelle faible ou élevé, insuffisance hépatique, co-infection par le virus de l'hépatite B ou C, évaluation d'interactions médicamenteuses attendues ou probables ou encore lors de multithérapies, simplification de schémas posologiques) [180].

L'association de ritonavir à un autre IP est l'exemple d'une interaction médicamenteuse employée à visée thérapeutique [180, 182, 408]. La concentration plasmatique résiduelle de ce dernier dépasse alors largement la CI_{90} des virus sensibles, ce qui permet de diminuer la dose à prendre [180].

En cas d'échec virologique précoce, la réalisation de dosages plasmatiques est préconisée. A ce stade, si une valeur inférieure au seuil d'efficacité virale est mise en évidence, la posologie de l'agent anti-VIH pourra être augmentée, afin d'optimiser la réponse virologique, épargnant ainsi un changement de traitement [180].

Les effets indésirables sont une autre indication, mais effectuer un prélèvement au moment où ils se manifestent n'est pas toujours aisé [180]. Toutefois, même mesurée à distance de l'épisode, une CP_{max} élevée est prédictive d'intolérance [181, 264, 408].

Au total, la détermination des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux est un examen simple et rapide qui aide à adapter et à choisir la stratégie thérapeutique la plus judicieuse pour chaque sujet [408].

Actuellement, cette approche ne bénéficie pas d'une méthode standardisée [180, 182].

V - CLASSIFICATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Les CDC ont établi une classification des événements émaillant l'évolution de l'infection par le VIH. La dernière est appliquée depuis janvier

1993. Trois nouvelles affections ont été ajoutées à la liste des manifestations cliniques définissant le sida qui était en vigueur depuis 1987.

Ce sont :

- la tuberculose pulmonaire ;
- les pneumopathies bactériennes récurrentes ;
- le cancer invasif du col de l'utérus [252, 254].

La classification actuelle comporte trois catégories cliniques de gravité croissante (A, B et C), elles-mêmes subdivisées en sous-catégories (1, 2 et 3) en fonction du taux de lymphocytes T CD4. Aux Etats-Unis, la définition du sida a été élargie à tout patient ayant une valeur inférieure à 200 cellules / mm³. Toutefois, l'Europe n'a pas reconnu cette extension et conserve des références purement cliniques (Tableau 1.V.1) [254].

Tableau 1.V.1 : Classification de l'infection par le VIH pour les adultes et les adolescents, revue en 1993 [252, 254].

Nombre de lymphocytes T CD4 (%)	Catégories cliniques		
	A : Asymptomatique, primo-infection ou LGP	B : Symptomatique, sans critères (A) ou (C)	C : Sida
≥ 500/mm ³ (≥ 29)	A1	B1	C1
200 à 499/mm ³ (14 à 28)	A2	B2	C2
<200/mm ³ (<14)	A3	B3	C3

LGP : lymphadénopathie généralisée persistante.

Définition du sida en Europe : C1, C2, C3.

Définition du sida aux Etats-Unis : A3, B3, C1, C2, C3.

Nous indiquons ci-après la composition des différentes catégories cliniques, selon la classification de 1993.

- Catégorie A

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

- infection VIH asymptomatique ;
- LGP ;
- primo-infection symptomatique.

- Catégorie B

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

- elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
- elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection à VIH.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :

- angiomatose bacillaire ;
- candidose oropharyngée ;
- candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement ;
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome *in situ* ;
- syndrome constitutionnel : fièvre ($\geq 38,5^{\circ}$ C) ou diarrhée supérieure à 1 mois ;
- leucoplasie chevelue de la langue ;
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ;
- purpura thrombocytopénique idiopathique ;

- salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens ;
- neuropathie périphérique.

Cette catégorie est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

- Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ;
- candidose de l'œsophage ;
- cancer invasif du col ;
- coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire ;
- cryptococcose extrapulmonaire ;
- cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois ;
- infection à cytomégalovirus (CMV) (autre que foie, rate, ou ganglions) ;
- rétinite à CMV (avec altération de la vision) ;
- encéphalopathie due au VIH ;
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, ou bronchique, pulmonaire, ou oesophagienne ;
- histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire ;
- isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois) ;
- sarcome de Kaposi ;
- lymphome de Burkitt ;
- lymphome immunoblastique ;
- lymphome cérébral primaire ;
- infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire ;
- infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire) ;
- infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire ;
- pneumonie à *Pneumocystis carinii* ;
- pneumopathie bactérienne récurrente ;
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
- septicémie à *Salmonella non typhi* récurrente ;
- toxoplasmose cérébrale ;
- syndrome cachectique dû au VIH [252, 254].

Notons que pour les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans, les CDC ont élaboré deux classifications spécifiques : l'une clinique, l'autre biologique, dont les données sont croisées [180, 181].

VI - PRISE EN CHARGE

En 1996, l'avènement d'une nouvelle famille de médicaments anti-VIH, les inhibiteurs de protéase, leur utilisation au sein d'associations et la mise à disposition de la mesure de la charge virale ont considérablement modifié la prise en charge thérapeutique. Depuis lors, la panoplie des molécules s'est encore enrichie. Dans l'exposé qui suit, nous nous attarderons sur les antirétroviraux, avant d'évoquer l'immunothérapie. La prévention et le traitement des infections opportunistes, ainsi que celui des néoplasies secondaires, ne seront pas abordés.

Un autre élément retiendra notre attention : les réseaux ville-hôpital. Après avoir brossé leur historique, nous nous intéresserons plus particulièrement à Agora, la structure meurthe-et-mosellane.

A. THERAPIE ANTIRETROVIRALE

Les nouvelles stratégies thérapeutiques ont entraîné une telle amélioration clinique qu'elles ont changé le pronostic de la maladie. Cependant, ces résultats positifs sont tempérés par quelques difficultés que nous examinerons.

1. ANTIRETROVIRAUX DISPONIBLES

a. Présentation. Eléments de pharmacocinétique

Les différentes étapes du cycle de réplication du VIH offrent une série de cibles potentielles. Actuellement, trois d'entre elles sont exploitées en pratique clinique (Figure 1.I.2). Ce sont l'inhibition de la transcriptase inverse, celle de la protéase et, plus récemment, celle de la fusion [168].

Dans cette partie, les caractéristiques pharmacocinétiques que nous examinerons sont :

- le taux de liaison aux protéines plasmatiques et le rapport des concentrations plasmatique et dans le liquide céphalorachidien (LCR), ces facteurs modulant la diffusion cérébrale ;

- la demi-vie et le métabolisme, car d'eux découlent respectivement le nombre de prises et les possibilités d'association à d'autres médicaments.

1) Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Leur point commun est de bloquer la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral [370].

❖ Analogues nucléosidiques et nucléotidique

Les analogues nucléosidiques ou inhibiteurs nucléosidiques ont ouvert la voie des thérapies antirétrovirales avec la zidovudine. Actuellement, six molécules et deux associations sont commercialisées [168].

Les IN sont des prodrogues : ils ne sont actifs qu'après une triphosphorylation par les enzymes cellulaires. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels [370].

Dans la classe des analogues nucléotidiques, le ténofovir disoproxil est le premier représentant à avoir reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, en 2002. Le métabolite actif est obtenu après deux réactions de phosphorylation intracellulaire. Il a la particularité d'agir également dans les cellules non activées [168, 642].

Nous présentons les principales caractéristiques pharmacocinétiques de ces antirétroviraux sous forme de tableau (Tableau 1.VI.1).

Tableau 1.VI.1 : Présentation et principaux paramètres pharmacocinétiques des analogues nucléosidiques et nucléotidique.

		Situation réglementaire en 2003	Taux de liaison aux protéines plasmatiques	Rapport de concentrations LCR/plasma (%)	Métabolisme/Élimination	Demi-vie intracellulaire (en heures)	Références bibliographiques
Analogues nucléosidiques	Zidovudine AZT Rétrovir®	AMM	34 à 38%	environ 50	glucuronocoujugaison, élimination rénale	3	44, 168, 370, 506
	Didanosine ddI Videx®	AMM	inférieur à 5%	21	élimination rénale	25 à 40	44, 168, 503
	Zalcitabine ddC Hivid®	AMM ATU nominative pour la solution buvable	inférieur à 4%	20	élimination essentiellement rénale (70%)	3	44, 168, 180, 370, 635
	Lamivudine 3TC Epivir®	AMM	36%	12	élimination essentiellement rénale, sous forme inchangée	12	44, 168, 370, 505
	Stavudine d4T Zérit®	AMM	négligeable	39	élimination rénale pour 40%, sous forme inchangée	3,5	44, 168, 370, 504
	Abacavir ABC Ziagen®	AMM	49%	30 à 44	métabolisme hépatique, élimination principalement urinaire (83%)	3,3	168, 370, 522
	Zidovudine + lamivudine AZT + 3TC Combivir®	AMM	se référer aux données indiquées pour chacune des molécules antirétrovirales entrant dans la composition de l'association				
Zidovudine + lamivudine + abacavir AZT + 3TC + ABC Trizivir®	AMM						168
Analogue nucléotidique	Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) Viréad®	AMM	inférieur à 0,7%	donnée non disponible	élimination principalement rénale	10 à 50	168, 642

ATU : autorisation temporaire d'utilisation.

❖ Inhibiteurs non nucléosidiques

Contrairement aux IN, les inhibiteurs non nucléosidiques sont inactifs sur le VIH-2, mais ils ont l'avantage de ne pas nécessiter de phosphorylation. Ils se lient directement à la TI et agissent donc de façon non compétitive.

Ce groupe d'antirétroviraux puissants comporte trois molécules (la névirapine, l'éfavirenz et la délavirdine) [370].

Leurs principales caractéristiques pharmacocinétiques sont indiquées dans le tableau (Tableau 1.VI.2).

Tableau 1.VI.2 : Présentation et principaux paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs non nucléosidiques.

	Situation réglementaire en 2003	Taux de liaison aux protéines plasmatiques	Rapport de concentrations LCR/plasma (%)	Métabolisme	Demi-vie plasmatique	Particularités	Références bibliographiques
Névirapine NVP Viramune®	AMM	60%	45	hépatique : CYP3A principalement	25 à 30	inducteur du CYP3A et potentiellement du CYP2B6	44, 168, 641
Efavirenz EFV Sustiva®	AMM	supérieur à 99%	inférieur à 1,2	hépatique : CYP3A4 et CYP2B6 principalement	40 à 55	inducteur des isoenzymes du CYP450 dont il est le substrat ; inhibiteur des CYP2C9,2C19 et 3A4	168, 370, 639, 749
Délavirdine DLV Rescriptor®	ATU nominative	environ 98%	0,4	hépatique : CYP3A principalement	5,8	inhibiteur du CYP3A	44, 168, 170, 180, 638

2) Inhibiteurs de protéase

Au cours du cycle de réplication du VIH, la protéase a pour rôle le clivage des polypeptides issus des gènes *gag* et *pol*. Son inhibition aboutit à la formation de particules virales immatures, défectueuses. Les inhibiteurs de protéase sont actifs à la fois sur le VIH-1 et sur le VIH-2, ceci sans modification chimique préalable. De plus, ils agissent sur les cellules, quelle que soit l'ancienneté de l'infection [370].

Actuellement, sept antirétroviraux de cette famille sont disponibles en France [168].

Leurs principales caractéristiques pharmacocinétiques sont données dans le tableau (Tableau 1.VI.3).

Tableau 1.VI.3 : Présentation et principaux paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase.

	Situation réglementaire en 2003	Taux de liaison aux protéines plasmatiques	Rapport de concentrations LCR /plasma (%)	Métabolisme	Demi-vie plasmatique	Particularités	Références bibliographiques
Saquinavir HGC SQV Invirase®	AMM	environ 98%	inférieur à 1	hépatique : CYP3A4 principalement	1 à 2	faible inhibiteur du CYP3A4	44, 168, 253, 370, 634, 636
Saquinavir SGC SQV Fortovase®	AMM	environ 97%					
Ritonavir RTV Norvir®	AMM	98 à 99%	inférieur à 1	hépatique CYP3A4 principalement, CYP2D6	3 à 5	puissant inhibiteur du CYP3A4	44, 168, 253, 370, 502
Indinavir IDV Crixivan®	AMM	61%	17	hépatique : CYP3A4	1,8	inhibiteur du CYP3A4	44, 168, 370, 633, 726
Nelfinavir NFV Viracept®	AMM	supérieur à 98 %	nelfinavir non détecté dans le LCR	hépatique : CYP3A4, 2C9, 2C19 et 2D6	3,5 à 5	inhibiteur du CYP3A4	28, 44, 168, 370, 405, 640, 726
Amprénavir APV Agénérase®	AMM	90%	inférieur à 1	hépatique : CYP3A4 principalement	7,1 à 10,6	inhibiteur du CYP3A4	168, 370, 501, 673
Lopinavir/r LPV/r Kaletra®	AMM	98 à 99%	lopinavir/r non détecté dans le LCR	hépatique : CYP3A4 principalement	5 à 6	effet inhibiteur de l'association sur le CYP3A (moindre qu'avec le ritonavir seul)	168, 399, 405, 637, 726
Atazanavir ATV Reyataz®	ATU nominative	86%	donnée non disponible	hépatique : CYP3A4	4 à 10	donnée non publiée	168

HGC : *hard gel capsule* ; SGC : *soft gel capsule* ; lopinavir/r : lopinavir associé à du ritonavir à faible dose.

3) Inhibiteur de fusion

L'enfuvirtide ou T-20 (Fuzéon®) est la première molécule de cette classe [168]. Il a obtenu l'AMM au cours de l'année 2003.

Le T-20 est un peptide de 36 acides aminés qui bloque l'infection *de novo*. Sa fixation sur le domaine extracellulaire de la gp41 inhibe la fusion des membranes virale et cellulaire et empêche donc l'entrée de virus [168, 625, 740]. Il n'est actif que sur les souches de VIH-1 [740].

Il doit être administré par injections sous-cutanées biquotidiennes. Il se lie fortement aux protéines plasmatiques (97-99%). Son métabolisme est indépendant des cytochromes P450 [168, 625]. En pratique, cela se traduit par une plus grande maniabilité lors d'associations avec d'autres antirétroviraux [625].

b. Effets indésirables

Au cours du suivi, la recherche des effets secondaires est un moment indispensable. Elle fait appel à l'interrogatoire, à l'examen clinique, voire à des mesures biologiques. Elle est guidée par le profil des événements indésirables de la molécule. Toutefois, si cette dernière est récente, il n'est pas encore connu avec précision [180].

En pratique, il est difficile de savoir si la manifestation est liée à l'évolution de la maladie, au traitement considéré ou à un autre médicament coprescrit.

Nous présentons les principaux effets indésirables des IN, des INN et des IP respectivement dans les tableaux 1.VI.4, 1.VI.5 et 1.VI.6.

Tableau 1.VI.4 : Principaux effets indésirables des analogues nucléosidiques.

Effets indésirables	Zidovudine	Didanosine	Zalcitabine	Lamivudine	Stavudine	Abacavir
Généraux						
asthénie						x
malaise	x					
Cardiaques						
cardiomyopathie	x		x			
insuffisance cardiaque			x			
Gastro-intestinaux						
anorexie	x					
nausées	x					x
vomissements	x					x
diarrhée		x				
douleurs abdominales		x				
Hépatiques / Pancréatiques						
anomalies biologiques hépatiques			x		x	
altération de la fonction hépatique		x				
hépatite				x (réactivation d'une HB à chronique à l'arrêt)		
pancréatite		x	x		x (rarement)	
acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose	x	x	x	x	x	x
Neuropsychiques						
céphalées	x					x
Neuromusculaires						
myalgies	x					
myopathie	x					
neuropathie périphérique		x	x		x	
Réactions d'hypersensibilité						
						x

Effets indésirables	Zidovudine	Didanosine	Zalcitabine	Lamivudine	Stavudine	Abacavir
Dermatologiques						
rash			x			
stomatite			x			
pigmentation des ongles, de la peau	x					
Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né						
	x			x		
Hématologiques						
anémie	x					
leucopénie	x					
neutropénie	x					
thrombocytopénie	x					
Métaboliques						
hyperuricémie		x				
Références bibliographiques	44, 168, 370, 506	168, 370, 503	168, 370	168, 370	168, 370, 504	168, 370, 522

HB : hépatite B.

Tableau 1.VI.5 : Principaux effets indésirables des inhibiteurs non nucléosidiques.

Effets indésirables	Névirapine	Efavirenz	Délavirdine
Généraux			
fièvre	x		x
Gastro-intestinaux			
baisse de l'appétit			x
nausées	x		x
vomissements	x		x
diarrhée			x
Hépatiques / Pancréatiques			
anomalies biologiques hépatiques	x	x	x
hépatite	x		
Neuropsychiques			
céphalées	x		x
sensations vertigineuses		x	
insomnie		x	
somnolence		x	
perturbation des rêves		x	
troubles de la concentration		x	
dépression		x	
réactions maniaques		x	
réactions paranoïdes		x	
comportement agressif		x	
Dermatologiques			
rash / éruption cutanée	x	x	x
prurit			x
Références bibliographiques	168, 370, 641	168, 370, 639	168, 370, 638

Tableau 1.VI.6 : Principaux effets indésirables des inhibiteurs de protéase.

Effets indésirables	Saquinavir	Ritonavir	Indinavir	Nelfinavir	Amprénavir	Lopinavir/r	Atazanavir
Généraux							
asthénie		x			x	x	
ORL							
pharyngite		x					
Cardiaques							
troubles de la conduction (ECG)							x
Vasculaires							
vasodilatation		x					
Gastro-intestinaux							
altération du goût		x	x				
anorexie		x					
dyspepsie	x	x					
nausées	x	x	x	x	x	x	x
vomissements		x			x	x	
diarrhée	x	x		x	x	x	x
douleurs abdominales		x	x			x	x
gêne abdominale	x						
Hépatiques / Pancréatiques							
augmentation des gamma GT	x	x				x	
augmentation des transaminases	x	x	x	x	x	x	
augmentation de la bilirubine		x	x		x		x
augmentation des phosphatases alcalines		x					
augmentation de l'amylasémie		x			x	x	
aggravation d'une atteinte hépatique pré-existante	x						
ictère							x
Neuropsychiques							
céphalées		x				x	
somnolence						x	

Effets indésirables	Saquinavir	Ritonavir	Indinavir	Nelfinavir	Amprénavir	Lopinavir/r	Atazanavir
Neurologiques							
paresthésies buccales / péribuccales		x			x		
neuropathie sensitive périphérique		x					
Dermatologiques							
érythème / rash		x		x	x	x	
prurit						x	
sécheresse cutanéomuqueuse			x				
Rénaux							
lithiase urinaire			x				
insuffisance rénale			x (rarement)				
Hématologiques							
diminution des polynucléaires neutrophiles		x					
neutropénie				x			
anémie hémolytique aiguë			x (rarement)				
chez les hémophiles augmentation des saignements	x	x	x	x	x	x	x
Métaboliques							
augmentation des triglycérides et du cholestérol		x	x	x	x	x	
augmentation de la glycémie						x	
augmentation de l'uricémie		x					
lipodystrophie, intolérance au glucose, diabète	x	x	x	x	x	x	x
Autre							
augmentation des CPK	x	x		x			
Références bibliographiques	168, 370, 634	168, 370, 502	168, 370	168, 370, 640	168, 370, 501	168, 370, 637	168

ECG : électrocardiogramme ; γ -GT : γ -glutamyl transférase ; CPK : créatine phosphokinase.

Le ténofovir disoproxil a une toxicité rénale. Il peut induire une hypophosphatémie et des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, flatulences) [168, 642].

Avec l'enfuvirtide, des réactions au site d'injection surviennent extrêmement fréquemment [168, 625]. En outre, au cours des essais TORO 1 et 2, des pneumopathies bactériennes et une hyperéosinophilie sont notées plus souvent chez les patients le recevant [625].

c. Interactions médicamenteuses

Parmi les antirétroviraux, les IP et, à moindre degré, les INN ont beaucoup d'interactions médicamenteuses. Ceci est dû au fait qu'ils sont métabolisés par le système du cytochrome P450 et, en particulier, par l'isoenzyme 3A4. Or, celle-ci a de nombreux substrats. D'autre part, ils peuvent exercer un effet inhibiteur ou inducteur sur certaines isoenzymes [408].

En pratique, l'administration conjointe d'un traitement utilisant la même voie métabolique que l'agent anti-VIH considéré peut entraîner une diminution de l'activité de l'un ou de l'autre, ou encore favoriser la survenue d'effets secondaires, voire de manifestations toxiques potentiellement létales [167].

Généralement, les données dont nous disposons ne portent que sur des interactions entre deux molécules et nous connaissons mal les influences mutuelles qui s'exercent en cas de polymédication [167].

Compte tenu de notre spécialité, nous nous bornerons à passer en revue les interactions avec les psychotropes. Elles figurent dans les tableaux 1.VI.7 à 1.VI.12. Les noms des antirétroviraux dont la coprescription est contre-indiquée et ceux dont l'emploi en association est déconseillé y sont mentionnés respectivement en rouge et en rose. Dans le cas où des précautions sont nécessaires, le nom apparaît en bleu et des précisions sont apportées.

EI : effets indésirables.
 CP : concentration plasmatique.

Tableau 1.VI.7: Interactions des neuroleptiques avec les antirétroviraux disponibles.

	Antirétroviraux			Risques/ Mesures de précaution
Neuroleptiques classiques				
* Phénothiazines				
Chlorpromazine	RTV	LPV/r		- possible ↗ de la CP du neuroleptique ⇒ surveiller les EI et, si besoin, ↘ sa posologie
Fluphénazine	RTV	LPV/r		
Perphénazine	RTV	LPV/r		
Thioridazine	RTV	LPV/r		
Trifluopérazine	RTV	LPV/r		
* Butyrophénones				
Halopéridol		RTV	LPV/r	
Pimozide	RTV	APV	LPV/r	
Neuroleptiques atypiques				
Clozapine	RTV	APV	LPV/r	- olanzapine associée au RTV : diminution de la CP de l'olanzapine
Olanzapine	RTV			
Risperidone	RTV	LPV/r		⇒ ↗ sa posologie
Références bibliographiques	167, 168, 443, 574			

Tableau 1.VI.8 : Interactions des antidépresseurs avec les antirétroviraux disponibles.

	Antirétroviraux	Risques/ Mesures de précaution
Antidépresseurs imipraminiques (tri et quadricycliques)		
Amitriptyline	RTV LPV/r	- possible ↗ de la CP de l'antidépresseur :
Clomipramine	RTV LPV/r	⇒ surveiller les EI et,
Désipramine	RTV LPV/r	si besoin, ↘ sa posologie
Doxépine	RTV LPV/r	
Imipramine	NVP EFV DLV SQV RTV IDV NFV APV LPV/r ATV	- désipramine associée au RTV à dose antivirale ⇒ ↘ de moitié sa posologie
Maprotiline	RTV LPV/r	- imipramine associée à la NVP : possible ↘ de la CP de l'imipramine
Trimipramine	RTV LPV/r	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine		
Fluoxétine	DLV RTV LPV/r	- fluoxétine associée à la DLV ⇒ surveiller les EI de la DLV
Paroxétine	RTV LPV/r	- fluoxétine associée au RTV : possible ↗ de la CP des 2 molécules ⇒ surveiller les EI et,
Sertraline	RTV LPV/r	si besoin, ↘ leurs posologies
Autres antidépresseurs		
Moclobémide	RTV LPV/r	- venlafaxine associée à l'IDV : possible variation de la CP de l'IDV
Venlafaxine	RTV IDV LPV/r	⇒ la surveiller et, si besoin, adapter sa posologie
Références bibliographiques	167, 168, 443	

Tableau 1.VI.9 : Interactions des thymorégulateurs avec les antirétroviraux disponibles.

Thymorégulateurs	Antirétroviraux	Risques / Mesures de précaution
Acide valproïque Carbamazépine	d4T d4T NVP EFV DLV SQV RTV IDV NFV APV LPV/r ATV	- carbamazépine associée au RTV : possible ↗ significative de la CP de carbamazépine ⇒ surveiller les EI et cette CP ; si besoin, ↘ la posologie - de plus, avec le LPV, risque de ↘ de la CP de LPV - carbamazépine associée à l'APV : possible ↗ de la CP de carbamazépine ⇒ la doser et adapter sa posologie
Références bibliographiques	167, 168, 443	

Tableau 1.VI.10 : Interactions des anxiolytiques avec les antirétroviraux disponibles.

Anxiolytiques	Antirétroviraux	Risques / Mesures de précaution
Alprazolam	NVP EFV DLV SQV RTV IDV NFV APV LPV/r ATV	- névirapine associée à l'alprazolam : possible ↘ de la CP de l'alprazolam
Chlordiazépoxyde	RTV LPV/r	- autres situations de co-administration de l'alprazolam
Clorazébate	RTV LPV/r	⇒ surveiller sa tolérance
Diazépam	RTV APV LPV/r	- autres anxiolytiques : possible ↗ de la CP de l'anxiolytique ⇒ surveiller les EI et, si besoin, ↘ sa posologie
Prazépam	RTV LPV/r	
Références bibliographiques	167, 168	

Tableau 1.VI.11 : Interactions des hypnotiques avec les antirétroviraux disponibles.

	Antirétroviraux	Risques / Mesures de précaution
Hypnotiques		
Benzodiazépines		
Clorazébate	RTV LPV/r	- triazolam associé à la NVP : possible ↘ de la CP du triazolam
Estazolam	RTV LPV/r	
Triazolam	NVP EFV DLV SQV RTV IDV NFV APV LPV/r ATV	- triazolam associé au SQV ⇒ surveiller la tolérance du triazolam
Barbiturique		
Phénobarbital	NVP EFV DLV SQV RTV IDV NFV APV LPV/r ATV	
Autres		
Acéprométazine (+ clorazébate)	RTV LPV/r	- prométhazine et zopiclone associées au RTV : possible ↗ de la CP de l'hypnotique ⇒ surveiller les EI et, si besoin, ↘ sa posologie.
Prométhazine	RTV LPV/r	
Zolpidem	RTV LPV/r	
Zopiclone	RTV LPV/r	
Références bibliographiques	167, 168	

Tableau 1.VI.12 : Interactions des traitements de la dépendance avec les antirétroviraux disponibles.

	Antirétroviraux	Risques/ Mesures de précaution
Traitements de la dépendance aux opiacés		
Buprénorphine	NVP EFV DLV SQV RTV IDV NFV APV LPV/r ATV	- association avec la buprénorphine ⇒ surveiller la tolérance du produit de substitution
Méthadone	AZT ddI d4T ABC NVP EFV DLV SQV RTV IDV NFV APV LPV/r ATV	- méthadone associée à l'AZT ⇒ surveiller la toxicité de l'AZT - méthadone associée à la ddI ⇒ ↗ de la posologie de ddI, dans certains cas - méthadone associée à l'ABC, à la NVP, à l'EFV, au RTV, au NFV, à l'APV, au LPV/r : ↘ de la CP de méthadone ⇒ augmenter la dose, si besoin, en fonction de la clinique et de la concentration mesurée - méthadone associée à la DLV : possible ↗ de la CP de méthadone ⇒ adapter la dose, si besoin
Naltrexone	RTV LPV/r	- naltrexone associée au RTV : possible ↘ de la CP de la naltrexone ⇒ surveiller ses effets et ↗ sa posologie, si besoin
Traitement de la dépendance alcoolique		
Disulfirame	ddC APV (sol buv) LPV (sol buv)	
Références bibliographiques	15, 46, 138, 167, 168, 489, 501	

2. NOUVELLES MOLECULES

Les études s'effectuent dans deux directions : la recherche de molécules appartenant aux classes médicamenteuses existantes mais épargnées par le phénomène de résistance croisée, et celle d'agents actifs sur de nouvelles cibles. Toute une panoplie de produits est en développement.

Parmi les IN, outre l'emtricitabine qui est un dérivé de la lamivudine, figure le DAPD, analogue nucléosidique de la guanine. In vitro, il reste actif sur les souches résistantes à la zidovudine, à la stavudine et à la lamivudine [180, 626].

La famille des INN comporte davantage de candidats. L'émivirine a une résistance partiellement croisée avec les autres INN [626] et sa concentration dans le LCR atteint 7,8% de celle qui est mesurée dans le plasma [682]. Quant à la capravirine, elle a l'inconvénient d'avoir de nombreuses interactions médicamenteuses [626]. Sinon, citons le TMC-120 [626], le TMC-125 [180], le DPC-083 [626],...

Le tipranavir est un IP très prometteur. Il est associé à du ritonavir et le schéma posologique optimal est en cours d'évaluation. Dans un essai de phase II, mené chez des patients multitraités, en échec virologique d'IP, la réduction de la charge virale plasmatique est comparable dans les trois bras. La réponse virologique est très satisfaisante, quand la résistance phénotypique du tipranavir est inférieure à deux fois la CI_{50} , mais elle est très altérée au-delà de ce seuil [625]. Cet IP est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et il en résulte maintes interactions médicamenteuses [626]. L'élévation des transaminases est un effet indésirable fréquent [625].

Le TMC-114 est un IP qui aurait un profil de résistance intéressant. L'adjonction de ritonavir à faible dose lui confère un meilleur rapport tolérance/efficacité. Les effets secondaires constatés sur un petit effectif sont principalement digestifs [625].

Pour le fos-amprénavir aussi, l'association à du ritonavir est à l'étude. Celle-ci réduirait le risque d'émergence de mutations. Son efficacité virologique est comparable à celle du lopinavir [625].

Le T-1249 est un inhibiteur de fusion qui diffère du T-20 par son site d'action avec la gp41 [626]. In vivo, il se montre actif sur les souches résistantes au T-20 [625].

D'autres stratégies sont développées et leur correspond toute une série de molécules :

- l'inhibition de la fixation du virus sur le récepteur CD4 (PRO-542, BMS-806) [625] ;
- l'inhibition de la fixation au récepteur par des antagonistes de CXCR4 (ALX40-4C, T-22) ou de CCR5 (SCH-C et D, TAK-779,...) [625] ;
- l'inhibition de l'intégrase [100, 321, 370] ;
- le blocage de la maturation virale lors du passage de la p25 à la p24 avec, à la clef, la production de virions non fonctionnels (PA-457) [625].

3. SCHEMAS THERAPEUTIQUES ACTUELS

1996 marque un tournant dans la prise en charge. Les conclusions de plusieurs études mettant en lumière un bénéfice à la fois clinique, virologique et immunologique après utilisation d'associations de trois antirétroviraux comprenant un IP sont communiquées. Une réduction de la virémie plasmatique de l'ordre de 2,5 à 3 \log_{10} , une augmentation du taux de lymphocytes T CD4 supérieure à 100/mm³ sont obtenues pour la première fois [369]. Dès lors, le concept de trithérapie s'impose.

Les stratégies thérapeutiques actuelles visent à obtenir une inhibition maximale et durable de la réplication virale, à prévenir ou à restaurer le déficit immunitaire, afin de réduire la morbidité et la mortalité dues à l'infection, tout en préservant la qualité de vie [180, 276].

L'absence d'éradication du VIH, la fréquence des effets secondaires liés aux antirétroviraux et le risque associé de diminution de l'observance [180, 276], les interrogations concernant la tolérance à long terme [276], la reconstitution des défenses immunitaires observée même en cas d'immunodépression profonde ont amené les experts à reconsidérer le moment où le traitement doit être débuté [180, 276]. Ainsi, dans les recommandations publiées en 2002, le nombre de copies d'ARN VIH n'occupe plus qu'une place annexe dans les critères de décision, sauf s'il est supérieur à 100 000. En outre, le seuil critique pour les lymphocytes T CD4 est maintenant de 350/ mm³ [180].

Globalement, trois types de situation sont distingués (Tableau 1.VI.13).

Tableau 1.VI.13 : Critères qui guident la décision de débiter un premier traitement antirétroviral : recommandations du groupe d'experts français en 2002 [180].

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Lymphocytes T CD4 < 200/mm³ ou patients symptomatiques :
recommandé dans tous les cas.2. Lymphocytes T CD4 entre 200 et 350/mm³ :
possible : le moment optimal n'est pas connu.3. Lymphocytes T CD4 > 350/mm³ :
non recommandé sauf cas particulier.<ul style="list-style-type: none">● La valeur de la charge virale plasmatique doit être prise en compte quand elle est supérieure à 100 000 copies/ml, si les T CD4 sont entre 200 et 350/mm³.● Une décision ne doit être prise que sur deux examens successifs.● L'évolutivité immunovirologique doit également être prise en compte. |
|---|

Au moment de commencer un traitement, l'objectif fixé est de rendre la charge virale indétectable dans un délai de 3 à 6 mois. Celui-ci ne peut être atteint que grâce à une combinaison d'au moins trois molécules. Parmi l'éventail des possibilités, le choix du médecin s'orientera vers les schémas avec des prises simples et tiendra compte du profil des effets indésirables de chacun des médicaments.

Les associations recommandées par le groupe d'experts français, en 2002, sont reproduites dans le tableau (Tableau 1.VI.14). Précisons que chez les patients qui sont à un stade avancé de la maladie (sida, taux de lymphocytes inférieur à 200/mm³ et/ou charge virale plasmatique dépassant 100 000 copies/ml), une trithérapie avec un IP associé à du ritonavir à faible dose ou une quadrithérapie sont les meilleures options [180].

Tableau 1.VI.14 : Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral : recommandations du groupe d'experts français en 2002 [180].

Choix préférentiel				
<u>Association de 2 IN + 1 IP</u>				
AZT + ddI			nelfinavir	
AZT + 3TC	l'une des trois	+	indinavir/ritonavir	l'un des 4
d4T + 3TC			lopinavir/ritonavir	
			saquinavir/ritonavir	
<u>Association de 2 IN + 1 INN</u>				
AZT + ddI			éfavirenz	l'un des 2
AZT + 3TC	l'une des trois	+	névirapine	
d4T + 3TC				
<u>Association de 3 IN</u>				
AZT + 3TC		+	abacavir (ABC)	
Alternatives				
<u>Expérience moindre ou absence d'AMM</u>				
2 IN + amprénavir/ritonavir				
ddI + 3TC + IP ou INN				
ABC + 3TC + IP ou INN				
ABC + 3TC + ddI				
ABC + 3TC + d4T				
AZT + 3TC + ddI				
<u>Rapport bénéfice/inconvénients moins bon</u>				
2 IN + indinavir seul				
d4T + ddI + IP ou INN				

Quelle que soit la situation, la prescription doit être précédée d'une étape d'information. Celle-ci conditionne l'adhésion.

En cas d'échec, la conduite à tenir dépend du degré de ce dernier. Dans certains cas, la composition de la nouvelle ligne thérapeutique est guidée par les résultats des tests génotypiques de résistance [180].

4. REPERCUSSIONS DES TRITHÉRAPIES

L'année 1996 a été marquée par la mise à disposition des IP et l'introduction des trithérapies. Rapidement, la part représentée par ce schéma thérapeutique a augmenté chez les personnes traitées [70]. Ses effets immunovirologiques ont retenti sur leur état de santé et, par conséquent, ont entraîné des modifications de l'activité hospitalière.

En France, pour la première fois depuis le début de l'épidémie, une diminution significative du nombre de nouveaux cas de sida est enregistrée entre les deux semestres de 1996 : elle atteint 21%, alors qu'elle était plus modeste au cours des deux années précédentes (autour de 5%). Cette baisse est observée à la fois chez les homo/bisexuels, les hétérosexuels et les UDVI [454]. La décroissance s'est poursuivie à un rythme soutenu jusqu'en 1998, puis s'est atténuée [349].

De façon contemporaine, une réduction du nombre de décès de 25% est rapportée entre 1995 et 1996 [631]. Avec le temps, elle s'est également nettement affaiblie et, depuis 2000, la mortalité est stable [349].

Ces deux phénomènes ont également été observés dans d'autres pays à revenu élevé [118, 416, 518, 524, 567].

Ce n'est pas tout : les trithérapies amènent également un allongement de la survie au stade de sida [434, 496, 585, 598]. Par exemple, en Australie, entre 1991 et 1996, elle passe de 16 à 27,7 mois [434]. Toutefois, en Italie, l'amélioration est moindre chez les femmes [598].

Parallèlement, les puissantes associations d'antirétroviraux retardent la survenue du sida [191].

Tous les changements que nous venons de citer ont eu un impact sur les différentes activités de soins. Les bénéfices des trithérapies dont les médias se sont faits l'écho ont probablement contribué à l'augmentation du nombre de patients suivis, en France, entre 1995 et 1996. Durant cette période, le nombre de journées en hospitalisation classique a chuté de 34%. Dans le même temps, le nombre d'hospitalisations de jour et celui de consultations ont respectivement progressé de 9 et 21% [751]. Dans le service de maladies infectieuses de Nancy, une évolution similaire des modalités de prise en charge est constatée [483].

Sur une période plus longue (entre le deuxième trimestre 1995 et le deuxième trimestre 1999), après une phase de diminution nette, une stabilisation du nombre d'hospitalisations complètes se dessine. Globalement, les hospitalisations de jour sont également en baisse, alors que la hausse des consultations est non significative, compte tenu de l'accroissement de la file active [417].

5. DIFFICULTES

a. Effets délétères des antirétroviraux

Si les stratégies thérapeutiques actuelles ont considérablement amélioré le pronostic de l'infection par le VIH, leur utilisation peut être à l'origine de divers effets indésirables, dont les conséquences à long terme sont inconnues. Parmi elles, figurent les modifications de la répartition corporelle des graisses, les troubles du métabolisme glucidolipidique qui exposent à des complications cardiovasculaires, les manifestations liées à la toxicité mitochondriale et les atteintes osseuses [180, 294].

1) Modification de la répartition des graisses

La lipodystrophie peut prendre la forme d'une lipoatrophie et/ou d'une hypertrophie adipeuse. Dans le premier cas, la fonte adipeuse porte plus souvent sur le visage (aspect émacié), les membres et les fesses (visualisation anormale des muscles, des reliefs osseux et des veines périphériques). Dans le second, l'accumulation de graisses se produit au niveau du tronc, de l'abdomen, des seins (il en résulte une hypertrophie mammaire), de la région cervicodorsale (formation d'une « bosse de bison ») et des creux sus-claviculaires [180, 294].

Selon les études, la prévalence de ces anomalies est très variable [180, 674] : elle va de 18 à 70% [180]. L'incidence, elle, est moins bien déterminée [180, 294].

Plusieurs facteurs favorisants ont été mis en évidence. Ce sont : l'âge [180, 294, 674], le sexe [180, 674], le poids [674], l'ancienneté et la sévérité de l'infection [180], la durée totale des traitements antirétroviraux [180, 294, 674]. L'hypertrophie se rencontre plus volontiers chez les femmes, alors que la présentation lipoatrophique prédomine chez les hommes [294].

Le risque de survenue d'une lipodystrophie dépend des molécules. Initialement, les IP ont été incriminés, mais des descriptions ont ensuite été rapportées chez des personnes ne recevant que des IN [674]. Dans une recherche récente, le rôle favorisant de la combinaison stavudine-didanosine a été repéré [124]. Par ailleurs, la stavudine induit plus volontiers une lipoatrophie [180, 467], alors que les IP entraînent plutôt une accumulation adipeuse [180].

Ces manifestations apparentes peuvent retentir sur l'image de soi et la confiance en soi [79] et, au bout du compte, être source d'un émoussement des capacités à entrer en relation avec l'autre [210]. Elles ont aussi des répercussions sur la sexualité (baisse de l'activité, du plaisir) [210].

2) Troubles du métabolisme glucidolipidique

A ces modifications de la répartition graisseuse, s'associent souvent des perturbations du métabolisme glucidolipidique [111, 674], pouvant faire le lit de complications cardiovasculaires.

Les anomalies glucidiques recensées sont un hyperinsulinisme, une intolérance au glucose et un diabète de type 2, l'hyperinsulinisme étant le plus fréquent (plus de 40 %).

Concernant les dyslipidémies, l'hypertriglycéridémie occupe une place centrale et survient chez 15 à 70% des patients traités. Le taux de cholestérol total s'élève, lui, dans 20 à 50 % des cas, au profit du cholestérol LDL (*low density lipoprotein*).

Ces deux types de troubles métaboliques ont des facteurs de risque en commun (l'âge, l'obésité tronculaire) et ils interfèrent entre eux [180].

3) Toxicité mitochondriale

L'inhibition de l'ADN polymérase- γ mitochondriale causée par les IN est à l'origine d'un ensemble d'effets toxiques. Leur expression varie suivant les molécules. Ainsi, une myopathie se développe plus volontiers sous zidovudine, une neuropathie périphérique sous didanosine, zalcitabine ou stavudine, une pancréatite sous didanosine ou stavudine [91, 180], la lipoatrophie pouvant être imputée à tout médicament de cette classe [180].

Quand l'utilisation normale de l'énergie par la cellule est perturbée, le pyruvate est transformé en lactate, avec à la clef une augmentation de son taux dans le sang [180, 746].

Au début, les signes cliniques sont peu spécifiques. Ce sont une fatigabilité musculaire, des myalgies, des paresthésies et, plus rarement, des troubles digestifs. Ceux-ci s'inscrivent souvent dans un contexte de lipodystrophie et de stéatose hépatique [180]. Dans certains cas, le tableau évolue vers une acidose lactique qui peut être fatale [180, 746]. Celle-ci est annoncée par un amaigrissement brutal, une dyspnée et une accentuation de la fatigabilité musculaire [180].

En pratique, la mesure de la concentration plasmatique de lactate n'est effectuée que lorsque des symptômes cliniques ou des anomalies biologiques font suspecter une toxicité mitochondriale. Tout résultat supérieur à 2 mmol/l doit être contrôlé sur un nouveau prélèvement réalisé en respectant les règles inhérentes à cet examen [180].

4) Atteintes osseuses

Au cours de ces dernières années, plusieurs publications ont souligné l'existence d'une perte accrue de la masse osseuse chez les sujets infectés par le VIH (ostéopénie, ostéoporose) [180, 523, 752]. Quelques cas d'ostéonécrose de la tête fémorale ont également été décrits [63].

La responsabilité des traitements et, en particulier, des IP a rapidement été évoquée [180, 523, 752]. Cependant, les études ultérieures n'ont pas confirmé la présence d'un lien direct [13, 180, 388]. En réalité, de multiples facteurs interviennent dans la déminéralisation osseuse [13, 180], comme par exemple l'utilisation de corticostéroïdes, une hyperlipidémie [13], l'alcoolisme [13, 180], des troubles de la coagulation [13]...

b. Résistance aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux est liée au développement de mutations sur les gènes codant pour la TI, la protéase ou la gp41.

Les VIH sont caractérisés par une très grande variabilité. Celle-ci est due à la faible fidélité de la TI, au haut pouvoir de réplication du virus et à la persistance de l'infection [101, 747]. Ainsi, compte tenu de la dynamique virale, Ho estime qu'au cours d'une journée, chaque position du génome subit de nombreuses mutations [338]. Ce phénomène survient au hasard et peut toucher le gène codant pour une cible thérapeutique. Avec le temps, les mutations s'accumulent [101, 747].

Pour certains inhibiteurs de la TI, un seul changement de la séquence en acides aminés suffit à conférer une résistance. Pour la lamivudine, le codon 184 est un point clef [101]. Concernant les IP, l'association de plusieurs modifications est nécessaire [101, 747].

Par ailleurs, l'existence d'une résistance croisée à l'intérieur d'une même classe de médicaments limite les choix thérapeutiques ultérieurs [101]. Dans certaines situations définies, la prescription peut être guidée par les résultats d'un test génotypique [180].

Quoiqu'il en soit, la seule manière de diminuer le risque d'émergence de virus résistants est le contrôle optimal de la charge virale [101, 747].

En réalité, la perte de sensibilité aux antirétroviraux dépasse largement l'échelon individuel et pose un problème de santé publique, une fréquence élevée de transmissions de souches résistantes étant notée après des rapports sexuels [677, 823] ou l'injection de drogues par voie intraveineuse [677].

c. Observance

Comme nous l'avons vu précédemment, l'obtention d'une inhibition maximale de la réplication virale est capitale. Cette efficacité virologique implique un respect strict des modalités de traitement (doses, nombre de prises, intervalles entre celles-ci, contraintes alimentaires). Ce comportement est appelé observance [180].

Celui-ci suppose le consentement du sujet, et même, qu'il s'approprie sa prise en charge. Cette étape préalable d'adhésion est le fruit d'une préparation entamée bien avant la prescription. Elle vise à informer le patient. La complexité des schémas thérapeutiques, les effets indésirables potentiels et le rôle stratégique de l'observance lui seront notamment indiqués [180]. En effet, dès que cette dernière est inférieure 95%, le taux d'échec virologique progresse nettement [570, 571] et le nombre de jours d'hospitalisation augmente de manière significative [571].

Des études longitudinales ont permis de constater que l'observance n'est pas linéaire dans le temps [180]. Elle subit l'influence de nombreux facteurs qui sont de quatre ordres.

Le premier groupe est représenté par les éléments personnels. Un jeune âge [128, 290, 571], un faible niveau d'éducation [128, 570], une consommation abusive d'alcool [128, 320, 570], une toxicomanie active [128, 290, 320], une dépression [128, 290, 341, 570, 721] sont souvent considérés comme péjoratifs, mais ils ne sont pas forcément synonymes de non-respect des consignes [128]. En fait, l'attitude face au traitement est difficile à prévoir [128, 180, 571]. Dans une enquête, l'estimation des médecins concernant le degré d'observance de leurs patients est erronée dans 41% des cas [571]. D'autre part, chez les usagers de drogues sous buprénorphine haut dosage, elle est améliorée [517].

La seconde classe est constituée par les facteurs en rapport avec les médicaments. Ce sont, en particulier, le nombre de prises, les contraintes alimentaires, les effets indésirables [128]. Un lien entre la perception subjective de ces manifestations et le risque de non-observance a été mis en évidence [180]. Par exemple, l'existence d'une corrélation entre la présence de signes de lipodystrophie et un relâchement dans le suivi de la multithérapie a été observée au bout de 20 mois, chez des patients initialement observants [214].

Le troisième point correspond aux relations malade-médecin. Quand elles sont de bonne qualité, elles motivent le patient à respecter rigoureusement le schéma thérapeutique. De plus, le praticien peut l'aider à organiser les prises en fonction de ses activités [128].

Enfin, interviennent les expériences lors de précédents recours au système de soins [128].

Au total, l'appartenance à un groupe social ne permet pas de préjuger de l'observance et l'accent doit être mis sur un accompagnement personnalisé. Comme dans toute autre situation, les capacités d'écoute, d'empathie du médecin sont très importantes.

d. Interactions médicamenteuses

Avant de rédiger une ordonnance, il est de règle de vérifier que le traitement envisagé est compatible avec chacun de ceux que la personne reçoit déjà et, notamment, avec les antirétroviraux.

Dans deux études, où ont été analysées, de façon rétrospective, les prescriptions de populations de patients, une grande fréquence d'interactions médicamenteuses avec les IP a été relevée [608, 780]. Dans la revue de Preston *et al*, les molécules les plus souvent incriminées dans des associations inappropriées sont la clarithromycine, la rifabutine, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, suivis par les benzodiazépines [608]. Les malades les plus exposés à ce type de situation sont ceux qui ont un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à $100/\text{mm}^3$ et/ou ceux qui sont sous polymédication [608, 780].

Néanmoins, ces conclusions accablantes doivent être nuancées, ces deux évaluations ayant été réalisées peu après l'arrivée des IP. Gageons que depuis lors les connaissances des praticiens se sont améliorées.

e. Accès aux antirétroviraux dans les pays à économie faible ou moyenne

L'ampleur de l'épidémie d'infection par le VIH dans les pays à économie faible ou moyenne, particulièrement en Afrique subsaharienne, est catastrophique [561] et il aura fallu attendre bien des années avant que leurs dirigeants s'investissent effectivement dans une politique de lutte contre le sida [314, 561].

Parallèlement, les initiatives des pays à revenu élevé pour leur venir en aide ne se sont véritablement concrétisées qu'assez récemment (création du fonds mondial des Nations unies en 2001) [314, 561] et les firmes pharmaceutiques ont été, dans un premier temps, très réticentes à fournir des antirétroviraux à tarif préférentiel [314].

Par conséquent, l'accès aux traitements est, à quelques exceptions près, très limité dans les régions du monde qui en ont le plus besoin : il concerne moins de 1% des personnes infectées en Afrique [314]. Pour mémoire, les pays à économie faible ou moyenne abritent 95% de la population mondiale contaminée [71].

B. IMMUNOTHERAPIE

D'une part, les thérapies antirétrovirales ont des limites : absence d'éradication virale, complexité et toxicité à long terme, émergence de variants viraux résistants.

D'autre part, au début de l'infection et, de façon plus durable, chez les sujets non progressifs à long terme, la réponse immunitaire permet de contrôler la charge virale [293, 433].

Ces constatations ont suscité le développement de stratégies complémentaires, telles que l'immunothérapie. Les bénéfices escomptés sont le maintien ou la préservation d'une réponse immunitaire anti-VIH, la restauration et/ou la stimulation d'une réponse immunitaire spécifique d'antigènes, l'expansion et/ou la préservation du compartiment lymphocytaire T CD4 [180].

1. IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE

a. Interleukine-2

L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine fabriquée par les lymphocytes T CD4 qui a la propriété de générer une prolifération des lymphocytes T in vitro [224].

Au cours des essais, elle a eu l'effet espéré : une remontée du taux de lymphocytes T CD4 a été observée [180, 224, 418].

Actuellement, en France, l'IL-2 dispose d'une ATU de cohorte. Elle est réservée aux patients chez qui un traitement antirétroviral bien conduit comportant un IP n'a pas provoqué une reconstitution immunitaire suffisante.

Elle est administrée par voie sous-cutanée, deux fois par jour, lors de cures de 5 jours, espacées de 6 à 8 semaines [168, 180].

b. Interféron- α pégylé

L'interféron- α a une action à la fois antivirale et favorable sur l'immunité [180, 742].

L'adjonction d'une molécule de polyéthylène glycol lui octroie des caractéristiques pharmacocinétiques plus intéressantes. Une seule injection par semaine est nécessaire [742].

Plusieurs essais sont en cours, afin d'évaluer son efficacité [180].

2. IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE

La réponse immunitaire spécifique anti-VIH étant globalement faible sous traitement, des approches destinées à la stimuler ont été développées [293, 591].

La vaccination thérapeutique s'inscrit dans ce cadre. Par rapport aux interruptions thérapeutiques, elle a l'avantage de ne pas exposer à un rebond virologique [180, 433]. Elle a pour buts un meilleur contrôle de la réplication virale et un ralentissement de l'évolution du déficit immunitaire, ce qui permettrait, au bout du compte, un maintien de l'équilibre immunovirologique, en épargnant les antirétroviraux [180, 433, 591].

Différents immunogènes ont été testés : des protéines d'enveloppe recombinantes, une souche de VIH inactivée, des virus recombinants, des séquences d'ADN nu, [180, 433]... Si la tolérance des premiers candidats-vaccins a été bonne, ils n'ont pas apporté de bénéfice clinique, si bien qu'à présent d'autres voies sont explorées [433, 591]. En France, les essais qui sont menés portent sur le vecteur canarypox recombinant, les lipopeptides, le vaccin inactivé (Remune[®]) [180]. Une amélioration des résultats est attendue de la combinaison de deux immunogènes ou de l'association à l'IL-2 [180, 433].

C. RESEAUX VILLE-HOPITAL

1. HISTORIQUE ET SITUATION ACTUELLE

Si l'infection par le VIH a entraîné des bouleversements dans la société, elle a également contribué à modifier le système sanitaire. Durant les premières années qui ont suivi l'émergence de cette nouvelle pathologie, la prise en charge des malades reposait principalement sur l'hospitalisation classique.

A la fin de l'année 1988, ont été créés les centres d'information et de soins pour l'immunodéficience humaine (CISIH). De façon contemporaine, l'organisation ambulatoire des soins a pris son essor avec le développement des hôpitaux de jour et des consultations.

Parallèlement, l'amélioration clinique procurée par les progrès thérapeutiques a demandé une plus grande participation des praticiens généralistes dans le suivi des patients [508]. La complexité et la lourdeur de celui-ci ont incité les acteurs de santé à sortir de leur isolement, à collaborer et à rompre le clivage traditionnel entre médecine hospitalière et médecine de ville. A partir de 1985 se sont mises en place des expériences informelles de travail en réseau [141, 237].

La circulaire du 04 juin 1991 «relative à la mise en place des réseaux ville-hôpital dans le cadre de la prévention et de la prise en charge sanitaire et

sociale des personnes atteintes d'infection à VIH» leur a donné une reconnaissance officielle et un cadre juridique [136]. Dès lors, les réseaux se sont multipliés : après avoir doublé entre 1992 et 1993 [425], leur nombre est de 73 en mars 1995 [237]. En 2000, la Direction des hôpitaux en recense 90 [20].

Si le développement des premières structures a suivi l'expansion géographique de l'épidémie sur notre territoire [425], leur densité reste plus importante dans les régions où la prévalence de la séropositivité est élevée (Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur) [141].

2. AGORA : LE RESEAU VILLE-HOPITAL DE MEURTHE-ET-MOSELLE

Le réseau ville-hôpital meurthe-et-mosellan a été fondé le 08 décembre 1995. Cette association, régie par la loi de 1901, a secondairement été baptisée Agora.

Les objectifs de ce réseau monovalent VIH, définis dans ses statuts, sont :

« - de développer des relations de partenariat entre les structures sanitaires, les professionnels de santé, et les intervenants du champ médico-social associatif qui prennent en charge des personnes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;

- d'actualiser les connaissances sur l'infection par le VIH pour les différents membres du réseau ;

- de permettre aux différents intervenants de se connaître et de réaliser un carnet d'adresses opérationnel ;

- de favoriser l'information et la réflexion des différents membres du réseau ;

- de faciliter les échanges sur des cas concrets rencontrés dans leur activité quotidienne par les différents acteurs de soins ou les acteurs du champ social ;

- d'articuler la continuité des soins à domicile en liaison avec le pôle hospitalier ;

- de mettre en œuvre toutes actions en rapport avec la prise en charge des personnes séropositives pour le VIH, en tenant compte du libre choix du patient et dans le respect du secret médical,

- de participer aux actions d'information, de prévention dans l'environnement sociologique de l'agglomération nancéenne » [8].

Ce réseau est implanté en Meurthe-et-Moselle, département qui détient le taux de cas de sida cumulés par million d'habitants le plus élevé de la région Lorraine (396,5 au 31 décembre 2001) [349].

Son budget est alimenté par les cotisations et par les subventions de la direction départementale de l'action sanitaire et sociale.

Le président (Monsieur le Docteur Mathieu) est médecin généraliste, attaché dans le service de maladies infectieuses et tropicales, si bien qu'il joue un rôle d'interface très important. De plus, il travaille à l'hôpital local de Pompey, établissement avec lequel les relations sont facilitées. Cette structure de proximité assure l'accueil des patients nécessitant une prise en charge dans une unité de suite, notamment celui des malades souffrant d'un CDS.

Agora compte 103 adhérents dont 43 sont médecins (données de 2002). Certaines spécialités, pourtant concernées par l'infection par le VIH (neurologie, dermatologie,...), ne sont pas représentées, tout comme les pharmaciens du centre hospitalier universitaire (CHU). Alors que les besoins en soins psychiatriques et en aide psychologique sont souvent rappelés [204], seuls une psychologue libérale et un psychiatre se sont investis dans cette association. Le centre psychothérapique de Nancy (CPN) n'a qu'un seul membre (son médecin du travail). En pratique, cette situation a des répercussions : les relations entre le service de maladies infectieuses et cet établissement ne sont pas toujours aisées...

Agora dispose de quatre commissions ayant pour axes de travail :

- la prise en charge médicosociale et les soins à domicile ;
- l'éthique et la qualité de vie ;
- l'information et la prévention ;
- la formation. A ce propos, signalons l'existence d'un diplôme inter-universitaire « Infection par le VIH », organisé en partie par Messieurs les Professeurs Canton, May et Rabaud.

L'amélioration de l'état de santé des personnes infectées par le VIH consécutive à l'avènement des trithérapies a entraîné une modification de l'activité du réseau. Actuellement, celle-ci se répartit essentiellement entre la collaboration avec le collectif sida de la ville de Nancy, la formation continue et la prévention, cette dernière étant un pôle très important.

VII - PREVENTION

L'absence de traitement curatif, ainsi que la capacité de diffusion fulgurante de l'infection par le VIH mettent en lumière l'importance de la prévention. Celle-ci repose sur l'information concernant les modes de transmission et sur la mise en œuvre des moyens visant à réduire les risques de contamination.

A. INFORMATION ET DEPISTAGE

Le praticien de ville, notamment le médecin traitant, est un relais privilégié pour donner des conseils personnalisés de prévention. Grâce à la relation de confiance établie, il est bien placé pour aborder, lors du colloque singulier, ce qui touche l'intimité de son patient. Par des informations claires, intelligibles, il peut l'inciter à adopter un comportement de prévention, et, si nécessaire, lui proposer un test de dépistage. Ce dernier ne sera effectué qu'avec son consentement.

Parallèlement, des centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) ont été mis en place en 1988. Ils répondent à une démarche individuelle volontaire. Leurs caractéristiques, gratuité et respect de l'anonymat, contribuent à atteindre, au moins en partie, une population très exposée [113].

Ce dispositif d'information et de dépistage gratuit a été élargi en 1992, mais de façon non anonyme, aux dispensaires antivénéériens non agréés comme CDAG, aux consultations prénuptiales et prénatales des centres de protection maternelle et infantile, puis aux centres de planification et d'éducation familiale [292].

Pour l'année 2000, la proportion globale de tests positifs dans les CDAG est de 4,9 pour 1000 [292].

En dehors de la promulgation de mesures à visée individuelle, les autorités sanitaires ont rendu systématique et obligatoire, le dépistage du VIH sur les dons de sang, d'organes ou de sperme [22].

B. PREVENTION DE LA TRANSMISSION SEXUELLE

La prévention repose à la fois sur le dépistage et le traitement des infections sexuellement transmissibles (IST) et sur une modification des comportements sexuels. L'utilisation du préservatif est essentielle : elle doit être prônée dans des messages de prévention convaincants. Parallèlement, la réduction du nombre de partenaires sexuels et le choix de pratiques sexuelles à moindre risque sont à encourager [507].

En ce début de troisième millénaire, le préservatif masculin reste l'outil de prévention numéro un. Il constitue une barrière physique efficace contre le VIH, sans toutefois offrir une protection absolue. En moyenne, le taux de ruptures est de 1 % lors de pénétrations vaginales et de 5 % lors de rapports anogénitaux. Rappelons que la lubrification doit être effectuée avec des produits aqueux, sous peine de le fragiliser [184].

Le préservatif féminin, récemment mis sur le marché en France, présente l'avantage de permettre aux femmes d'assurer de façon autonome leur protection. Cependant, sa diffusion inégale dans les pharmacies et son coût élevé freinent son emploi [180, 741].

D'autres méthodes de prévention, comme les gels microbicides, sont en cours de développement [60] et certaines molécules donnent des résultats encourageants [798].

Par ailleurs, l'effet de la circoncision a été observé dans différentes populations. D'une part, une méta-analyse d'études menées en Afrique subsaharienne conclut à une réduction du risque de transmission du VIH de la femme à l'homme, quand l'homme est circoncis [801]. D'autre part, une recherche conduite chez des homosexuels, en Australie, suggère une absence de protection dans ce groupe [312]. Des travaux complémentaires sont nécessaires, afin de déterminer si la circoncision est réellement une arme contre le sida.

Compte tenu des interactions existant entre l'environnement et le comportement intime, la politique de prévention serait incomplète si elle se contentait d'interventions au niveau individuel. Par conséquent, des programmes ayant pour objectif une diminution de la vulnérabilité dans les domaines civil, politique, économique, social, culturel sont mis en place conjointement avec les stratégies plus classiques [562].

Actuellement, les IST sont redevenues un sujet préoccupant. En effet, en France, une augmentation du nombre de gonococcies a été identifiée en 1998 et cette tendance a été confirmée en 1999 et en 2000 [295]. De façon contemporaine, une recrudescence de la syphilis est enregistrée. Elle concerne principalement des hommes homosexuels. La moitié des malades est infectée par le VIH et, dans la plupart des cas, des antécédents d'IST sont relevés [156].

Cette résurgence des gonococcies et de la syphilis n'est pas isolée : le phénomène est signalé dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest (Royaume-Uni, Pays-Bas,...) [156, 188, 546].

Ces données témoignent d'une hausse des rapports sexuels non protégés et sont un signe d'alerte. Le risque d'apparition d'une nouvelle vague de contaminations par le VIH est d'autant plus élevé que les IST favorisent la transmission du virus [295].

Dans les pays nantis, une augmentation de la fréquence des pénétrations anales sans préservatif est constatée chez les homosexuels masculins [198, 565, 727]. L'une des causes de ce relâchement serait le changement de la perception de la maladie induit par l'avènement des multithérapies comportant un IP. Kelly *et al* ont mis en évidence ce fait dès 1998. Parmi l'échantillon de 379 hommes homo / bissexuels qu'ils interrogent, 10 % pensent que le sida est maintenant en

voie de guérison, tandis que 13 % estiment qu'il constitue une menace moins grave que par le passé. Ces opinions se traduisent dans leurs actes. Globalement, 8 % d'entre eux reconnaissent utiliser moins les pratiques sexuelles à moindre risque depuis l'arrivée des combinaisons d'antirétroviraux. La proportion passe à 18 % dans le sous-groupe d'hommes infectés qui précisément en reçoivent [377].

Lors de l'analyse de trois études ultérieures menées en Australie, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, le lien entre l'optimisme soulevé par les thérapies antirétrovirales et les comportements à risque est confirmé [727].

Plusieurs recherches récentes réfutent, au contraire, toute relation de causalité entre les traitements puissants et le relâchement de la prévention [414].

Une pratique appelée « *dipping* » vient d'être décelée chez les homosexuels masculins. Celle-ci correspond à quelques pénétrations anales, furtives, non protégées, au cours des préliminaires. Ses risques ne sont pas reconnus par ceux qui s'y livrent [683].

Par conséquent, les messages de prévention doivent être en permanence révisés et modulés, sous peine d'être inefficaces. D'une part, il faut rappeler les dangers inhérents aux rapports sexuels sans préservatif, l'un d'eux étant l'acquisition de souches de VIH multirésistantes [327]. D'autre part, des informations claires et précises concernant l'emploi de ce dispositif doivent être fournies.

C. PREVENTION DE LA TRANSMISSION PAR VOIE SANGUINE

La transmission par voie sanguine peut se produire dans différentes circonstances et les mesures de prévention sont adaptées à chacune d'elles. Nous allons les examiner tour à tour.

1. L'USAGE DE DROGUES PAR VOIE INTRAVEINEUSE

L'ampleur de l'épidémie de sida, la propagation des hépatites virales B et C ont obligé les pouvoirs publics à porter un autre regard sur la toxicomanie et à développer peu à peu une politique de réduction des risques [456]. Celle-ci comporte deux grands volets : l'accès au matériel d'injection stérile et la prescription de traitements de substitution.

a. Accès au matériel d'injection stérile

En France, plusieurs mesures visent à diminuer le partage et la réutilisation des seringues. La plus ancienne est le décret de mai 1987 qui autorise leur vente libre dans les pharmacies. Elle a été suivie par la commercialisation en officine, fin 1994, de conditionnements appelés stéribox [225, 776]. Ceux-ci se composent de deux seringues, de deux tampons alcoolisés, d'une dose d'eau stérile, d'un préservatif, de messages de prévention, auxquels s'ajoutent depuis le début de l'année 2000, deux récipients pour préparer la solution à injecter [355].

Afin d'améliorer la disponibilité du matériel d'injection, des distributeurs / récupérateurs de seringues ont été implantés en 1995 [225, 355, 776]. Ce dispositif est complété par des programmes d'échange de seringues (PES) qui sont organisés sous diverses formes (bus, boutiques, travail de rue) [225].

Dans notre pays, la fourniture de seringues est assurée principalement par les pharmacies [225, 355]. La croissance de la consommation globale entre 1995 et 1999 (+ 15 %) reflète une modification des pratiques des UDVI [226].

Non seulement les PES délivrent des seringues stériles et retirent le matériel usagé de la circulation, mais ils offrent aussi des conseils de prévention et des préservatifs [209, 225]. De plus, ils permettent d'atteindre les usagers les plus marginalisés [687] et de leur proposer une orientation vers des structures de soins et de dépistage, ainsi que vers les services sociaux [209, 225].

Bien que plusieurs revues de la littérature successives aient établi leur efficacité [187, 209, 272, 733], les PES sont remis en question dans certains pays, en particulier aux Etats-Unis [209, 401, 687, 733]. Si la principale crainte exprimée qu'est la facilitation de la diffusion du VIH dans la population d'UDVI n'apparaît pas fondée [687], des obstacles politiques, légaux, financiers retardent la mise en place de ces expériences [209, 401, 733] et sont responsables de plusieurs milliers de contaminations [209, 733].

L'efficacité des PES est optimale quand ils sont instaurés précocement, en quantité suffisante, et qu'ils s'intègrent dans une politique globale de prévention [209]. L'exemple australien est très parlant : parmi les usagers fréquentant les PES en 1997, la prévalence de l'infection par le VIH était de 3 % [733]. A titre de comparaison, en 1998, en France, elle était comprise entre 14 et 19 % dans la population d'UDVI [226].

Rappelons que l'utilisation de seringues à usage unique doit s'accompagner du non- partage du matériel de préparation [180].

b. Traitements de substitution

Parallèlement à ces actions visant à améliorer la sécurité des injections, de nouveaux modèles de prise en charge, non centrés sur la désintoxication, ont été adoptés. Dans les programmes de substitution, l'administration intraveineuse d'une substance opiacée illicite (héroïne le plus souvent) est remplacée par la prescription par voie orale d'un succédané [45].

Globalement, la méthadone est la molécule la plus employée. La plupart des publications analysées par Gibson *et al* reconnaissent son efficacité [271]. Elle permet de réduire les comportements à risque liés à la pratique des injections ou associés au commerce sexuel destiné à financer l'achat de drogues [209, 271]. La participation à un programme de maintenance facilite le recours aux services de dépistage et de soins de l'infection par le VIH. La méthadone favorise également l'observance des traitements antirétroviraux [209]. Si sa prescription va de pair avec un accompagnement médical et psychosocial, le risque que le patient consomme de la cocaïne est moindre [271]. En outre, la substitution entraîne une diminution des actes délictueux qui se traduit par une baisse du nombre des arrestations [209].

L'un des principaux déterminants de l'impact de ce produit est sa disponibilité [209]. Une étude menée dans les douze pays de la Communauté européenne, au cours de la période 1990-1992, avait relevé des disparités d'accès [296] qui se vérifient encore quelques années plus tard. A titre d'exemple, le Danemark compte huit fois plus de places de méthadone que la France. Dans le reste du monde, de grandes inégalités règnent également [209].

Les premiers essais français de méthadone furent très limités. Néanmoins, l'évaluation reconnut la validité de cette approche qui n'était plus centrée sur l'objectif d'abstinence. 1995 a été une année clef. L'élargissement du cadre d'utilisation a été suivi de l'AMM en mars [776]. Depuis lors, le nombre moyen d'utilisateurs par mois sous méthadone croît régulièrement. En 1999, il était de 4 900 dans les centres spécialisés de soins aux toxicomanes et de 3 500 en ville [226].

La méthadone n'est pas la seule réponse possible dans la prise en charge des pharmacodépendances aux opiacés. En France, la buprénorphine haut dosage (BHD) est également utilisée dans cette indication. Les procédures de prescription et de dispensation diffèrent, celles du Subutex[®] étant plus souples [456, 737]. Après sa mise sur le marché, sa consommation s'est accrue de façon exponentielle. Ainsi, dans l'hypothèse d'une posologie de 8 mg par jour, en

1999, en moyenne 66 000 usagers par mois étaient sous Subutex[®] [226], ce qui porte la part de ce traitement à près de 89 % pour l'année considérée. Par ailleurs, dans une cohorte française, une meilleure observance des combinaisons d'antirétroviraux comportant un IP a été enregistrée dans le groupe recevant la BHD [517].

Le LAAM (lévo- alpha- acétyl- méthadol) se distingue des autres produits par sa longue demi- vie qui permet un rythme de trois prises par semaine. Aux Etats-Unis, il a obtenu son agrément en 1993 [45, 442]. Sa commercialisation (sous le nom d'Orlaam[®]) initialement prévue en France, en janvier 2001, a été repoussée en raison de la survenue de troubles cardiaques graves [564].

Chez nos voisins allemands, la codéine constitue une option thérapeutique à côté de la méthadone [209]. La Suisse, elle, a expérimenté un programme de prescription médicale d'héroïne [144, 209].

c. Prise en compte du risque de transmission sexuelle

Jusqu'ici, nous n'avons abordé que le versant de la pratique des injections. Cependant, le risque de transmission sexuelle associé aux prises de produits, ceci quel que soit le mode de consommation [401, 596], et à l'abus d'alcool [596], est bien présent. Sa prévention doit être intégrée dans toute intervention destinée aux usagers de drogues [401, 596].

La nécessité de la protection lors des rapports sexuels doit également être rappelée aux UDVI qui débutent une multithérapie antirétrovirale, une partie d'entre eux la délaissant à ce moment-là [794].

d. Prise en compte des autres modes de consommation de drogues

Lors de l'inhalation, l'échange de pailles est proscrit.

De même, les pipes à crack, lorsqu'elles sont ébréchées, ne doivent pas être partagées [180].

2. LES SOINS

La prévention de la transmission par voie sanguine ne se cantonne pas au cadre de la toxicomanie. Elle comporte des mesures dont chacun bénéficie

lorsqu'il reçoit des soins. En premier lieu, citons la désinfection des instruments [98] et l'emploi de matériel stérile à usage unique. S'y ajoutent le dépistage obligatoire des anticorps anti-VIH sur chaque don de sang, de sperme ou d'organe et les méthodes d'inactivation virale utilisées lors de la constitution des concentrés de facteurs antihémophiliques [22, 413]. Ce dispositif est complété, depuis mai 2002, par la recherche systématique du génome viral du VIH-1 sur les prélèvements de sang ou de ses composants destinés à la préparation de produits sanguins labiles [179]. Concernant les dons d'organe, une antigénémie p24 est obligatoirement associée à la sérologie, le recours à la PCR étant, lui, optionnel [9].

Cependant, seuls les pays nantis ont des ressources financières rendant possible l'application rigoureuse de ces règles.

Dans les pays émergents, la politique d'amélioration de la sécurité transfusionnelle s'appuie sur deux axes : une réforme de l'approvisionnement et une diminution du nombre d'actes grâce à une appréciation stricte des indications [403].

3. LES RISQUES PROFESSIONNELS

Toute blessure ou piqûre, tout contact d'une peau lésée ou d'une muqueuse avec du sang ou un autre liquide biologique susceptible de contenir le VIH expose à un risque potentiel de contamination. Par conséquent, la prévention vise à limiter au maximum ces situations. En milieu de soins, elle repose sur le respect de précautions universelles et sur l'emploi de moyens d'inactivation du virus (produits chimiques, chauffage) [23, 98].

D. PREVENTION DE LA TRANSMISSION DE LA MERE A L'ENFANT

Dans le monde, naissent, chaque jour, 1 500 enfants infectés par le VIH, après que leur mère leur ait transmis le virus [180, 183]. L'amélioration des connaissances et les progrès dans le domaine thérapeutique ont permis d'établir des mesures de prévention de la TME, mais leur diffusion dans les pays en développement se heurte à de nombreux obstacles [562]. En France, elles ont contribué à l'augmentation du nombre de grossesses menées à terme par des femmes contaminées. En 2000, il était de 1 200. De façon contemporaine, la proportion d'enfants ayant acquis le VIH par transmission maternelle a nettement diminué : elle est de l'ordre de 1 à 2% [180].

Actuellement, pour 28 % des femmes enceintes infectées, la séropositivité est découverte au cours du suivi [180], ce qui souligne la nécessité de continuer à proposer systématiquement un test de dépistage lors du bilan prénatal [182].

Une fois diagnostiquée, la question de la poursuite de cette grossesse se pose. Elle doit être discutée avec la patiente et, si possible, avec le père, auquel la réalisation d'une sérologie doit être proposée. La décision s'appuie sur les éléments déterminant le rapport bénéfice-risque pour la mère et l'enfant [181, 183]. Plus des deux tiers des femmes choisissent de mener leur grossesse [183].

La prévention de la TME repose sur trois types de moyens : des mesures obstétricales, l'administration d'antirétroviraux et la suppression de l'allaitement maternel. Elle requiert une collaboration des différents spécialistes.

L'obstétricien dépiste et traite les IST. Il prévient également les autres facteurs de risque de TME et d'accouchement prématuré. Tout geste invasif ne peut être pratiqué que s'il est formellement indiqué et seulement après une période d'au moins 15 jours de prophylaxie anti-VIH, ce qui revient à anticiper son instauration. La même conduite est adoptée quand un accouchement prématuré est craint [180].

L'intérêt de la césarienne programmée, avant le début du travail et à membranes intactes, a été mis en lumière dans plusieurs publications [183]. Dans l'étude randomisée européenne, elle abaisse le taux de TME à 3,4 %, alors qu'il est de 10,2 % après accouchement par voie basse [757]. Si la césarienne programmée a l'avantage de diminuer l'exposition au VIH, elle n'est pas systématique pour autant. En 2002, elle est recommandée dans deux situations :

- en cas de traitement préventif par la zidovudine en monothérapie ;
- lorsque la charge virale est détectable (supérieure à 400 copies/ml) sous multithérapie en fin de grossesse et si les conditions obstétricales sont favorables [180].

Entre 1986 et 2000, la prise de zidovudine selon le schéma long et l'accouchement par césarienne programmée ont entraîné respectivement une réduction de 66 % et de 60 % du taux de TME [231].

La prophylaxie par antirétroviraux est une approche qui est apparue en 1994, à la suite de la démonstration de l'effet protecteur de la zidovudine administrée au cours de la grossesse, pendant le travail et chez le nouveau-né durant six semaines (essai ACTG 076) [147]. En France, cette molécule a permis de ramener le taux de TME à 5% au cours des années 1994-1995 [484]. Depuis lors, elle occupe une place centrale dans la stratégie de prévention.

L'efficacité d'autres médicaments anti-VIH a également été analysée dans ce cadre d'utilisation. L'adjonction de lamivudine (à partir de la trente deuxième semaine d'aménorrhée) au protocole de prescription de zidovudine défini dans

l'étude ACTG 076, a été évaluée [468, 787]. Elle fait chuter le taux de TME à 1,6% [468].

La névirapine, administrée en monothérapie, en une seule dose à la mère au cours de l'accouchement et au nouveau-né au troisième jour de vie est performante, selon les résultats à un an, d'un essai conduit en Ouganda, chez des femmes qui allaitent [323]. Par contre, elle n'apporte aucun bénéfice, si elle est ajoutée au traitement antirétroviral préexistant [203].

La prise en charge des femmes enceintes infectées fait l'objet de recommandations qui sont régulièrement révisées et adaptées en fonction de l'évolution des connaissances et de l'enrichissement de la pharmacopée. En pratique, cela s'est traduit en Europe, par une augmentation de la part des trithérapies parmi les régimes thérapeutiques instaurés au cours de la grossesse (moins de 1% en 1997 contre 44% en 1999) [231]. Actuellement, ce type de schéma est préconisé dans trois circonstances :

- chez les femmes ayant débuté leur grossesse, alors qu'elles recevaient des médicaments anti-VIH ;

- en cas d'indication pour elles-mêmes, chez celles qui ne sont pas traitées ou qui découvrent leur séropositivité au cours de la grossesse ;

- enfin, lorsque l'infection par le VIH est diagnostiquée tardivement (après le huitième mois, mais avant que le travail ne commence).

Lors du choix des molécules, la zidovudine sera privilégiée, alors que l'éfavirenz, la zalcitabine et la combinaison stavudine-didanosine seront proscrits [180].

La toxicité pour l'enfant des antirétroviraux reçus n'est pas encore bien déterminée, faute de recul suffisant. Concernant les IP, les données disponibles sont rassurantes. Parmi les INN, la névirapine en dose unique est bien tolérée, les conséquences d'une exposition prolongée étant peu documentées [180]. Rappelons que l'éfavirenz, dont la tératogénicité a été observée chez le primate, est contre-indiqué pendant la grossesse. La classe des IN, elle, est susceptible de provoquer une dysfonction mitochondriale à expression neurologique [180, 182, 183]. La prévalence de cette atteinte dans la cohorte des enfants suivis dans le réseau français est estimée à 0,3% en cas de monothérapie par la zidovudine et à près de 1% si deux IN ont été associés [180].

Dans les pays à économie faible, l'abaissement de la TME est un objectif prioritaire et des programmes de prévention ont été mis en place.

Toutefois, leur rendement est insuffisant, car beaucoup de femmes refusent le test VIH et le traitement, ou bien ne le suivent pas. Face à cette situation, afin d'améliorer leur efficacité, l'OMS a revu ses stratégies, en définissant trois axes d'intervention :

- premièrement, diminuer l'infection des femmes ;
- deuxièmement, éviter la survenue de grossesses non désirées chez celles qui sont séropositives ;
- et, en cas d'échec des mesures précédentes, réduire la TME.

Même si aucun dépistage n'a pu être effectué pendant la grossesse et au moment de l'accouchement, tout n'est pas perdu, les mères semblant adhérer plus facilement à cette démarche quand l'enfant est né, puis accepter de lui donner une thérapie antirétrovirale. A la lumière des résultats à court terme de plusieurs études entreprises en Afrique subsaharienne, le counseling après l'accouchement et la prophylaxie pédiatrique post-exposition représentent une démarche prometteuse [324].

L'allaitement maternel est une question délicate. Il serait responsable d'une proportion comprise entre un tiers et la moitié des contaminations, mais sa suppression systématique n'est pas acceptable. En effet, dans les régions pauvres, il s'en suivrait une augmentation de la mortalité et de la morbidité infantiles. Dans ces conditions, la promotion de l'allaitement au sein exclusif et l'enseignement d'une bonne technique constituent une option intéressante. Une étude récente suggère que ce mode d'alimentation serait associé à un taux de transmission du VIH plus faible que dans le cas d'une alimentation mixte [547]. Dans un essai randomisé mené au Kenya, les effets à 24 mois de l'allaitement maternel et artificiel ont été comparés. Ce dernier permet d'éviter 44 % des infections et entraîne une amélioration de la survie [540]. Compte tenu de ces résultats, l'utilisation de lait artificiel est la meilleure approche, sous réserve que son achat puisse être financé, ainsi que sa préparation et sa conservation assurées en toute sécurité [547].

E. ACCIDENTS D'EXPOSITION AU RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH

La nette diminution du nombre de séroconversions constatée chez les soignants ayant reçu de la zidovudine après un accident professionnel (moins 80 %) a suscité une réflexion à propos de la prise en charge des autres situations d'exposition [98, 181]. Après qu'un groupe d'experts français ait recommandé l'élargissement des indications du traitement prophylactique, cette mesure a été officiellement entérinée dans une circulaire d'avril 1998 [181].

Elle exige une évaluation du risque infectieux dans un délai très court. Quel que soit le type d'exposition (blessure dans un cadre professionnel ou non, relations sexuelles, partage du matériel d'injection), les principaux éléments à considérer sont :

- la sévérité de l'exposition déterminée par des critères spécifiques à chaque situation ;
- la nature du liquide biologique ;
- le statut sérologique et clinique de la personne source [98, 181].

Globalement, si cette dernière est atteinte d'une infection par le VIH ou appartient à un groupe à forte prévalence et s'il existe un risque significatif de transmission, la prophylaxie sera envisagée [98, 181]. Celle-ci doit être débutée au mieux dans les 4 premières heures et au plus tard 48 heures après l'exposition. Elle est poursuivie pendant 4 semaines [98, 180, 181].

Sa composition est décidée de façon individuelle en tenant compte des critères de gravité, de la situation de la personne source si elle est séropositive connue (traitements actuel et antérieurs, statut immunitaire, charge virale) et des effets secondaires des molécules antirétrovirales disponibles. Les associations comportent, au choix, deux IN et un IP ou deux IN et un INN ou encore trois IN [98, 181]. La bithérapie doit être réservée aux cas d'exposition minime ou à ceux où des difficultés de tolérance ou d'observance sont craintes [98].

La mise à disposition d'un traitement standardisé, utile quand aucune adaptation de la prophylaxie n'est nécessaire, est une mesure actuellement proposée pour faciliter la prise en charge de ces urgences [180].

Le médecin doit informer le patient des effets indésirables des médicaments, de la nécessité de les prendre en respectant la prescription pour avoir un effet optimal, ainsi que de l'incertitude concernant leur efficacité. De surcroît, il lui rappellera les moyens de protection contre le VIH [98, 181], et il conseillera l'utilisation de préservatifs en attendant la confirmation définitive de non-infection [181].

Parallèlement à cette procédure, un bilan biologique initial est effectué. Il est différent suivant que la personne accepte ou refuse de recevoir des antirétroviraux. Dans les deux cas, une surveillance biologique est organisée. Les sujets traités sont vus en consultation de façon rapprochée, afin d'observer la tolérance et de détecter les signes cliniques de primo-infection en cas d'évolution défavorable.

Au cours de cette période marquée par l'incertitude, un soutien psychologique est indiqué.

Par ailleurs, en cas d'accident professionnel, une déclaration d'accident du travail doit être établie dans les 24 heures [98].

F. UN CADRE PARTICULIER : LES PRISONS

La proportion importante d'UDVI, la prévalence élevée du VIH et le renouvellement de la population carcérale avec les courtes peines sont des facteurs favorables à la diffusion du virus dans les prisons et extra-muros [227]. En outre, les infections dues aux virus des hépatites B et C sont plus fréquentes chez les détenus qu'en milieu libre [180].

Plusieurs types de comportements à risque ont été identifiés chez les personnes incarcérées. Ce sont :

- la poursuite, voire le début de la consommation de drogues par voie intraveineuse, avec, dans certains cas, partage du matériel d'injection ;
- la réalisation de tatouages qui est une pratique répandue ;
- les rapports sexuels non protégés [180, 227].

Ce constat a conduit au développement de mesures de prévention, mais celles-ci restent encore insuffisantes sur notre territoire. Ainsi, en dépit de la publication de circulaires permettant la prescription de BHD et de méthadone en prison, respectivement en décembre 1996 et en janvier 2002, l'accès aux traitements de substitution est très inégal dans les établissements [180].

De plus, après les conclusions positives émanant d'expériences d'échanges de seringues conduites dans plusieurs pays européens [180, 227, 401], la mise en place de tels programmes mérite d'être évaluée en France [180].

Quant à la distribution d'eau de Javel, elle serait plus profitable, si le mode d'emploi du produit était détaillé [180, 227].

Concernant les préservatifs, ils ne sont disponibles, en général, que dans les unités médicales. Ils devraient l'être également dans d'autres lieux [180], où il soit possible de se fournir discrètement [227].

Cette politique de réduction des risques doit également comprendre une formation du personnel pénitentiaire (données sur les virus, leur transmission, les pathologies associées) et des actions d'éducation pour la santé destinées aux détenus [180].

Rappelons que le dépistage du VIH doit être effectué en respectant les règles habituelles (consentement, confidentialité, entretien avec information personnalisée avant et après le test, remise des résultats par un médecin) et que, le cas échéant, il doit être suivi d'une prise en charge appropriée [180, 227].

En prison, comme ailleurs, tout sujet exposé à un risque de transmission du VIH, quelle que soit la situation, doit pouvoir bénéficier, si besoin, d'un traitement prophylactique. Compte tenu de la forte prévalence du VIH et du virus de l'hépatite C, tout accident d'exposition doit être considéré comme potentiellement à risque, lorsque le statut sérologique de la personne source est inconnu [180].

G. VACCIN PREVENTIF CONTRE LE VIH

La flambée dramatique de l'épidémie dans certaines régions du monde et le fait qu'une partie de la population n'ait pas accès aux moyens de prévention fait de l'élaboration d'un vaccin, un objectif prioritaire de santé publique [590]. Mais le chemin qui mène à sa mise au point est pavé de difficultés [186, 375, 418, 590].

Les premiers candidats-vaccins évalués étaient à base de protéines d'enveloppe recombinantes. Globalement, ils n'ont pas été capables d'entraîner une production d'anticorps neutralisants efficaces [186, 590]. Actuellement, un essai de phase III, reposant sur ce concept, est conduit aux Etats-Unis et en Thaïlande [186, 375, 591].

Devant l'insuffisance de l'immunité humorale obtenue, l'attention des spécialistes s'est reportée sur le développement de stratégies vaccinales induisant des réponses cellulaires CD4 et CD8, fortes, polyépitopiques, de durée correcte [432].

Dans les recherches qui sont menées, les préparations vaccinales utilisent le plus souvent des virus recombinants (canarypox, forme atténuée du virus de la vaccine, adénovirus), de l'ADN ou des lipopeptides, ce vecteur ayant été privilégié en France [375, 591]. Afin d'accroître leurs performances, leur combinaison est expérimentée [375, 418, 432, 590, 591]. L'administration de deux immunogènes selon le protocole d'initiation-rappel (ou *prime-boost*) a donné des résultats encourageants chez le macaque rhésus [418]. Dans les années à venir, ce schéma vaccinal sera exploité dans d'autres essais [591].

L'idéal serait d'associer à la réponse cellulaire systémique, une immunité muqueuse qui constituerait un premier obstacle à l'invasion virale. Cette approche est en cours d'étude à la fois chez l'homme et chez le singe [432].

DEUXIEME PARTIE

LE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA : REVUE DE LA LITTERATURE

« L'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois : c'est un riche devenu pauvre ; l'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère. L'état de l'homme en démence peut varier ; celui de l'idiot est toujours le même. »

Esquirol E.
Des maladies mentales.
(cité par : Lanteri-Laura G.
Démence : esquisse d'une
lexicographie historique en
psychiatrie.
Confrontations psychiatriques
1991 ; 33 : 9-19.)

L'évolution de l'infection par le VIH peut être émaillée par une grande variété de complications affectant le système nerveux central. Parmi celles-ci, le complexe démentiel du sida lui est spécifique. Nous nous proposons de faire connaissance avec ses caractéristiques. Nous nous limiterons, dans ce travail, au VIH-1, l'atteinte due au second virus n'étant que peu documentée [47, 57].

I - HISTORIQUE. EVOLUTION DE LA TERMINOLOGIE

Dans les mois qui suivent la description des premiers cas de sida, la survenue d'encéphalopathies provoquant un état démentiel est mise en évidence au cours de la maladie [175, 340]. Snider *et al*, dans une étude neuropathologique d'une série de 50 patients, retrouvent 18 cas d'encéphalite subaiguë qu'ils attribuent au CMV, en raison de la présence d'inclusions cytomégaliqes dans 4 des 8 cerveaux, où une atteinte virale diffuse est notée à l'examen microscopique [724].

Mais les progrès réalisés dans la détection du VIH vont bientôt permettre de le découvrir sur des coupes de parenchyme cérébral d'enfants et d'adultes ayant développé un tableau d'encéphalopathie pendant la phase de sida [701]. La même année, le virus est isolé dans le liquide céphalorachidien [337]. Les recherches ultérieures confirment l'atteinte directe du système nerveux central par le VIH [261, 315, 389, 400, 732, 785, 808] et ce dernier est incriminé dans la genèse de cette affection [230, 337, 535, 701].

Tour à tour, les expressions d'« encéphalite subaiguë » [724] et d'« encéphalopathie du sida » [230, 701] sont employées pour la désigner dans les premières descriptions. En 1986, Navia *et al* reprennent de façon minutieuse les données cliniques et neuropathologiques de 46 patients frappés d'une démence d'évolution progressive s'accompagnant de troubles moteurs et du comportement. Ils baptisent cette entité « complexe démentiel du sida » [535, 537]. Cette appellation cristallise ses différents aspects. Le terme « démentiel » fait référence à la composante principale de cette pathologie, où le déclin des performances cognitives est au premier plan. « Sida » rappelle la morbidité importante liée à cette atteinte, tandis que « complexe » renvoie aux symptômes moteurs et comportementaux qui sont contemporains [609, 610, 612, 614, 709].

L'Académie américaine de neurologie (AAN) ne s'est pas satisfaite de cette dénomination et a proposé une nouvelle nomenclature à des fins de consensus, en établissant des critères diagnostiques pour chacune des catégories qu'elle a individualisées. Elles se répartissent en deux groupes. Le premier est constitué par les manifestations sévères que sont le complexe démentiel associé

au VIH-1 et la myélopathie associée au VIH-1 [353]. Le second représente les troubles cognitifs et moteurs mineurs associés au VIH-1. L'existence ou non d'un continuum entre les deux formes d'altération des fonctions cognitives reste une question ouverte [756]. Toutefois, les résultats d'une étude récente sont en faveur d'un lien, au moins dans certains cas [730].

Les travaux de l'AAN n'ont pas empêché la multiplication des vocables. Les appellations « complexe démentiel associé au VIH-1 », « démence associée au VIH -1 », « démence du sida » ou encore « encéphalopathie due au VIH » sont équivalentes [307], cette dernière étant toujours retenue par les CDC [252, 254].

Dans les écrits scientifiques récents, les expressions « démence associée au VIH-1 » et « complexe démentiel du sida » sont utilisées indifféremment. Price revendique sa préférence pour cette dernière [613], qui est issue de l'expérience clinique. En outre, elle couvre le spectre complet des symptômes rencontrés [614]. De nombreuses équipes conservent également cette dénomination. Devant cette absence de consensus et la pertinence des arguments du neurologue américain, nous nous permettrons de suivre sa voie dans cet exposé.

II - CLASSIFICATIONS

En 1987, lors de la révision de la définition du sida par les CDC, le complexe démentiel du sida fait son entrée dans la classification [175], au rang des atteintes neurologiques centrales, ce qui correspond au stade IV B1 [254]. Depuis la dernière version de 1993, il figure dans la catégorie C [252, 254].

Les critères diagnostiques établis par les CDC sont les suivants :

- la présence de troubles cognitifs et/ou moteurs perturbant les activités professionnelles ou de la vie quotidienne, évoluant sur une période de quelques semaines à quelques mois ;

- l'absence de pathologie intercurrente ou d'autres conditions pouvant expliquer ces signes cliniques ;

- l'exclusion de celles-ci par la réalisation d'une analyse du LCR et d'un examen fournissant une imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) [116].

Afin de caractériser de façon plus fine cette maladie, Price et Brew ont fondé, en 1988, une échelle d'évaluation clinique [609]. Depuis lors, elle a été modifiée pour être axée sur les changements qui touchent les fonctions cognitives, ceux de la motricité pouvant être dus à une affection cérébrale ou à des lésions médullaires (Tableau 2.II.1) [89, 90]. Le diagnostic n'est retenu qu'à partir du stade 1 [609].

Tableau 2.II.1 : Stades cliniques du complexe démentiel du sida.
Classification de Price et Brew modifiée [89, 90].

Stades	Caractéristiques
0 (normal)	Fonctions intellectuelles et motrices normales.
0,5 (subclinique)	Symptômes minimes ou équivoques sans altération de la capacité de travail ou de l'aptitude à effectuer les tâches quotidiennes. Des signes neurologiques, tels qu'un ralentissement des mouvements fins des doigts ou des réflexes archaïques, peuvent être présents.
1 (léger)	La détérioration des fonctions cognitives gêne l'accomplissement des obligations professionnelles et des activités quotidiennes les plus compliquées.
2 (modéré)	Le déficit cognitif est tel que le patient n'est plus capable de travailler, ni de répondre aux exigences de la vie quotidienne les plus difficiles. Il peut avoir besoin d'une aide pour la marche.
3 (sévère)	Le malade ne parvient plus qu'à effectuer les tâches les plus rudimentaires. Par exemple, il ne peut suivre les informations, ni tenir une conversation complexe. Souvent, il nécessite une assistance pour la marche.
4 (terminal)	Le patient n'a pratiquement plus aucune compréhension. Il est presque ou totalement mutique. Il présente une paraparésie ou une paraplégie, avec souvent une incontinence urinaire et fécale.

Une correspondance est possible avec la nomenclature de l'AAN, le complexe démentiel associé au VIH-1 n'étant admis par les neurologues que pour un stade supérieur ou égal à 2 [612,614]. Les CDC ont adopté le même seuil pour considérer cet événement clinique comme définissant le sida [613, 614].

L'AAN a établi ses propres critères diagnostiques. Ils conduisent à distinguer deux situations, l'une où la maladie est probable, l'autre où elle est possible (Tableau 2.II.2) [353].

Tableau 2.II.2 : Critères de l'AAN pour le diagnostic de complexe démentiel associé au VIH-1 [353 traduit par 545].

Le diagnostic d'infection par le VIH-1 systémique doit avoir été prouvé par les examens biologiques.

Complexe démentiel associé au VIH-1 probable : le patient doit présenter chacun des items suivants (1, 2, 3 et 4) :

1. Anomalies acquises d'au moins deux facultés cognitives parmi les suivantes présentes depuis au moins un mois, vérifiées par l'interrogatoire et l'examen, retentissant sur les activités de la vie quotidienne* et ne relevant pas d'une pathologie générale sévère* :

Attention/concentration
Raisonnement/abstraction
Vitesse de traitement de l'information
Mémoire/ apprentissage
Capacités visuospatiales
Langage

2. Au moins un trouble parmi les deux suivants :

2a. Troubles moteurs

A l'examen clinique :

Lenteur des mouvements alternatifs rapides
Troubles de la marche
Incoordination des membres
Hyperréflexivité ostéotendineuse
Hypertonie
Déficit moteur

A l'examen psychométrique :

Rapidité d'exécution
Dextérité manuelle
Habilité perceptivomotrice

2b. Déclin motivationnel ou diminution du contrôle émotionnel ou modification des conduites sociales

Modification de la personnalité avec apathie
Aboulie
Irritabilité
Labilité émotionnelle
Conduite sociale inappropriée
Désinhibition

3. Absence d'obtusion de la conscience pendant une période suffisamment longue pour affirmer l'existence du critère 1

4. Exclusion d'une autre cause (infection opportuniste active du SNC ou néoplasie maligne, troubles psychiatriques, consommation d'alcool ou d'autres toxiques, sevrage, etc) par une anamnèse orientée, un examen physique et psychiatrique, des investigations radiologiques et biologiques appropriées (IRM cérébrale, PL). Si une autre cause potentielle est présente (dépression grave par exemple), elle n'est pas la cause des symptômes et signes cognitifs, moteurs et comportementaux

Complexe démentiel associé au VIH-1 possible : le patient doit présenter un des items suivants (1 ou 2) :

1. Une autre étiologie potentielle est présente (les patients doivent réunir chacun des points suivants : **1a** et **1b**) :

1a. Idem complexe démentiel probable critères **1, 2** et **3**

1b. Une autre cause potentielle est présente mais la cause des anomalies cognitives (critère 1 complexe démentiel associé au VIH-1 probable) est incertaine

2. Evaluation clinique incomplète (les patients doivent réunir chacun des points suivants : **2a** et **2b**)

2a. Idem complexe démentiel probable critères **1, 2** et **3**

2b. La cause ne peut être déterminée (les examens radiologiques et biologiques n'ont pas tous été réalisés).

*Critères de sévérité :

Légère : déclin des performances professionnelles et domestiques constaté par les autres. Capacité d'assurer un travail mais moins qualifié. Déclin dans les activités de la vie quotidienne (manipulation des sommes d'argent et gestion du budget, utilisation des transports en commun, conduite automobile, mémoire des rendez-vous, observance des prescriptions) sans dépendance totale. Les tâches plus complexes de la vie quotidienne et les activités de loisir ne peuvent être entreprises. Autonomie préservée pour l'habillement, l'alimentation et l'hygiène personnelle.

Modérée : performances professionnelles et domestiques nulles. Aide partielle nécessaire pour la toilette, l'habillement, l'alimentation, la manipulation des sommes d'argent et la marche. Communication des besoins élémentaires préservée.

Sévère : assistance constante pour les activités de la vie quotidienne. Nécessité d'une surveillance permanente. Incapacité à maintenir l'hygiène corporelle. Mutisme absolu ou presque.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

PL : ponction lombaire.

De leur côté, les psychiatres amenés à rencontrer des patients touchés par cette maladie se réfèrent à leurs propres classifications. La troisième édition révisée du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (ou DSM-III-R) la rangeait parmi les troubles mentaux organiques associés à des troubles physiques de l'axe III. Le code qui lui était attaché était 294.10 [16]. Dans le DSM-IV, la « démence due à la maladie du VIH » est individualisée sous le code 294.9 [17].

III - EPIDEMIOLOGIE. FACTEURS INFLUANT SUR LE DEVELOPPEMENT DE LA MALADIE

La plupart des informations épidémiologiques dont nous disposons sont issues soit des registres de déclarations de sida, soit d'études de cohortes entachées de biais de sélection [664]. Ces sources différentes, ainsi que l'absence de consensus en matière de critères diagnostiques, entraînent des variations dans les données rapportées.

Les premières publications affichent des pourcentages très élevés. En 1986, Navia *et al* annoncent que 66 % de leurs patients sont touchés [537]. Dans un quart des cas, le CDS est la manifestation initiale du sida [537, 538]. Il peut même résumer à lui seul la maladie chez 14 % des sujets [538].

Les enquêtes suivantes montrent des valeurs nettement inférieures. L'analyse des déclarations de sida collectées dans les CDC aux Etats-Unis entre le 1^{er} septembre 1987 et le 31 août 1991 indique une fréquence de 7,2 %. Celle-ci reflète essentiellement les encéphalopathies dues au VIH dans la population adulte [354].

Sur un intervalle de temps un peu plus long (du 1^{er} août 1987 au 31 octobre 1993), Chiesi *et al* observent que 8,1 % des notifications de sida effectuées en Italie sont dus au CDS [129].

D'autres travaux font état de la proportion globale de personnes touchées par cette pathologie durant toute la durée d'évolution de l'infection par le VIH. Ainsi, Maj *et al* mènent une recherche à Munich, São Paulo, Kinshasa, Nairobi et Bangkok, où ils notent une prévalence de la démence oscillant entre 4,4 et 6,5 % (en se référant à la définition donnée par le DSM-III-R) [466].

De leur côté, Portegies *et al* diagnostiquent un CDS chez 7,5 % des consultants qui présentent des symptômes neurologiques [600].

En Europe, l'importance de la maladie a été appréciée à partir des renseignements enregistrés dans 52 centres de 17 pays. Elle représente l'atteinte définissant le sida dans 4,5 % des cas et elle se développe ultérieurement chez 7,8 % des patients [130]. La fréquence totale est similaire à celle qui est mesurée en Australie (12,1 %) [201] et elle est proche de celle relevée par McArthur *et al* dans une cohorte d'homosexuels américains (15 %) [487].

Plus récemment, une prévalence de 4,5 % a été retrouvée au sein d'un effectif de près de 20 000 personnes contaminées par le VIH [620].

L'incidence du CDS est l'objet d'un nombre d'écrits plus limité. Entre janvier 1985 et janvier 1991, chez des homosexuels appartenant à l'étude prospective américaine MACS (*multicenter AIDS cohort study*), elle est de 7 % au cours des deux années qui suivent l'entrée dans la phase de sida [487].

En résumé, les enquêtes portant sur la période s'étendant de 1987 à mars 1996 s'accordent à reconnaître que le CDS affecte alors de 4,5 à 15 % des sujets séropositifs et qu'il apparaît avec une incidence annuelle inférieure à 10 %.

L'introduction des combinaisons thérapeutiques puissantes a modifié cette situation. Elle a été suivie d'une diminution de l'incidence [154,161,662,663]. Celle-ci atteint même 50 % entre 1990-1992 et 1996-1998, dans la publication de Sacktor *et al* [663]. Toutefois, ces résultats doivent être nuancés. Après avoir analysé la répartition des atteintes inaugurales du sida, une équipe australienne constate une augmentation concomitante du pourcentage de CDS. Celui-ci passe de 4,4 % durant les années 1992-1995, à 6 % en 1996 et à 6,5 % en 1997. Les auteurs concluent à une baisse du nombre de CDS proportionnellement moins importante que pour les autres affections définissant le sida [199]. Cette évolution est confirmée sur une période plus longue (1993-2000) [202]. Cette variation s'accompagne d'un accroissement contemporain du taux de lymphocytes T CD4 au moment du diagnostic [199, 202]. La même tendance est retrouvée aux Etats-Unis [662, 663].

Pour leur part, Swindells *et al* estiment que l'incidence serait de 3 à 5 % depuis l'extension de l'utilisation des inhibiteurs de protéase [738].

Finalement, les données dont nous disposons sont encourageantes. Néanmoins, nous manquons encore de recul pour apprécier de façon précise l'impact des multithérapies sur le CDS. C'est un point d'autant plus important que ces dernières entraînent un allongement de la durée de vie [434, 496, 585, 598] et que le CDS survient le plus souvent après l'entrée dans le sida [130, 802]. McArthur *et al* rapportent d'ores et déjà une progression continue de la prévalence de la maladie, dans leur établissement, entre 1994 et 2001 [486].

Certaines études suggèrent l'existence de facteurs de risque pour le développement d'un CDS. Ce sont :

- un âge avancé [129, 130, 354, 487, 620];
- le sexe féminin [130, 730];
- l'usage de drogues par voie intraveineuse [129, 130, 643];
- un amaigrissement et/ou un plus grand nombre de symptômes constitutionnels avant l'entrée dans le stade de sida (respectivement 1 à 6 mois et 7 à 12 mois avant) [487] ;
- un ralentissement psychomoteur [211, 669] ou une détérioration des fonctions exécutives [730] lors des tests neuropsychologiques ;
- la présence de troubles cognitifs et moteurs mineurs [730];
- la survenue de crises d'épilepsie sans étiologie reconnue [89, 90];
- une manifestation telle qu'un épisode maniaque inexpliqué [89, 90] ou une dépression [730];
- des antécédents d'infection opportuniste définissant le sida [620];
- une anémie [289, 487, 620];
- une thrombopénie [620];

- un taux de lymphocytes T CD4 très bas [32, 130, 131, 289, 620, 643] ;
- une charge virale plasmatique élevée [131];
- la présence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E [152], ou d'une adénine sur le locus 308 du gène codant pour le TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) [618], ou encore celle d'une homozygotie pour une variation génétique touchant le MCP-1 (-2578G) [286].

Au contraire, certaines conditions semblent liées à une diminution de la probabilité d'apparition d'un CDS, à savoir :

- un quotient intellectuel élevé et la poursuite d'études longues [89, 90] ;
- le fait d'avoir un sarcome de Kaposi [34, 130, 200, 212, 435, 475, 487, 643] – qui est toutefois contesté par certaines équipes [216, 542, 630] – ;
- la présence à l'état hétérozygote de la mutation $\Delta 32$ sur le gène codant pour le corécepteur CCR5 [75, 783] ;
- la prise de zidovudine [35, 130, 153, 599] ou, plus récemment, d'un traitement antirétroviral puissant [154, 161, 662, 663].

En outre, une fois la maladie établie, plusieurs éléments pèseraient sur l'évolution. Selon Bouwman *et al*, des antécédents de consommation de drogues injectées, un ralentissement psychomoteur prononcé et une immunodépression marquée sont associés à une progression plus rapide de la démence [72].

IV - CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Si le complexe démentiel du sida est une affection assez courante, il convient de savoir le reconnaître et, à cette fin, une revue de ses caractéristiques cliniques s'impose. Celles-ci s'articulent autour des pôles cognitif, moteur et comportemental.

Navia *et al* ont été les premiers à détailler la constellation de symptômes rencontrés [537].

A. DESCRIPTION CLINIQUE

Le CDS apparaît généralement à un stade avancé de l'infection [537, 602], alors que le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur ou égal à $200/\text{mm}^3$ [32, 614], mais cette règle qui n'était pas absolue [32], l'est encore moins depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales très actives [199, 202, 662, 663].

Le début est habituellement progressif, se déroulant sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois [263]. Il est plus rarement subaigu ou aigu [303].

L'évolution est variable. Elle peut être marquée par une stabilité des troubles pendant une période prolongée [537, 609], par des fluctuations [303, 537], et même par une amélioration sous l'effet des traitements [267, 303, 462, 481, 600, 708, 769]. Des épisodes d'aggravation brutale sont possibles [263, 303, 537], notamment dans le sillage d'une infection systémique [537]. Globalement, trois phases peuvent être distinguées et nous allons les examiner successivement.

1. PHASE DE DEBUT

Les manifestations précoces peuvent paraître insignifiantes par rapport à d'autres complications venant émailler la maladie [602]. Aussi, le clinicien doit-il être attentif à tout changement dans le domaine cognitif, moteur ou comportemental, rentrant dans le cadre du CDS. Ainsi, il conviendra de rechercher des troubles de la concentration et de l'attention (capacité à lire, à suivre une intrigue à la télévision), une lenteur idéatoire et d'explorer la mémoire, ainsi que la qualité de l'échange verbal (richesse du vocabulaire, cohérence). Une brève évaluation psychométrique sera réalisée. L'examen neurologique permettra, lui, d'apprécier la force et le tonus musculaires, la sensibilité, les réflexes ostéotendineux, les paires crâniennes, la coordination. L'existence de difficultés à marcher, de troubles de la coordination, d'une incontinence urinaire, ou de mouvements involontaires devra être relevée [710].

A la phase de début, les symptômes de la lignée cognitive occupent le devant de la scène avec une altération de la mémoire et de la concentration, ainsi qu'une lenteur idéatoire [175, 303, 537, 602, 610, 612, 710]. Le patient se plaint d'oublis fréquents pouvant porter sur ses rendez-vous [612] ou sur des événements récents liés à sa propre histoire [537]. Il lui arrive de perdre le fil de sa pensée [537, 610, 612]. Il a aussi du mal à maintenir une attention soutenue lors d'une conversation ou d'une lecture [537]. Ceci le conduit à abandonner peu à peu ce loisir [537] et à avoir recours à des aide-mémoire [602, 610, 612].

Si les activités de la personne requièrent beaucoup de concentration et d'organisation, la baisse des performances peut être perçue plus précocement [612]. En fait, l'exécution de tâches complexes nécessite plus de temps et d'effort [610, 612]. A ce stade, un état confusionnel avec désorientation dans le temps ou dans l'espace est présent chez une partie des individus [537]. Un certain degré d'anosognosie est également possible [303, 612].

Malgré tout, à ce moment, les résultats de l'évaluation neuropsychologique peuvent être dans les limites de la normale [537, 612, 710]. Sinon, un ralentissement psychomoteur est fréquemment mis en évidence. Il s'associe, dans certains cas, à d'autres déficits cognitifs [537].

Des modifications du comportement peuvent être signalées par l'entourage du patient, celui-ci étant devenu moins sociable ou ayant perdu son entrain [602]. Apathie, désintérêt à l'égard de la vie sociale et professionnelle accompagnent souvent une tendance à l'isolement [175, 303, 537, 602, 612], et peuvent laisser croire à une dépression [175, 537]. Parfois, il existe une labilité émotionnelle [303, 537], une irritabilité [303, 537, 612], une hyperactivité [612]. A l'extrême, se développe un état psychotique avec agitation [303, 537, 602, 612, 710], hallucinations [303, 537], ou un épisode maniaque [612, 710].

Bien que les signes cognitifs précèdent souvent les signes moteurs [609], ces derniers peuvent apparaître un à six mois avant le dysfonctionnement cognitif [537]. Navia *et al* observent des anomalies neurologiques dans presque 50 % des cas de leur série [537]. Les personnes se plaignent d'instabilité statique et à la marche, ainsi que de faiblesse des membres inférieurs [175, 303, 537, 602]. Elles trébuchent, chutent ou perçoivent la nécessité de se déplacer avec précaution [612].

Les doléances portent également sur l'existence d'une maladresse [602, 612], d'une diminution de la précision dans les gestes fins [303, 612], retentissant en particulier sur l'écriture [537, 602, 612]. Celles-ci sont dues à un défaut de coordination motrice [537, 612] ou à des tremblements [537].

Des céphalées chroniques, bilatérales et des crises d'épilepsie généralisées peuvent être aussi notées [537, 602].

L'examen neurologique peut montrer, quant à lui, une marche ataxique, une hyperréflexie ostéotendineuse avec ou sans signe de Babinski, un déficit moteur des membres inférieurs, un tremblement d'attitude, plus rarement une dysarthrie ou une perturbation des mouvements oculaires de poursuite [537]. Une lenteur dans l'exécution des mouvements alternés successifs rapides au niveau des extrémités est susceptible de survenir précocement [175, 610, 612]. Durant cette phase, la présence de troubles sphinctériens doit conduire à rechercher une myélopathie vacuolaire associée [303].

Le ralentissement psychomoteur est source de confusion : il peut être rattaché par erreur à une dépression et l'avis d'un psychiatre peut être utile pour trancher. Toutefois, cet exercice reste délicat [602].

Au terme de leur analyse, Navia *et al* considèrent que les difficultés de concentration, ainsi que le ralentissement psychomoteur associé à une altération de la réalisation de mouvements rapides sont des indicateurs précoces de la maladie [537].

2. PHASE D'ETAT

Après plusieurs semaines ou mois, la symptomatologie est très marquée.

La bradypsychie et la bradykinésie continuent à s'aggraver [263]. Les troubles de l'attention et de la concentration se majorent, entravant l'exécution de la plupart des tâches [263, 610]. La dégradation des fonctions cognitives s'accroît [263, 609]. La diminution de la fluence verbale, l'appauvrissement lexical, un manque du mot contribuent à une réduction importante du langage [263].

Sur le plan moteur, l'ataxie et la faiblesse des membres inférieurs limitent la marche [610, 612]. Des gestes nécessitant de la précision comme l'écriture sont abandonnés [263]. L'alimentation devient difficile [612]. L'évolution se fait vers une paraparésie, voire une quadriparésie [537] et des signes de la série frontale [303, 537, 610, 612] ou des myoclonies [537, 602] peuvent être mis en évidence.

Quoique sa vigilance soit tout à fait normale, le sujet est apathique [263, 612] et reste indifférent à son atteinte cognitivomotrice [263, 537, 612].

Durant cette phase, les manifestations psychiatriques précédemment citées peuvent encore se produire. Dans l'étude de Navia *et al*, 7 des 45 patients ont développé un tableau psychotique avec idées délirantes ou hallucinations visuelles [537].

3. PHASE TERMINALE

Au stade ultime, le malade est dans un état quasi-végétatif [610, 612] : il présente un mutisme akinétique [175, 303], une para ou une quadriplégie [303, 537, 602, 710], une incontinence urinaire et fécale [263, 537, 610, 612] et est grabataire, cloué au lit [303, 610, 612], le regard fixe [602, 610, 612]. La conscience est habituellement préservée et ne s'altère que lors de l'installation d'une infection systémique intercurrente [537, 610, 612].

4. UN POINT PARTICULIER : LES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES

Au rang des caractéristiques cliniques précédemment mentionnées figurent des manifestations psychiatriques et nous allons apporter quelques précisions sur celles qui peuvent émailler l'évolution.

Au début, le sujet est relativement conscient de la détérioration de ses fonctions cognitives. Celle-ci constitue une blessure narcissique d'autant plus vive que les activités intellectuelles étaient fortement investies. Cette souffrance psychique peut se traduire par un état dépressif réactionnel [438, 528]. Le CDS s'associe à une dépression au moins dans 20 % des cas [89]. Même si cet aspect est peu traité dans la littérature scientifique, une idéation suicidaire et des tentatives de suicide ont été rapportées. En effet, la désinhibition et l'impulsivité rencontrées au cours de la maladie facilitent le passage à l'acte [12].

Parmi les troubles de l'humeur, le versant maniaque a retenu l'attention de plusieurs équipes [169, 256, 379, 457, 689]. Les individus chez qui survient une manie au cours de la démence n'ont, en général, pas d'antécédent familial ou personnel de trouble bipolaire [457].

Afin de rendre compte de la symptomatologie maniaque ou psychotique, nous avons sélectionné plusieurs observations publiées entre 1985 et 1988 et où l'exposé clinique est suffisamment détaillé. Celles-ci répondent aux critères suivants :

- le patient n'a pas d'antécédent de trouble psychotique ou de l'humeur ;
- les résultats des examens complémentaires entrepris excluent une complication secondaire affectant le SNC.

Nous les présentons sous forme de tableau (Tableau 2.IV.1).

Tableau 2.IV.1 : Symptomatologie maniaque ou psychotique au cours du CDS : analyse de six observations.

Sexe, âge, mode de contamination	Stade de l'infection par le VIH	Symptomatologie psychiatrique	Signes cognitifs associés	Evolution	Références bibliographiques
homme 33 ans homosexualité	séropositivité découverte au stade de sida au cours de l'hospitalisation	agitation, crise clastique, humeur euphorique, fuite des idées, idées délirantes mégalomaniaques, hallucinations auditives, syndrome d'influence	atteinte globale des fonctions cognitives avec troubles de la mémoire et de l'attention, relevée 6 semaines après l'admission	- aggravation de la détérioration physique et mentale - décès 5 mois après l'apparition des symptômes	379
femme 20 ans hétérosexualité	séropositivité découverte au cours de l'hospitalisation et passage au stade de sida 4 mois et demi après la survenue de la symptomatologie psychiatrique	agitation, hyperactivité, dépenses inconsidérées, insomnie, humeur labile et exaltée, fuite des idées, idées délirantes mégalomaniaques, hallucinations auditives	détérioration de la mémoire et de la concentration	- régression des signes maniaques sous traitement (trifluopérazine avec adjonction secondaire de lithium puis remplacement par amobarbital et lorazépam) - 7 mois après l'hospitalisation : persistance d'une atteinte modérée des fonctions cognitives et d'un état physique altéré - devenir à plus long terme non précisé	256
homme 33 ans homosexualité	sida diagnostiqué 8 mois avant l'épisode psychiatrique	achats inconsidérés, insomnie, troubles du jugement, fuite des idées, idées délirantes mégalomaniaques	- à l'admission : ralentissement psychomoteur - une semaine plus tard : troubles de la concentration, de l'orientation et de la mémoire	- amendement de la symptomatologie maniaque sous halopéridol per os - détérioration physique et confusion mentale avant le décès survenu 6 semaines après l'apparition des signes psychiatriques	689

Sexe, âge, mode de contamination	Stade de l'infection par le VIH	Symptomatologie psychiatrique	Signes cognitifs associés	Evolution	Références bibliographiques
homme 37 ans homosexualité	sida diagnostiqué 6 mois avant la survenue des symptômes psychiatriques	agitation motrice, désinhibition, exaltation de l'humeur, fuite des idées, idées délirantes mégalomaniaques, idées de référence	ralentissement psychomoteur marqué, troubles de la mémoire à long terme	- amélioration clinique - sortie avec une prescription de zidovudine - 6 mois plus tard : le traitement antirétroviral est poursuivi ; le patient a repris son travail - devenir à plus long terme non précisé	169
homme 32 ans bisexualité	séropositivité découverte au stade de sida au cours de l'hospitalisation	présentation bizarre, agitation, troubles du comportement, discordance, pauvreté de la pensée, relâchement des associations, barrages, vol de la pensée, idées délirantes somatiques, hallucinations auditives	- baisse de la concentration signalée 3 mois avant l'hospitalisation - au cours de l'évaluation neuropsychologique : mise en évidence de troubles mnésiques sévères, d'une diminution des capacités d'abstraction et des performances visuomotrices	- amendement des symptômes psychotiques sous halopéridol per os - installation d'un état démentiel - décès 6 mois après l'épisode psychotique	158
homme 34 ans hétérosexualité héroïnomanie	séropositivité découverte au cours de l'hospitalisation	anxiété, troubles du comportement, idées délirantes de persécution et somatiques, hallucinations visuelles et auditives	- à l'admission : légers troubles de l'attention et de la concentration - évolution : confusion mentale, désorientation dans le temps	- bonne réponse thérapeutique sous chlorpromazine et diazépam - fugue et recrudescence du délire de persécution - décès 2 semaines après l'hospitalisation initiale	759

Depuis la publication de ces cas cliniques, la pharmacopée anti-VIH s'est enrichie et des stratégies thérapeutiques plus puissantes sont employées. L'effet protecteur associé au traitement par zidovudine [512] laisse penser que les autres antirétroviraux diffusant bien dans le LCR pourraient également diminuer le risque de survenue d'un épisode maniaque dû au VIH.

B. PRONOSTIC

Dès les premières études consacrées au complexe démentiel du sida, la morbidité importante qui lui est attachée, est reconnue. Ainsi, Navia *et al*, dans leur article princeps, observent une durée d'évolution de la démence oscillant entre 1 et 9 mois, avec une moyenne de 4,2 mois [537]. Dans une autre publication, ils retrouvent une survie moyenne de 7,9 mois [538].

En dehors du travail de McArthur *et al* qui annonce une médiane de survie de 6 mois seulement [487], les enquêtes ultérieures obtiennent en général des estimations supérieures. Pour leur part, Chiesi *et al* s'intéressent au CDS en tant que première manifestation du sida, en Italie, et ils recueillent une valeur de 11 mois [129]. Celle qui est relevée dans une recherche européenne n'est que de 8 mois [130]. Chez les usagers de drogues par voie intraveineuse de la cohorte d'Edimbourg, la survie s'étend de 1 à 28 mois après le diagnostic de l'affection, avec une moyenne de 9,3 mois [289].

Bouwman *et al* ont calculé la survie médiane des malades en les séparant, selon qu'ils étaient progresseurs rapides ou lents. Elle est respectivement de 3,3 et 6,1 mois [72]. En fait, cette donnée varie également selon la sévérité de l'atteinte, allant de 10 mois au stade 1, à 4,6 mois au stade 2, pour chuter à 1,4 mois aux stades 3 et 4 [90].

Les documents cités font référence à des mesures effectuées avant l'ère des multithérapies. Actuellement, l'influence de ces dernières sur la durée de vie après le diagnostic n'a pas encore été évaluée, sauf en Australie. Dans ce pays, la médiane de survie des patients ayant développé un CDS comme pathologie inaugurale du sida a quadruplé entre les périodes 1993-1995 et 1996-2000. Elle est passée de 11,9 à 48,2 mois [202].

C. UNE DEMENCE SOUS-CORTICALE

Aussitôt après avoir dépeint le CDS, Navia *et al* le rangent dans la catégorie des démences sous-corticales, en raison de la présence de signes cliniques compatibles avec ce concept [537].

Ce dernier a été individualisé, afin de définir les troubles mentaux survenant lors des maladies dégénératives des noyaux gris centraux. Appartiennent à ce groupe, la paralysie supranucléaire progressive, la chorée de Huntington, la démence de la maladie de Parkinson, ainsi que tout un cortège de syndromes démentiels d'origines vasculaire, tumorale, dégénérative ou métabolique [115].

Le tableau est caractérisé par quatre éléments : des troubles de la mémoire, une bradyphrénie (ralentissement des processus cognitifs), des modifications du comportement et de l'humeur, et des difficultés à manipuler les connaissances acquises [115]. Contrairement à ce qui est constaté dans la

démence corticale, dont l'exemple type est la maladie d'Alzheimer, il n'existe ni aphasie, ni agnosie, ni apraxie [115, 157].

Néanmoins, au cours de l'évolution du CDS, l'extension des déficits cognitivomoteurs peut entraîner, dans certains cas, une symptomatologie mixte corticale/sous-corticale [298].

V - EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE

La description princeps du CDS par Navia *et al* a suscité une recherche très active dans le domaine de l'évaluation neuropsychologique au cours de l'infection par le VIH.

Les tests entrepris visent à étayer le diagnostic [709, 710] et doivent être interprétés dans le contexte clinique [709]. Ils servent à caractériser les déficits, à les quantifier, à observer leur évolution [710], ainsi qu'à apprécier l'efficacité des traitements antirétroviraux [96, 143, 240, 367, 667, 670, 671, 690, 707, 708, 735, 768, 822].

Certains facteurs peuvent influencer les résultats et doivent être pris en compte. Ce sont : l'âge [513, 709], le niveau d'études [513, 544, 709, 710], la langue maternelle [710], l'abus de substances toxiques, les affections neurologiques et psychiatriques passées et actuelles [285, 544, 698, 709, 710] avec une attention particulière pour les troubles anxiodépressifs qui sont souvent intriqués [189, 712], les traitements en cours [698, 709] et les effets non spécifiques de la maladie (fatigue, perturbations du sommeil, de l'état nutritionnel,...) [669, 696, 698].

A. OUTILS

L'éventail des tests employés est vaste. Si l'évaluation neuropsychologique traditionnelle est la référence, son utilisation en pratique clinique est limitée, d'une part par la fatigabilité des patients, d'autre part par la présence nécessaire d'un psychologue pour l'effectuer [189]. Ces contraintes ont conduit à l'établissement de batteries de tests de passation plus rapide [189, 669, 710], voire à des mesures encore plus simples [55, 361, 607].

Toutefois, dans ce cadre, le test de Folstein ou MMSE (*mini-mental state examination*) manque de sensibilité par rapport à d'autres méthodes [361, 607, 736]. L'une d'elles est le test mis au point par l'équipe de Jones. Celui-ci apprécie la flexibilité mentale et l'épreuve est chronométrée. La personne doit compter de 1 à 20, réciter l'alphabet, puis citer alternativement un nombre et une

lettre (exemples : 1-A, 2-B, ...). Le nombre de couples exacts énoncés en 30 secondes est pris en compte [361].

De leur côté, des cliniciens de Baltimore ont construit une échelle comportant quatre rubriques, nommée échelle de démence VIH. En premier lieu, le sujet doit observer l'examineur qui place alternativement ses index sur son nez. Sa tâche consiste à regarder le doigt qui ne bouge pas, pendant une série de 20 mouvements. Ensuite, le délai nécessaire à écrire toutes les lettres de l'alphabet ou les nombres de 1 à 26 est mesuré. Le troisième sous-test apprécie la mémoire verbale. Quatre mots sont prononcés et doivent être répétés immédiatement. Une fois assimilés, un rappel après 5 minutes est demandé. Pour terminer, vient la copie du dessin d'un cube en trois dimensions, la durée étant chronométrée. Le score maximal est de 16 points, chaque item étant coté respectivement sur 4, 6, 4 et 2 points. Power *et al* ont validé leur échelle d'évaluation en l'administrant à 152 personnes. Ils ont retenu un résultat inférieur ou égal à 10 comme seuil permettant de mettre en évidence une démence qualifiée de légère. Notons que cela correspond à un stade léger ou modéré de l'échelle de Price et Brew, les deux étant regroupés par les auteurs [607].

La pertinence de cette valeur a été confirmée dans une étude qui a également reconnu la validité du test EXIT (*executive interview*) [55]. Celui-ci se compose de 25 items et demande seulement dix minutes. Le score maximal est de 50 points [658]. Un total supérieur ou égal à 11 points permettrait de déceler un CDS [55].

Plus récemment, une version modifiée de l'échelle de démence VIH (suppression de l'examen des mouvements) a été établie. Elle est plus facile à utiliser, en particulier par le personnel non spécialisé en neurologie. Dans ce cas, le seuil qui fait évoquer l'hypothèse d'un CDS est de 7,5 points [171].

Ces épreuves présentent de nombreux avantages. Elles sont rapides, reproductibles. Elles peuvent être effectuées au lit du malade et ne nécessitent pas de compétence particulière, ce qui rend leur usage commode en routine, pour le dépistage.

B. RESULTATS

Les séries d'examens neuropsychologiques ont permis de caractériser l'atteinte cognitivomotrice rencontrée chez certains patients sidéens. Celle-ci porte sur l'habileté dans les gestes demandant de la précision, la vitesse motrice [629, 774], la vitesse psychomotrice [629], la concentration [774], l'attention [474] et la capacité de résoudre des problèmes [774], le langage et la mémoire étant relativement épargnés au début [774]. Maruff *et al* considèrent, eux, que dès le stade léger du CDS, une détérioration marquée de l'attention, des

fonctions exécutives et de la mémoire est retrouvée [474]. Une fois constitué, le déficit mnésique touche préférentiellement la mémoire épisodique (qui consigne les souvenirs biographiques individuels), la mémoire sémantique (qui concerne les avoirs culturels partagés) étant relativement préservée [268, 804].

L'importance du ralentissement psychomoteur est soulignée à plusieurs reprises. En 1991, Selnes *et al* rapportent que ce signe est un des premiers indicateurs du développement d'un CDS [697]. Ultérieurement, dans une enquête longitudinale, ils constatent que dans le groupe de personnes démentes, la vitesse psychomotrice est le seul domaine, où un fléchissement significatif a été enregistré avant le stade de sida [696]. Poursuivant ces investigations dans la même population, Sacktor *et al* affirment la valeur prédictive du ralentissement psychomoteur. Lors de deux évaluations consécutives, les sujets chez qui une diminution supérieure ou égale à 2 déviations standards dans les performances aux tests SDMT (*symbol digit modalities test*) ou TM (*trail making*) est relevée, le risque de démence est multiplié par 5. Dans ce cas, la probabilité de survenue du sida ou de décès est également majorée : elle est respectivement 2,4 et 2 fois plus élevée [669]. De plus, dans une recherche récente, une association est retrouvée entre l'existence d'un ralentissement psychomoteur prononcé au moment du diagnostic de CDS et une progression plus rapide de cette affection [72].

Précisons que le SDMT apprécie la rapidité psychomotrice et l'attention dans une épreuve où la personne doit substituer des nombres à des symboles, selon une règle établie [669]. Les TM A et B sont des tests d'attention, de concentration, de rapidité visuomotrice et, pour le dernier, de flexibilité mentale [190]. Dans la partie A, il faut relier par ordre croissant 25 cercles numérotés. Dans le TM B, le sujet doit accoupler des nombres et des lettres de façon croissante (exemples : 1-A, 2-B,...). Chacun de ces tests est chronométré [190, 669].

Les premières enquêtes neuropsychologiques au cours de l'infection par le VIH ont été marquées par le sceau de la controverse. La publication des résultats de Grant *et al*, en 1987, soulève un vent d'inquiétude. En effet, ils observent des anomalies chez 44 % des individus séropositifs asymptomatiques testés [297]. Une partie des travaux ultérieurs contredit ces conclusions alarmantes et ne retrouve pas de différence lors de la comparaison avec les témoins séronégatifs [285, 513, 629, 698, 774]. Une revue de la littérature consacrée à cette question très débattue corrobore cette thèse [544].

Les conséquences de la détérioration des fonctions supérieures sur l'emploi ont été analysées par Heaton *et al*. Ils examinent le statut professionnel de 289 sujets séropositifs non déments et constatent que le taux de chômage est triplé chez ceux qui ont des performances abaissées lors de l'évaluation. Une fois les personnes présentant des symptômes d'infection évolutive exclues, le

risque d'être au chômage reste encore deux fois plus important. En outre, une altération neuropsychologique même légère est associée à une prévalence accrue de chômage (22% versus 10% en l'absence d'anomalie). Or, des facteurs de confusion comme les troubles anxiodépressifs ne peuvent être incriminés, l'examen psychiatrique n'ayant révélé aucune différence significative entre les deux groupes. Ainsi, le retentissement social d'un déficit cognitif est sensible très précocement [325].

VI - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Retenir le diagnostic de CDS nécessite d'avoir préalablement éliminé un processus pathologique associé à l'infection par le VIH [602, 714]. Cette étape repose sur des éléments cliniques et des arguments paracliniques fournis par les examens complémentaires. En effet, aucun d'entre eux ne donne de résultats spécifiques de la complication neurologique considérée [714].

A. EXAMENS BIOLOGIQUES

Les explorations biologiques portent sur le plasma et le liquide céphalorachidien.

1. DANS LE SANG

En premier lieu, les investigations précisent l'état d'avancement de l'infection systémique.

Le taux de lymphocytes T CD4 rend compte du degré d'immunodépression. Plus celle-ci s'aggrave, plus l'incidence du CDS augmente [32]. Dans le cadre d'un suivi sur une période de dix ans, Childs *et al* montrent que le risque d'apparition de cette pathologie est multiplié par 3,5 chez les sujets ayant à l'entrée un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$, par rapport à ceux qui en ont plus de 500 [131]. La probabilité s'accroît à mesure que la lymphopénie se majore, ceci d'autant plus qu'elle s'accompagne d'une maladie définissant le sida, d'une anémie ou des deux [620]. Néanmoins, une immunité encore préservée n'exclut pas le diagnostic [32].

L'antigénémie p24 est un marqueur virologique dont le dosage n'est plus pratiqué depuis l'avènement de la quantification de l'ARN VIH plasmatique [102]. Une corrélation significative avait été notée entre la sévérité de la démence et sa valeur [657].

Celle de la charge virale plasmatique est le meilleur indicateur du risque évolutif de l'infection vers le sida et le décès [498, 499]. Selon l'étude de Childs *et al*, elle a également une valeur prédictive pour la survenue d'un CDS. A un nombre initial de copies supérieur ou égal à 30 000/ml est associé un risque 8,5 fois plus élevé que s'il est inférieur à 3 000/ml [131].

En second lieu, les examens recherchent une atteinte systémique concomitante pouvant s'accompagner de manifestations neurologiques. Sont principalement visées la toxoplasmose, l'infection à cytomégalovirus, la cryptococcose et la syphilis. Leur correspondent la sérologie toxoplasmique, l'antigénémie pp65, la recherche d'ADN de CMV par PCR, celle d'antigènes cryptococciques et la sérologie syphilitique [371, 372].

Il est également recommandé de pratiquer un bilan thyroïdien, ainsi qu'un dosage de la vitamine B12 et de l'acide folique [89, 90].

2. DANS LE LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN

Au cours du CDS, l'analyse cytochimique du LCR ramené par une ponction lombaire montre des anomalies non spécifiques : une hyperprotéinorachie [89, 90, 602, 714], une pléiocytose modérée [89, 90, 714]. Toutefois, le fait que celle-ci soit composée de cellules mononucléées serait en faveur d'un CDS [89, 90].

Le titrage de la production intrathécale d'anticorps dirigés contre le VIH n'apporte pas d'information sur l'existence d'un déficit neurologique [220], et n'est plus effectué.

D'autres explorations sont dans la même situation, après avoir été supplantées par la quantification de l'ARN VIH. Ce sont le dosage de l'antigène p24, de la néoptérine, de l'acide quinolinique et de la β_2 microglobuline, ces trois derniers éléments étant considérés comme des marqueurs d'activation immune [612, 614]. Certes, aucun de ces paramètres n'est spécifique du CDS. Toutefois, une corrélation a été observée entre la concentration d'antigène p24 dans le LCR et la gravité de la détérioration cognitive [657, 716]. Un lien de même nature a été identifié avec le taux de β_2 microglobuline [83, 84].

La mesure de la charge virale dans le LCR ne renseigne pas de façon rigoureuse sur le degré d'infection par le VIH dans le tissu cérébral [611, 614]. Seule une biopsie [647] pourrait fournir cette donnée. Dans ces conditions, l'interprétation des résultats doit être prudente [611, 614]. Une recherche réalisée chez 10 sidéens indique que quand le nombre de copies d'ARN VIH dans le LCR est supérieur à 10^6 copies/ml, la charge virale dans le parenchyme dépasse 10^6 copies par gramme. A l'inverse, pour une valeur inférieure à 10^5

copies/ml, aucune corrélation n'est retrouvée. En outre, il existe des variations suivant la région cérébrale considérée [809].

En général, la charge virale dans le plasma est supérieure à celle qui règne dans le LCR [67, 68, 87, 149, 328, 647]. Robertson *et al* font état d'une association entre la valeur de cette dernière et le score obtenu lors de l'évaluation neurologique [647]. Les infections opportunistes touchant le SNC, tout comme le CDS, sont susceptibles de s'accompagner d'un accroissement du nombre de copies d'ARN VIH dans le LCR [87, 194, 521]. Dans deux études successives, Bossi *et al* ne parviennent pas à dégager de différence significative entre le groupe de patients déments et celui des individus présentant une autre atteinte neurologique centrale, si bien qu'ils n'accordent aucune valeur diagnostique à cette mesure [67, 68].

Cependant, à statut immunitaire identique, la charge virale est significativement plus élevée chez les sujets présentant un CDS que chez les personnes séropositives épargnées par cette affection [488]. De plus, plusieurs analyses ont révélé une association significative entre la sévérité de l'atteinte démentielle et le taux d'ARN VIH dans le LCR [87, 328, 488].

Du point de vue anatomopathologique, Cinque *et al* mettent en évidence un lien entre la présence d'une encéphalite à VIH lors de l'examen post-mortem et celle d'une charge virale importante dans les deux mois précédant le décès [134].

Au total, le nombre de copies d'ARN VIH dans le LCR n'est pas un indicateur spécifique du CDS, mais il doit être déterminé, afin d'apprécier l'intensité de la réplication virale dans le SNC et la réponse thérapeutique.

Ce marqueur virologique a-t-il une valeur prédictive ? Considérant l'événement « survenue d'un CDS », dans une étude longitudinale effectuée durant une période moyenne de 12,9 mois, elle n'a pu être démontrée [328].

Par ailleurs, l'échantillon de LCR doit subir tous les examens utiles, afin d'écarter les autres hypothèses diagnostiques [613].

Les plus courants sont :

- la mesure de la concentration d'IFN- α ;
- les tests VDRL (*venereal disease research laboratory*) et TPHA (*Treponema pallidum hemagglutination assay*) ;
- l'examen direct après coloration à l'encre de Chine ;
- la recherche → d'antigènes cryptococciques,
→ d'ADN de CMV, de virus JC, de virus zona-varicelle (VZV), de virus d'Epstein-Barr (EBV), de virus Herpès simplex (HSV) par PCR,
→ de cryptocoques, de virus, de bactéries et de mycobactéries après mise en culture [133, 142, 176, 319, 371, 529].

B. ELECTROENCEPHALOGRAMME ET ETUDE DES POTENTIELS EVOQUES AUDITIFS

L'électroencéphalogramme (EEG) montre des modifications non spécifiques. Habituellement, une association entre les anomalies des tracés et la gravité du CDS est relevée. Au stade de démence légère, des ondes lentes thêta et delta sont notées de façon intermittente, tandis qu'au stade sévère, le ralentissement est permanent, avec souvent disparition de l'activité alpha postérieure.

L'EEG quantitatif est un outil plus performant qui permet de détecter une atteinte avant qu'elle ne s'exprime cliniquement. Baldeweg et Gruzelier mettent en évidence une augmentation marquée de l'amplitude de l'activité alpha précédant l'apparition d'un déficit neurocognitif [37].

L'étude des potentiels évoqués auditifs (PEA) a été réalisée chez les UDVI d'Edimbourg, contaminés par le VIH [288, 289]. La publication initiale révèle que cette méthode ne détecte des perturbations électrophysiologiques qu'à la phase avancée de l'infection [288]. Une recherche postérieure menée dans la même population compare les enregistrements des patients atteints de CDS avec ceux de témoins non déments, de sexe, d'âge et de quotient intellectuel correspondants. L'analyse indique un allongement important de la latence de P300 (déflexion positive maximale produite 300 millisecondes après le stimulus) dans le premier groupe et cet accroissement débute avant l'éclosion de la démence [289].

C. RADIOLOGIE

A côté de l'imagerie médicale classique (scanner, imagerie par résonance magnétique) qui contribue à l'élimination de certaines étiologies, de nouvelles techniques, non utilisées en routine, ont vu le jour.

1. SCANNER

Le scanner cérébral est un examen radiologique peu sensible dans le diagnostic des atteintes précoces [603].

Globalement, l'atrophie cérébrale est la lésion la plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH [51, 99, 603, 614]. Quoique non spécifique [222], elle a une prévalence très élevée chez les sujets présentant un CDS [537], en particulier si celui-ci représente la manifestation inaugurale du sida [538].

Elle a tendance à s'aggraver au cours du temps [99, 603] et est plus volontiers sous-corticale mais peut être également corticale [51, 99, 222] ou mixte [51, 99].

Dans certains cas, des plages hypodenses, sans effet de masse, sont détectées dans le parenchyme, habituellement dans la substance blanche périventriculaire et le centre ovale [603]. Au cours de l'évolution, elles tendent à devenir bilatérales et symétriques [603] et s'associent alors en général à une atrophie [51].

2. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

L'IRM, certes plus coûteuse que le scanner, a des avantages indéniables : une meilleure résolution spatiale, des clichés de qualité supérieure et la possibilité de réaliser des mesures quantitatives [51].

Comme précédemment, l'atrophie cérébrale est constatée [51, 99, 222, 603]. Suivant les équipes, elle est retrouvée chez 36 à 100 % des malades porteurs d'un CDS. Une diminution significative du volume des noyaux gris centraux est notamment rapportée [51].

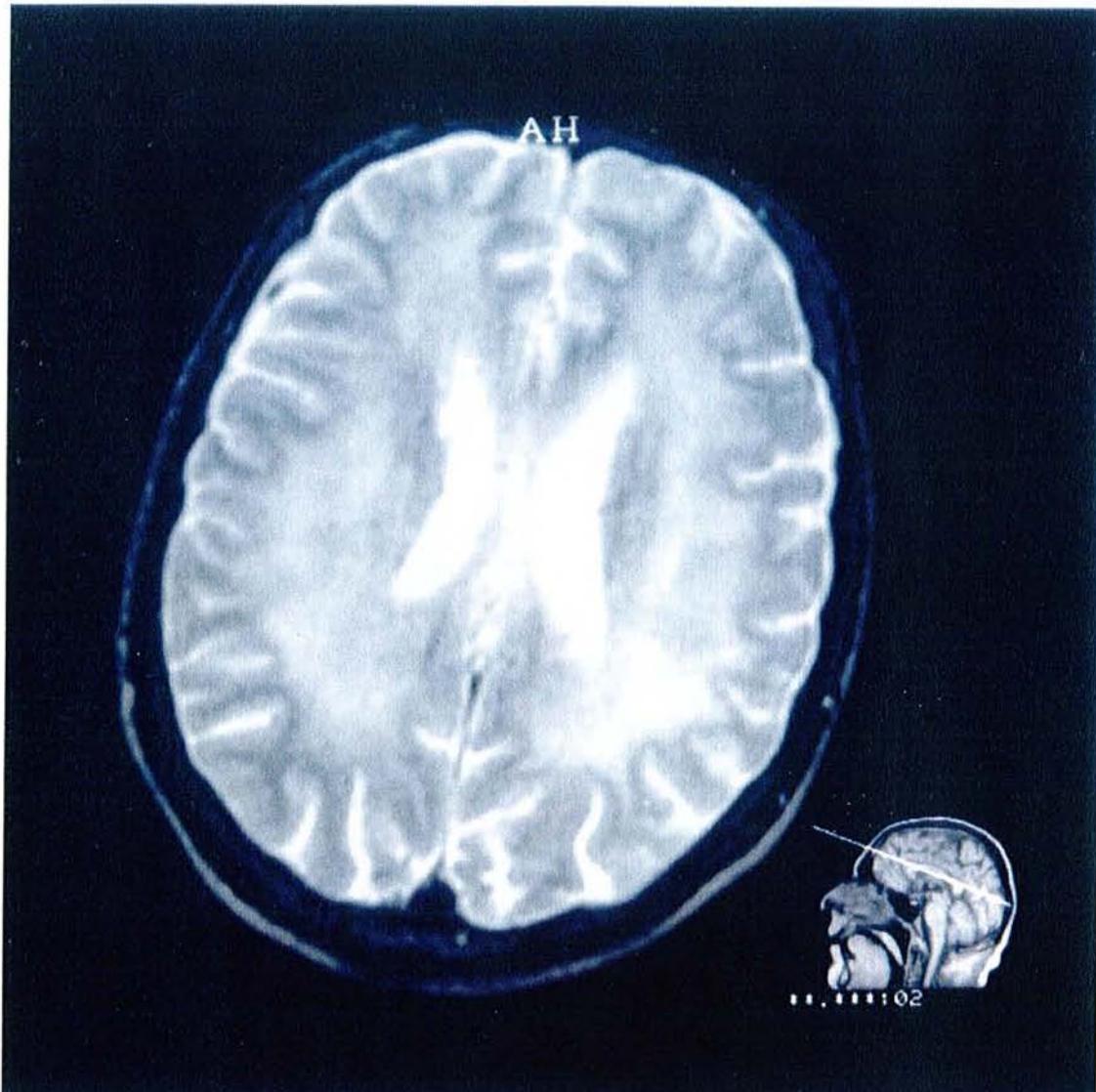
Bien qu'ayant une meilleure sensibilité que le scanner dans la visualisation des lésions de la substance blanche (SB) [537, 538, 558, 600, 603], l'IRM peut être en échec au début de l'évolution [603]. Ces dommages sont présents en moyenne chez 78 % des sujets ayant un CDS [51] et apparaissent en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 [51, 99, 603, 614]. Ils n'entraînent pas d'effet de masse et ne prennent pas le contraste après injection de gadolinium [99].

Les lésions diffuses sont les plus fréquentes [558, 614]. Elles touchent principalement la région périventriculaire et le centre ovale de façon symétrique [51, 603], les fibres en U (fibres arquées sous-corticales) étant épargnées contrairement à ce qui se produit au cours de la leuco-encéphalopathie multifocale progressive [614, 685]. Peuvent s'y associer des lésions focales siégeant dans les noyaux gris centraux [51].

La localisation au splénium du corps calleux et au trigone pourrait précéder l'irruption des troubles cognitifs [51].

La figure 2.VI.1 montre une leuco-encéphalopathie diffuse et marquée, au moment du diagnostic de CDS, chez un homme de 43 ans.

Figure 2.VI.1 : Lésions de la substance blanche au cours du CDS. IRM céphalique, coupe axiale.



3. TOMOGRAPHIE A POSITON

Avec la tomographie à positon et en employant comme traceur le fluorodéoxyglucose, l'équipe de Rottenberg a mis en évidence un hypermétabolisme relatif dans les noyaux gris centraux et le thalamus durant les premiers stades du CDS, suivi d'un hypométabolisme cortical et sous-cortical lors de la progression de la maladie [654]. Dans une étude plus récente portant cette fois sur un groupe de sujets séropositifs en majorité non déments, elle confirme d'une part les résultats précédents, et conclut d'autre part qu'un hypermétabolisme relatif dans le striatum serait indicateur d'une atteinte subclinique du SNC [655].

Par ailleurs, cette technique permettrait également d'évaluer l'efficacité thérapeutique [788].

4. TOMOGRAPHIE D'EMISSION A PHOTON UNIQUE

La tomographie d'émission à photon unique nécessite aussi le recours à un traceur [51, 614].

Au cours du CDS, la sévérité des anomalies observées sur les images est habituellement corrélée avec le degré de détérioration clinique. Les défauts de perfusion touchent la région corticale, préférentiellement les lobes frontaux. Toutefois, leur absence de spécificité entame le crédit de cet examen capable de relever des altérations fonctionnelles à la phase précoce de l'affection. Certains préconisent de le coupler à l'IRM pour améliorer sa valeur diagnostique [51].

5. SPECTROSCOPIE DE RESONANCE MAGNETIQUE DU PROTON

Toute exploration par spectroscopie de résonance magnétique du proton (SRM) est précédée par la réalisation d'une IRM classique. Contrairement à d'autres méthodes, elle n'utilise aucun produit. Le résultat obtenu n'est pas une image, mais un spectre comportant les signaux issus des métabolites cérébraux dont la concentration est supérieure à un millimole par litre [791]. La fiabilité et la reproductibilité de cette technique ont été démontrées dans une étude multicentrique européenne [568].

La SRM donne accès in vivo au métabolisme cellulaire cérébral [178, 191]. Elle permet de détecter différentes molécules selon le type de séquence d'acquisition utilisée (temps d'écho court ou long) [679, 791]. Celles qui nous intéressent particulièrement sont :

- le N-acétyl-aspartate (NAA) qui renseigne sur l'état de santé neuronal [678, 791];
- l'inositol (Ins) qui est un marqueur d'activité gliale [679, 791];
- le pool créatine-phosphocréatine (Cr-PCr) impliqué dans le métabolisme énergétique cellulaire [511, 520, 791];
- la choline (Cho) dont le pic, dû à un ensemble de constituants membranaires [39, 520], reflète le turnover membranaire [39].

L'analyse de la littérature montre qu'au sein d'un groupe de sujets séropositifs, les anomalies biochimiques les plus importantes sont relevées chez les patients présentant un CDS [470, 520, 568] et qu'elles s'accroissent avec l'aggravation de la maladie [39, 119]. Ce sont, quelle que soit la séquence

d'acquisition employée, une diminution des rapports NAA/Cr (ou NAA/Cr-PCr) [470, 520, 568, 678, 679] et NAA/Cho [520, 568, 678, 679], ainsi qu'une augmentation de Cho/Cr (ou Cho/Cr-Pcr) [470, 520, 568, 678, 679].

Ces variations sont dues essentiellement à la baisse de la concentration neuronale de NAA, alors que dans le même temps le pic de la choline s'accroît [520, 678]. La diminution du NAA témoigne d'une souffrance métabolique et/ou d'une mort neuronale et est corrélée avec l'atrophie [678]. L'élévation du signal de la choline est, elle, rattachée à une démyélinisation ou à une inflammation, suivant la séquence d'acquisition considérée [679]. Ces modifications métaboliques ne sont pas limitées à une région cérébrale déterminée mais sont, au contraire, diffuses [470, 520]. Généralement, elles sont faiblement liées au taux de lymphocytes T CD4 [520, 568, 678].

L'examen minutieux des spectres enregistrés chez 112 personnes infectées par le VIH (77 d'entre elles ayant un CDS) a permis de mettre à jour des variations dans les réponses métaboliques, probablement dues à des processus physiopathologiques différents. Celles-ci forment quatre profils distincts :

- le profil indifférencié, caractérisé par une baisse de NAA/Cho (Il correspondrait à la forme la moins sévère. Il peut évoluer soit vers le profil « Cho », soit vers le profil « NAA ».) ;

- le profil « Cho », avec une élévation de Cho/Cr-Pcr et une diminution de NAA/Cho (Il est observé chez 18 % des patients, 50 % étant neuroasymptomatiques et 50 % souffrant d'un CDS. Il ne s'améliore pas sous zidovudine.) ;

- le profil « NAA », où NAA/Cr-Pcr est diminué ; (Il répond, lui, au traitement par zidovudine. Il est plus fréquemment rencontré chez les sujets présentant un CDS et est corrélé avec l'atrophie cérébrale.) ;

- le profil double, combinant les anomalies métaboliques des deux précédents (Il est exclusivement détecté au cours du CDS.) [678].

Cette classification est à rapprocher de l'étude de Chang *et al* qui ne porte pas exactement sur les mêmes métabolites. Elle montre que les spectres des sujets présentant un CDS s'organisent différemment suivant le stade clinique. Au début (stade 0,5), les signaux de la choline, du myo-inositol et de la créatine sont augmentés, puis ils s'accroissent au fur et à mesure de l'aggravation de l'atteinte, la diminution du pic de NAA ne survenant qu'à partir du stade modéré (stade 2) [119].

Il apparaît donc que la SRM peut détecter des perturbations métaboliques dès le début de l'évolution [119, 678] . Mieux encore : elle peut les déceler chez des sujets n'ayant pas encore de symptomatologie clinique [520, 568, 678] et/ou dont l'IRM est normale, la spectroscopie étant plus sensible [39, 511, 520, 678].

Au total, la SRM a l'avantage de fournir un diagnostic plus précoce. Par ailleurs, elle peut contribuer à l'élimination de diagnostics différentiels [791] et au suivi thérapeutique [120, 678, 790, 791]. Elle devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie [678, 791].

6. RELATIONS ENTRE L'ATROPHIE CEREBRALE ET LES PERFORMANCES NEUROPSYCHOLOGIQUES

Après que l'existence fréquente d'une atrophie cérébrale ait été reconnue, certaines équipes ont tenté d'établir des relations entre ce signe et la présence d'une détérioration des fonctions supérieures.

Dès 1990, Elovaara *et al* mettent en évidence une atrophie plus marquée chez les sujets ayant un déficit cognitif [222]. Par la suite, des évaluations quantitatives ont été réalisées sur des clichés d'IRM. Le ratio bicaudé (rapport entre la distance minimale intercaudée et la largeur cérébrale totale appréciée sur la même ligne) est l'indicateur le plus étroitement associé aux performances neuropsychologiques [164, 316, 333], mais dans l'ensemble, il apparaît que le degré de corrélation entre les ratios et les résultats des tests est plutôt modéré [333].

Un travail plus récent corrobore cette conclusion et montre, au contraire, une association étroite avec le stade de l'infection par le VIH systémique [193].

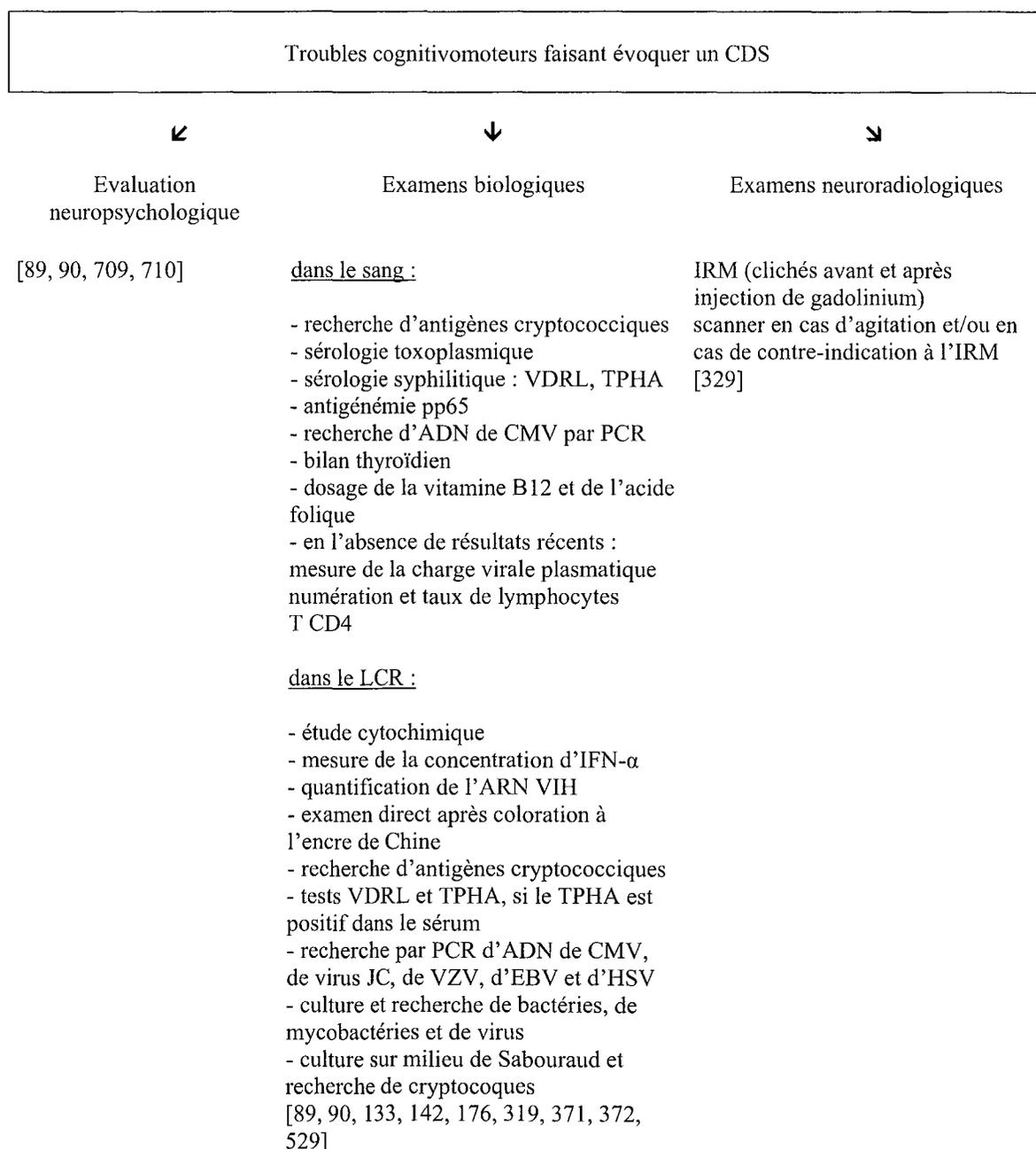
D. BIOPSIE STEREOTAXIQUE

Whittle *et al* effectuent une revue de 11 publications relatant l'expérience de centres européens et américains en matière de biopsie stéréotaxique. L'acte est indiqué après échec d'un traitement antitoxoplasmique chez un sujet ayant une sérologie toxoplasmique positive ou devant un tableau atypique clinique ou radiologique. La médiane de survie post-chirurgicale s'étend de 6 à 12 semaines chez les patients au stade de sida. Compte tenu de ce pronostic péjoratif et de la disponibilité de techniques de diagnostic performantes, les auteurs recommandent de réserver la biopsie aux situations d'échec de ces moyens [805].

E. EXAMENS A PRATIQUER DEVANT UNE SUSPICION DE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA

Aucun algorithme de décision n'a été établi. Cependant, la revue de la littérature que nous avons entreprise permet de proposer une liste d'investigations utiles au diagnostic.

Figure 2.VI.2 : Examens à mettre en œuvre devant une suspicion de CDS chez un sujet infecté par le VIH.



VII - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Devant un tableau évocateur de CDS, avant de retenir ce diagnostic, le médecin doit éliminer toute une série d'étiologies [602, 714]. Aussi doit-il analyser soigneusement les résultats des examens cliniques et complémentaires, en ayant à l'esprit ces pathologies. Leur possible association corse encore la difficulté [302].

A. AFFECTIONS RESPONSABLES D'UNE ENCEPHALOPATHIE DIFFUSE

1. ENCEPHALITES VIRALES

a. Encéphalite à cytomégalo­virus de type micronodulaire

L'encéphalite à cytomégalo­virus est une complication souvent méconnue [303, 527]. Il existe deux formes d'encéphalite diffuse. La première est représentée par la ventriculo-encéphalite dont l'apparition est typiquement rapide (en quelques jours). La symptomatologie comprend alors, de la fièvre, un syndrome confusionnel, des troubles de la conscience évoluant vers le coma. Des signes déficitaires sont également souvent observés. La seconde correspond à l'encéphalite micronodulaire. Celle-ci se développe sur un mode subaigu, en général chez des patients qui n'ont pas d'atteinte d'autres organes. Elle détermine un tableau clinique proche de celui du CDS [527]. Certains éléments orientent vers une infection à CMV : l'évolution plus rapide des troubles, la présence d'une hyponatrémie [303, 527].

L'analyse cytochimique du LCR apporte peu d'informations [303, 527]. Cependant, la prédominance de polynucléaires, quand elle est retrouvée, est évocatrice [303]. Le diagnostic s'appuie sur la mise en évidence de l'ADN viral dans le LCR, par PCR [527].

Les examens radiologiques sont décevants : ils sont normaux ou montrent une atrophie cérébrale aspécifique [527].

b. Encéphalite à virus zona-varicelle

L'encéphalite à virus zona-varicelle est un événement assez souvent rapporté au cours du sida [176]. L'existence d'une éruption cutanée précédant ou coïncidant avec l'apparition des symptômes neurologiques a une valeur

d'orientation, mais elle est inconstante [133, 174, 176, 303]. Les autres signes cliniques sont peu spécifiques et s'aggravent rapidement [303].

Le diagnostic repose préférentiellement sur la mise en évidence de l'ADN viral par PCR dans le LCR, l'isolement direct du virus dans le LCR étant plus difficile à réaliser [176].

c. Autres encéphalites virales

La survenue d'une encéphalite herpétique est rare [133, 371]. Elle s'associe volontiers à l'encéphalite à CMV [133].

Sur les images radiologiques, la prédominance des lésions dans la région temporale est évocatrice [371].

L'identification du virus par PCR dans le LCR est l'examen de choix pour le diagnostic [133].

Le développement d'une encéphalite morbilleuse est exceptionnel [303].

2. ENCEPHALOPATHIES METABOLIQUES

Des perturbations métaboliques peuvent être à l'origine d'un tableau d'encéphalopathie et doivent être recherchées systématiquement [303].

Ce sont :

- une hypoxie ;
- des désordres hydro-électrolytiques sévères ;
- un déficit en vitamine B12 ;
- une pathologie thyroïdienne ;
- une insuffisance hépatique ;
- une insuffisance rénale [142].

Une encéphalopathie de Gayet-Wernicke peut également être rencontrée [302].

B. FORMES ATYPIQUES DE LESIONS HABITUELLEMENT FOCALES

1. EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE

a. Leuco-encéphalopathie multifocale progressive

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection opportuniste due à un papovavirus, le virus JC [10, 133, 174, 215, 302, 371, 685, 750]. L'atteinte des oligodendrocytes (cellules gliales chargées de la production de myéline) provoque une démyélinisation [10, 133, 142, 215, 302, 371, 685].

Sa fréquence oscille entre 1 et 4% [750].

Les manifestations cliniques se développent insidieusement [133] et s'expriment de façon variable [174]. Peuvent être notés des signes moteurs (mono ou hémiparésie) [142, 174, 685], une symptomatologie cérébelleuse [685], des troubles visuels (baisse de l'acuité visuelle, hémianopsie) [174, 685], une détérioration des fonctions supérieures [142, 174, 685]. Une modification de la personnalité peut précéder le déclenchement de l'affection [142].

Le pronostic est funeste avec une médiane de survie estimée à 4 mois [10, 174, 750]. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale puissante comportant un IP permet de ralentir l'évolution [10, 215, 750].

La détection de l'ADN du virus JC dans le LCR est une information importante, mais un résultat négatif n'est pas suffisant pour exclure le diagnostic [133].

L'IRM a une meilleure sensibilité que le scanner [174, 371]. Sur les séquences pondérées en T2, elle montre la démyélinisation sous forme de plages d'hypersignal au sein de la substance blanche, respectant le cortex [371, 685]. Aucun effet de masse n'est noté et les lésions ne se rehaussent pas après injection de produit de contraste [142, 371, 685]. Elles ont fréquemment une localisation pariéto-occipitale. L'atteinte des fibres arquées sous-corticales, ou fibres en U, est caractéristique [685].

b. Infections bactériennes

1) Mycobactérioses

Une atteinte du SNC survient chez environ 10% des patients sidéens présentant une infection à *Mycobacterium tuberculosis* [133]. Celle-ci peut prendre la forme d'une méningo-encéphalite [371].

L'application de la technique de PCR dans le LCR permet un diagnostic plus rapide que les cultures [133, 371].

Les localisations cérébrales sont exceptionnelles au cours des infections par les mycobactéries atypiques [371].

2) Neurosyphilis

La co-infection par le VIH et par *Treponema pallidum* est relativement fréquente [302]. Le VIH modifie l'histoire naturelle de la syphilis et la réponse au traitement anti-tréponémique [174, 302, 371]. Le risque de neurosyphilis est plus élevé chez les sujets séropositifs que dans la population séronégative [302, 371]. De plus, l'atteinte neurologique se développe dans un délai plus court que chez les personnes immunocompétentes [302, 371] et elle est plus grave [302].

La neurosyphilis peut rester cliniquement silencieuse ou réaliser un tableau de méningo-encéphalite. Dans ce cas, un ralentissement psychique avec désorientation et troubles de la mémoire, ainsi qu'une hémiparésie sont classiquement retrouvés [302]. L'atteinte oculaire est fréquente [174, 302].

Dans un contexte d'infection par le VIH, le diagnostic biologique est plus difficile [302]. Il repose sur les signes suivants : hypercellulorachie, hyperprotéinorachie et VDRL positif dans le LCR [302, 371]. Toutefois, la négativité de ce test n'exclut pas une neurosyphilis. En revanche, un TPHA ou un FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody-absorption*) négatif dans le LCR permet d'écarter cette hypothèse [529].

c. Cryptococcose neuroméningée

Cryptococcus neoformans est une levure encapsulée [174], déterminant une méningite [142, 174, 302, 371] ou une méningo-encéphalite [371].

La fréquence de cette infection fongique est de 6 à 10% dans les pays occidentaux [213].

Des signes d'atteinte encéphalitique sont notés dans 10 à 30% des cas [371].

L'analyse cytochimique du LCR peut montrer des anomalies (lymphocytose modérée, hypoglycorachie, hyperprotéinorachie) [174, 371] ou être normale [174, 302, 371]. La recherche d'antigènes cryptococciques dans le LCR et leur titrage sont des examens utiles [142, 174, 302, 371].

Les levures présentes dans le LCR peuvent être mises en évidence à l'examen direct après coloration à l'encre de Chine [174, 302, 371], ou plus tardivement après mise en culture sur milieu de Sabouraud [174, 302].

d. Toxoplasmose cérébrale : forme encéphalitique

La toxoplasmose cérébrale est l'infection opportuniste du SNC la plus répandue en France [371]. Elle est due à un parasite : *Toxoplasma gondii* [133, 142, 174, 371].

Il existe deux présentations cliniques principales : d'une part, la forme comportant des signes neurologiques focaux (80% des cas) et, d'autre part, l'atteinte encéphalitique diffuse qui se manifeste par des troubles de la conscience et/ou une épilepsie généralisée [371].

Cette dernière est d'autant plus difficile à reconnaître que les examens radiologiques peuvent ne pas être concluants [142, 302]. La détection de lésions focales même minimales a valeur d'orientation [302], mais une image d'hypodensité diffuse de la substance blanche est également possible dans ce cadre [174]. L'IRM est à privilégier en raison de sa meilleure sensibilité [142, 371].

De son côté, l'analyse cytochimique du LCR n'apporte pas d'informations caractéristiques [174, 371] et le titre d'anticorps spécifiques dans le LCR n'est plus mesuré. Quant à la recherche de l'ADN parasitaire par PCR, sa sensibilité n'est pas satisfaisante [133, 371].

En règle, devant toute encéphalopathie fébrile, sans cause évidente, survenant chez un sidéen, cette hypothèse diagnostique doit être systématiquement évoquée et justifie l'instauration d'un traitement antitoxoplasmique d'épreuve [302].

2. EN PATHOLOGIE VASCULAIRE

Les troubles vasculaires cérébraux ne sont pas inhabituels au cours du sida. Ils provoquent plutôt des lésions focales.

Parfois, cependant, les états d'hypercoagulation se compliquent d'infarctus cérébraux et/ou d'hémorragies multiples, ou encore d'une thrombose de sinus [302].

3. EN PATHOLOGIE TUMORALE

Un lymphome cérébral primitif associé au virus d'Epstein-Barr apparaît chez 2 à 13 % des patients au stade de sida [133]. Il figure au premier rang des néoplasies du SNC dans cette population [142].

Le plus souvent, il prend la forme d'un processus expansif intracérébral, les lésions focales pouvant être multiples [133, 142, 173, 302, 371]. Le diagnostic différentiel à évoquer est alors la toxoplasmose et un traitement antitoxoplasmique doit être prescrit systématiquement [371]. Parfois, le lymphome cérébral primitif entraîne une atteinte diffuse [302].

L'analyse cytologique du LCR peut montrer des cellules lymphomateuses [173, 302], mais un résultat normal ne permet pas d'exclure l'hypothèse [302]. La technique de PCR peut permettre de détecter l'ADN de l'EBV dans le LCR [133, 142, 371]. Cependant, une réponse négative n'élimine pas le diagnostic [371].

L'examen radiologique classique n'apporte aucun élément spécifique : dans le meilleur des cas, il montre une ou plusieurs masses tumorales intraparenchymateuses ou, plus rarement, une image de ventriculite [302]. Dans cette situation, la tomographie d'émission à photon unique et la tomographie à positon peuvent être un appoint utile, cette dernière révélant une augmentation de l'utilisation du traceur [133, 142].

Quoiqu'il en soit, le diagnostic formel repose sur l'examen histologique de la pièce de biopsie cérébrale [133, 142, 302].

C. PATHOLOGIE IATROGENE

Certaines médications prescrites au cours de l'infection par le VIH peuvent être à l'origine d'événements indésirables neuropsychiatriques qui appartiennent également à la symptomatologie clinique du CDS. Par conséquent, il convient d'analyser minutieusement toutes les ordonnances [438, 594].

Plusieurs antirétroviraux, ainsi que d'autres traitements mis en œuvre dans la prise en charge, peuvent être incriminés dans la survenue de ces manifestations.

Le tableau 2.VII.1 récapitule les principales données concernant des médicaments sélectionnés en raison de leur utilisation fréquente. Cette liste non exhaustive est susceptible de s'allonger car le profil complet des effets secondaires des nouvelles molécules n'est pas encore connu. Notons que pour certains d'entre eux le lien de causalité n'est pas établi de façon formelle.

Tableau 2.VII.1 : Effets indésirables neuropsychiatriques provoqués par des médicaments couramment prescrits au cours de l'infection par le VIH.

Classes	Molécules	Manifestations	Références bibliographiques
Antirétroviraux			
IN	didanosine	confusion mentale, manie, état d'agitation	31, 95, 816
	lamivudine	dépression, épisode maniaque	44, 816
	stavudine	confusion mentale, dépression, manie, état d'excitation	31, 504, 816
	zalcitabine	amnésie, difficultés de concentration, démence, confusion mentale, dépersonnalisation, dépression, euphorie, réactions maniaques, labilité émotionnelle, agitation, nervosité	635, 816
	zidovudine	baisse de l'acuité intellectuelle, confusion mentale, dépression, manie, hallucinations, agitation	27, 30, 31, 61, 438, 482, 506, 594, 816
INN	éfavirenz	amnésie, altération de la concentration, troubles de la pensée, confusion mentale, dépression, euphorie, réactions maniaques, hallucinations, délire, réactions paranoïdes, catatonie, psychose, apathie, labilité émotionnelle, agitation	61, 409, 639, 661, 816
IP	amprénavir	troubles de l'humeur	501
	nelfinavir	difficultés de concentration	579
	ritonavir	troubles de l'humeur	676
	saquinavir	confusion mentale, dépression	634, 636
Modificateurs de la réponse immunitaire	interféron-alpha	irritabilité, perte d'intérêt, difficultés de concentration, confusion mentale, dépression, manie, délire	30, 61, 594, 676, 816
	interleukine-2	troubles de l'humeur	110

Classes	Molécules	Manifestations	Références bibliographiques
Antimitotiques	chlorambucil	hallucinations	438
	méthotrexate (à hautes doses)	encéphalopathie	816
	vinblastine	dépression, hallucinations, agitation	438, 594
	vincristine		
Antiviraux	aciclovir	confusion mentale, épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques, hallucinations, sentiment de dépersonnalisation, pensées imposées, agitation	30, 438, 594, 816
	foscarnet	irritabilité, confusion mentale, hallucinations	816
	ganciclovir	état maniaque, hallucinations	27, 31, 438
Antimycobactériens	clarithromycine	épisode maniaque	548
	isoniazide	troubles de la mémoire, confusion mentale, dépression, état maniaque, hallucinations, symptômes d'allure schizophrénique, signes de paranoïa, agitation	30, 438, 594, 816
	rifampicine	syndrome confusionnel	438
Antibactériens, antiparasitaires	dapsone (à fortes doses)	bouffée délirante aiguë	438
	métronidazole	troubles de l'humeur, état confusodélirant	438, 594
	pentamidine	confusion mentale, hallucinations	816
	sulfadiazine	confusion mentale, syndrome hallucinatoire	438
	triméthoprim-sulfaméthoxazole	apathie, dépression	575, 816
Antifongiques	amphotéricine B	dépression, délire	594, 816
	griséofulvine	dépression	594
	kétoconazole	délire	30
Corticoïdes	les molécules de cette classe	troubles de l'humeur, manifestations psychotiques, troubles du comportement	438, 594

D. PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE

Les affections psychiatriques appartiennent également aux diagnostics différentiels.

1. TROUBLES PSYCHOTIQUES INDUITS PAR UNE SUBSTANCE

Les désordres liés à une substance (incluant l'alcoolisme chronique et la consommation de drogues) ont une prévalence de 20 à 35 % chez les sujets infectés par le VIH [459]. Or, un trouble psychotique peut émailler une intoxication ou le temps du sevrage [17].

La recherche de toxiques dans le sang et/ou dans les urines peut contribuer au diagnostic [366].

2. AUTRES TROUBLES PSYCHOTIQUES

Un tableau clinique avec idées délirantes et/ou hallucinations peut également être en relation avec un mode d'entrée dans une psychose chronique [438, 439], ou avec un épisode marquant le cours d'une pathologie connue, ou encore avec un trouble psychotique bref de nature réactionnelle [438].

La connaissance d'éventuels antécédents [438], et en dernier ressort, l'évolution de la symptomatologie [438, 439] peuvent aider à trancher entre ces étiologies et des manifestations s'inscrivant dans le cadre d'un CDS.

3. TROUBLES DEPRESSIFS

Selon les cohortes étudiées et la méthodologie employée, la prévalence des troubles dépressifs majeurs chez les personnes séropositives varie de 0 à 47,8 %. Dans la méta-analyse de Ciesla et Roberts, elle est le double de celle qui régnait chez les individus non contaminés [132]. De plus, Lyketsos *et al* indiquent que la fréquence des symptômes dépressifs rapportés augmente durant la période précédant le passage au stade de sida (de 6 à 18 mois avant celui-ci) [458].

Le trouble thymique peut correspondre à un épisode récurrent d'une affection connue ou se développer de façon contemporaine à l'infection par le VIH [770].

Dans ces conditions, rattacher les signes cognitifs (troubles mnésiques, difficultés de concentration), le ralentissement psychomoteur, la perte d'intérêt à un état dépressif ou à un CDS débutant est difficile. La notion d'antécédents personnels [460], la présence d'une humeur dépressive, d'un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité [27], l'existence de pensées de mort ou d'une idéation suicidaire [27, 460] orientent vers la première hypothèse.

En cas de doute, un traitement antidépresseur d'épreuve pourra être entrepris [438, 602].

4. EPISODES MANIAQUES

Un épisode maniaque peut compliquer l'évolution de l'infection par le VIH. Pour certains, il constitue une défense contre l'angoisse et la dépression [438, 439].

Dans ce contexte, les constatations cliniques (notamment les signes moteurs) guident le diagnostic.

E. CONCLUSION

Au total, la démarche diagnostique consiste à éliminer une cause métabolique, psychiatrique ou iatrogène et à passer en revue les complications neurologiques de l'infection par le VIH qui s'expriment sur un mode proche de celui du CDS. En raison de leur fréquence, doivent être systématiquement évoqués une toxoplasmose cérébrale, une LEMP, une encéphalite à CMV, un lymphome cérébral primitif et une cryptococcose neuroméningée. Le tableau 2.VII.2 recense les caractéristiques de ces affections, ainsi que celles du CDS.

L'histoire du patient, les renseignements fournis par un examen clinique minutieux et par les investigations complémentaires permettent en général de conclure.

Tableau 2.VII.2 : Caractéristiques du CDS et des complications neurologiques de l'infection par le VIH qui font partie des principaux diagnostics différentiels de cette affection.

	LEMP	Encéphalite à CMV de type micronodulaire	Toxoplasmose cérébrale : forme encéphalitique	Cryptococcose neuroméningée	Lymphome cérébral primitif	CDS
Fièvre	-	+	+	+	+ dans 44% des cas	-
Troubles de la conscience	-	+ après les signes cognitifs	+	+ dans 10 à 30% des cas	+	-
Evolution	progressive, sur plusieurs semaines, plus rapide/celle d'un CDS	progressive, sur plusieurs semaines, plus rapide/celle d'un CDS	sur quelques jours, voire jusqu'à 2 semaines	inférieure ou égale à quelques semaines	subaiguë, sur plusieurs jours, voire jusqu'à plusieurs semaines	habituellement progressive sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois
Autres localisations	possible atteinte de la moelle épinière	autres atteintes viscérales inhabituelles dans cette forme	possibles (poumon, cœur, muscle squelettique, moelle épinière)	fréquentes (poumon, tractus génito-urinaire, moelle épinière, sang, revêtement cutané)	possibles (méninges, moelle épinière)	possibles (système nerveux périphérique, moelle épinière)
Biologie	<u>LCR</u> : PCR virus JC	<u>sang</u> : - antigénémie pp65 - PCR CMV - hyponatrémie <u>LCR</u> : - examen cytologique : prédominance de polynucléaires - PCR CMV	<u>sang</u> : - sérologie toxoplasmique positive	<u>sang</u> : - antigènes cryptococciques <u>LCR</u> : - examen direct après coloration à l'encre de Chine : levures encapsulées - antigènes cryptococciques - culture positive sur milieu de Sabouraud	<u>LCR</u> : - examen cytologique : cellules lymphomateuses - PCR EBV	pas d'examen spécifique
Radiologie	une ou plusieurs lésions uni ou bilatérales, asymétriques, localisées dans la SB sous-corticale et étendues aux fibres arquées (ou fibres en U) ne prenant pas le contraste ; pas d'effet de masse <u>IRM</u> : hypersignaux en T2 ; hyposignaux en T1 <u>scanner</u> : souvent normal au début ; hypodensités	imagerie normale ; atrophie cérébrale	imagerie normale ; atrophie cortico-sous-corticale ; lésions diffuses de la SB périvericulaire <u>IRM</u> : hypersignaux en T2 <u>scanner</u> : hypodensités	aucune utilité de l'imagerie pour le diagnostic imagerie normale ; atrophie cérébrale ; prise de contraste méningée ; lésions ne prenant pas le contraste dans les noyaux gris centraux	une ou plusieurs lésions de localisation périvericulaire avec un œdème périlésionnel discret prenant le contraste ; pas d'effet de masse <u>IRM</u> : hypersignaux en T2 <u>scanner</u> : hyperdensités <u>tomographie à positon/tomographie d'émission à photon unique</u> : hyperfixation du traceur	atrophie cérébrale, le plus souvent sous-corticale ; lésions diffuses, bilatérales et symétriques localisées à la SB périvericulaire et au centre ovale et épargnant les fibres en U, ne prenant pas le contraste ; pas d'effet de masse <u>IRM</u> : lésions non visibles au début ; hypersignaux en T2 <u>scanner</u> : lésions non visibles au début ; hypodensités
Références bibliographiques	29, 142, 302, 371, 526, 612, 685	142, 302, 303, 372, 527	64, 142, 302, 371	142, 174, 213, 302, 371	142, 173, 302, 371, 525, 612	51, 99, 142, 263, 302, 371, 537, 558, 603, 610, 612, 614

VIII - NEUROPATHOLOGIE

Oui, le VIH est incontestablement responsable de lésions neuropathologiques singulières dans le SNC. Plusieurs arguments l'attestent : le fait que celles-ci soient retrouvées chez des sujets infectés par ce virus, la mise en évidence du VIH au sein des lésions par immunocytochimie (ICC), hybridation *in situ* (HIS) et microscopie électronique, et l'absence d'autre facteur pathogène susceptible de rendre compte du tableau [104, 306].

Les cellules géantes multinucléées (CGM) sont le sceau de l'infection par le VIH dans l'encéphale [306]. Elles ont été décrites pour la première fois, en 1985, par Sharer *et al* [700]. Ce sont de volumineuses cellules capables de contenir plusieurs noyaux (parfois plus de dix), rejetés en périphérie ou disposés en amas [404]. Elles résultent de la fusion de cellules d'origine monocyttaire / macrophagique sous l'influence du virus [306, 404]. Elles siègent de façon isolée dans la substance blanche, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral ou sont intégrées au sein de nodules microgliaux [404].

Toutefois, elles ne sont pas toujours mises en évidence et, en leur absence, le recours aux techniques d'ICC et d'HIS est indispensable pour authentifier la présence du VIH [103].

Plusieurs dénominations ont été employées concomitamment pour désigner les lésions observées et une confusion absolue régnait. Une conférence de consensus y a mis fin en apportant une clarification rigoureuse de la terminologie. Elle a permis de distinguer et de caractériser les différentes entités neuropathologiques rencontrées [103].

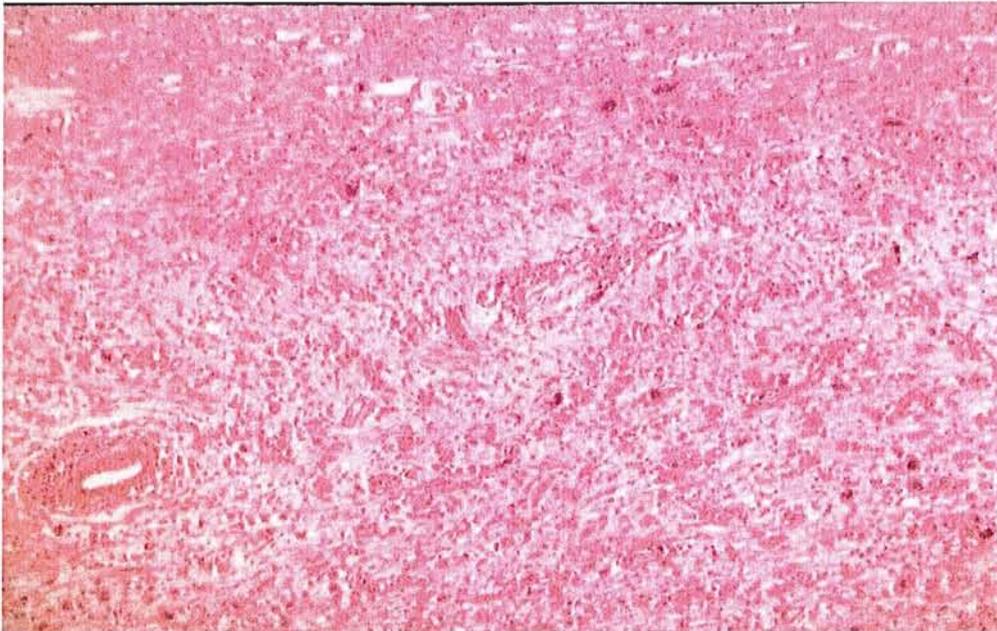
Parmi celles-ci, deux formes principales se dégagent. Ce sont l'encéphalite à VIH (EVIH) et la leuco-encéphalopathie du VIH (LVIH). Elles ne s'excluent pas mutuellement [103, 104] : dans une série de 160 contrôles post-mortem, Budka relève l'existence d'une association dans 13 % des cas [104].

La définition morphologique de l'encéphalite à VIH repose sur la présence de multiples foyers disséminés contenant des cellules microgliales, des macrophages, des CGM [103, 306]. A défaut de celles-ci, les antigènes ou les acides nucléiques devront être détectés par ICC ou HIS [103]. Peuvent s'y combiner une gliose réactive, des infiltrats lymphocytaires [306]. Dans les foyers d'EVIH, les dommages parenchymateux sont discrets ou déterminent une perte myélinique. En règle, les neurones et les axones sont épargnés [104, 306]. Dans quelques rares cas d'EVIH sévère, une destruction étendue peut survenir [103, 104]. Les lésions sont préférentiellement retrouvées dans la substance

blanche (Figure 2.VIII.1), les noyaux gris centraux [103, 104, 306], et le tronc cérébral [104, 306], mais elles peuvent aussi affecter le cortex [103, 104, 306].

Figure 2.VIII.1 : Encéphalite à VIH.

Présence de nombreuses cellules géantes multinucléées, dispersées dans la substance blanche très désorganisée. Hémalum-éosine-safran (x10).



La leuco-encéphalopathie du VIH présente des caractéristiques différentes de celles de l'EVIH. Les atteintes sont centrées sur la substance blanche. Elles sont diffuses et comportent une perte myélinique, une gliose astrocytaire réactive, des macrophages, des CGM [103, 104, 306]. Là aussi, à défaut de celles-ci, l'existence du virus devra être démontrée par ICC ou HIS [103]. Les infiltrats inflammatoires sont absents ou peu nombreux. Communément, les lésions sont symétriques et concernent la substance blanche hémisphérique, mais une localisation cérébelleuse est possible [103, 306]. La perte myélinique peut prendre la forme d'une rupture de la gaine de myéline, les débris étant phagocytés par les macrophages [103, 104]. Dans certains cas, les vacuoles intramyéliniques sont proéminentes [103, 306]. De nombreuses cellules exprimant les antigènes du VIH sont disséminées au sein des lésions myéliniques [104, 306].

Par ailleurs, l'épaississement de la paroi des petits vaisseaux de la substance blanche, les foyers périvasculaires composés de macrophages et de CGM contenant des dépôts ferriques, laissent supposer une participation de l'interruption de la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans la genèse des

dommages [104]. Les résultats de Power *et al* sont en accord avec cette hypothèse, la pâleur myélinique diffuse observée dans le cerveau de patients sidéens étant plutôt secondaire à une rupture de la BHE qu'à une démyélinisation [604].

Outre ces deux tableaux, une atteinte de la substance grise, dénommée poliodystrophie diffuse, est relevée dans presque la moitié des cas au cours du sida [103, 104, 306]. Elle est définie morphologiquement par une gliose astrocytaire réactive diffuse et une activation microgliale [103, 104]. Une spongiose de la deuxième couche corticale est également décrite [693].

De plus, la perte neuronale, initialement suspectée lors de l'examen histologique [103], a été prouvée par plusieurs études morphométriques [232, 234, 248, 800, 807]. Elle concerne, par exemple, 38 % des neurones du cortex frontal supérieur, chez 11 personnes ayant une EVIH ou des altérations minimales lors de l'analyse post-mortem [234]. Dans une série plus grande (n = 24 sidéens), Weis *et al* trouvent une baisse moyenne de 20 % de la densité neuronale dans le cortex orbitofrontal (aire 11 de Brodmann), alors qu'aucun changement n'est enregistré dans la région pariétale (aire 7) [800]. Plus récemment, Fischer *et al* détectent chez 6 malades au stade de sida, une diminution de 25 % du nombre total de neurones néocorticaux. Dans la sous-population des grands neurones, elle atteint même 50 % [248], confirmant ainsi des résultats antérieurs [807]. Les grands neurones semblent donc plus sensibles à la neurotoxicité liée au VIH [248]. L'un des mécanismes à l'œuvre au cours de cette mort neuronale est l'apoptose [5, 6, 7, 584, 703]. A plusieurs reprises, Adle-Biassette *et al* constatent que son intensité est plus élevée en cas d'atrophie cérébrale [5, 6, 7].

Les dommages neuronaux peuvent être de moindre intensité. En utilisant une technique de marquage du précurseur de la protéine β -amyloïde, l'équipe de Giometto montre la présence d'une interruption du flux axonal chez tous les sujets sidéens ayant une EVIH (n=22) et chez 2 des 5 n'ayant pas de lésion lors de l'examen neuropathologique [275].

Les anomalies intéressent aussi les dendrites. Celles-ci sont tortueuses, présentent des vacuoles et une diminution de leur arborisation [476, 478, 807]. Une baisse de la densité synaptique est également notée [233, 476, 479, 807]. Une expérience menée chez des macaques infectés par le SIV est en faveur de la survenue précoce de l'atteinte neuronale, celle-ci s'aggravant ensuite progressivement au cours du temps [287].

Une fois exposées les données neuropathologiques, la recherche de corrélations avec les signes cliniques est bien tentante. Jusqu'à une période récente, elle est restée très décevante.

Dès 1986, Navia *et al* indiquent qu'un tableau de CDS peut se développer en l'absence d'altération neuropathologique marquée. Dans leur étude, seulement 39 % des patients ont des CGM [535]. Les conclusions de Glass *et al* sont concordantes : ils ne retrouvent ni CGM, ni pâleur myélinique diffuse dans la moitié des cas [282]. Wiley et Achim, eux, montrent que certaines personnes infectées par le VIH ont une EVIH, alors qu'elles n'ont pas de CDS [806].

La piste de la perte neuronale serait-elle meilleure ? La réponse est négative [232, 693, 800]. Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée entre la densité neuronale de malades avec des antécédents de CDS et celle de sujets sidéens non déments [232, 800]. De même, l'intensité de l'apoptose neuronale est indépendante de l'existence de troubles cognitivomoteurs [5].

De leur côté, Giometto *et al* ne mettent en évidence aucune association entre le type et l'étendue des lésions axonales et la présence d'une démence [275].

Après toutes ces tentatives infructueuses, une équipe démontre que, dans le cortex frontal, la sévérité de l'atteinte des dendrites est étroitement liée au degré de détérioration cognitive [479].

Isolément, la densité synaptique est proportionnelle aux performances neuropsychologiques [233, 479]. De plus, une corrélation significative entre le facteur représenté par la charge virale intracérébrale, la réduction de la densité des synapses et de celle des neurones pyramidaux exprimant la calbindine d'une part, et l'altération des fonctions neurocognitives d'autre part, est identifiée [233].

Une publication récente apporte un autre éclairage sur les relations entre les aspects cliniques et les données neuropathologiques. Après étude de 28 cerveaux de patients atteints d'un CDS et ayant une EVIH, une LVIH ou une forme mixte, Grassi *et al* concluent qu'à chacune de ces trois entités correspond un tableau clinique distinct, ayant ses propres caractéristiques concernant la survenue de l'affection, le degré de l'atteinte neurologique et la survie. Les auteurs soulignent le fait que l'altération neurologique est plus marquée dans le groupe dont les dommages de la substance blanche sont plus étendus (sujets qui ont une LVIH) [301].

Au total, non pas une seule anomalie structurale, mais une combinaison de lésions affectant différents éléments cérébraux est responsable, au moins en partie, de la symptomatologie. Il est vraisemblable que des dysfonctionnements beaucoup plus fins opèrent conjointement.

IX - PATHOGENIE

D'un côté, nous avons l'acteur principal : le VIH-1 ; de l'autre, un épilogue funeste : le CDS. Même si une partie du scénario qui aboutit à cette fin reste obscure, le voile se lève peu à peu.

A. ENTREE DU VIH DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Au cours de l'évolution de l'infection, le VIH pénètre précocement dans le SNC. Il a pu être isolé dans le LCR de sujets asymptomatiques [259, 632], y compris lors d'une méningite aseptique contemporaine de la séroconversion [337]. Sa mise en évidence dans le tissu cérébral d'un patient mort 15 jours après une inoculation accidentelle illustre de façon tragique cette invasion rapide [172].

Concernant le mode d'entrée du VIH dans le SNC, plusieurs hypothèses sont émises. Celles-ci ne s'excluent pas mutuellement [266, 552, 692].

Selon la première, des virus libres [163, 229, 396] ou des cellules infectées [229] franchiraient la BHE devenue défectueuse [54, 583, 604]. Cette éventualité est confortée à la fois par la détection d'une apoptose touchant les cellules endothéliales [703] et par l'observation de ruptures des fascias occludens entre ces mêmes cellules [74, 165]. Une série d'études confirme l'altération de ces structures [76, 583].

Le VIH a une deuxième possibilité : infecter directement les cellules qui séparent les différents compartiments cérébraux [396]. Les cellules endothéliales sont une cible potentielle [163, 266, 552, 692]. Cette théorie discutée [266, 552, 692] est étayée par la découverte de cellules endothéliales des capillaires cérébraux (CECC) infectées in vivo par le VIH- 1 [18, 33]. En outre, les cellules épithéliales des plexus choroïdes pourraient aussi servir de porte d'entrée [90, 122, 392, 396]. Leur infection a également été constatée in vivo [33].

Le transit du VIH à l'intérieur de lymphocytes T CD4 infectés est un autre cas de figure [266, 392, 396]. Cependant, la place importante des macrophages dans les lésions d'EVIH [266], les résultats de l'analyse phylogénétique de virus issus de différents tissus d'un patient dément [450], ainsi que le fait que la plupart des souches virales isolées dans le parenchyme cérébral soient à tropisme macrophagique [255, 266, 392, 396, 552, 692] sont davantage en faveur de la migration transendothéliale de monocytes au cours du développement du CDS.

En fait, l'hypothèse actuellement privilégiée retient effectivement le monocyte comme vecteur de l'infection dans le SNC. Elle est assez complexe. Les monocytes infectés par le VIH-1 en périphérie seraient capables d'induire

l'expression de molécules d'adhésion sur les CECC, permettant leur ancrage puis, secondairement, leur extravasation et l'infiltration du SNC [266, 552, 692].

- La première étape de ce processus est la liaison endothéliale.

Des travaux ont montré que des monocytes infectés et activés provoquent des taux de sélectine-E et de VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) à la surface des CECC, supérieurs à ceux qui sont obtenus avec des monocytes seulement activés [266, 550]. La première de ces molécules d'adhésion et, dans une moindre mesure la seconde, sont détectées en plus grande quantité à l'examen post-mortem chez des patients ayant présenté une EVIH, comparativement à des sidéens sans cette atteinte [550]. Dans le tissu cérébral infecté, leur expression endothéliale est liée à la concentration des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-1 β [266, 552].

Par ailleurs, la protéine virale Tat induit celle de sélectine-E, de VCAM-1 ainsi que d'ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) [76] et pourrait ainsi faciliter l'infiltration de monocytes à travers la BHE [396]. ICAM-1 est une molécule d'adhésion présente sur les cellules endothéliales. Une recherche menée par Seilhean *et al* indique une majoration de son expression au stade de sida [694].

En outre, MCP-1, la chimiokine qui a le pouvoir chimiotactique le plus puissant pour les monocytes [580], est sécrétée par une large variété de cellules, y compris des cellules endothéliales [135, 376, 681].

Sachant qu'ICAM-1 [725], VCAM-1 et la sélectine-E [266, 552] servent à l'attachement endothélial des monocytes, l'ensemble de ces données suggère que celui-ci est favorisé lors de l'infection par le VIH.

- La phase suivante est la migration à travers la BHE. Elle amène à s'interroger sur son intégrité. En fait, l'observation d'une apoptose touchant les cellules endothéliales [703] et de ruptures des fascias occludens entre ces mêmes cellules [74,165] témoigne de l'existence d'une altération.

Il est possible que les cellules endothéliales contribuent à leurs propres dommages par l'intermédiaire du monoxyde d'azote (NO) qu'elles produisent [519].

De plus, *in vitro*, la surexpression de leucotriènes [266, 550, 552], de TNF- α et de PAF (*platelet-activating factor*) [550] provoquée par des monocytes infectés et activés entraîne une augmentation de la perméabilité de la BHE.

Après avoir migré à travers la couche de cellules endothéliales, les monocytes infectés se heurtent à la membrane basale. La stimulation de l'activité de la métalloprotéinase de matrice-9 (MMP-9), induite par le VIH-1, leur confère la capacité de la dégrader [550]. Il est également établi que la

protéine Tat accroît la synthèse et la libération de cette protéase par des monocytes non infectés [406].

En utilisant un modèle artificiel de BHE, une équipe a démontré que l'activation immune, plus que l'infection par le VIH-1, dicte la capacité des monocytes à migrer à travers le dispositif [582].

Au total, le franchissement de la BHE par les monocytes infectés est facilité à la fois par des produits qu'ils sécrètent et par l'activation immune. Un agent exogène comme la cocaïne est susceptible d'accentuer ce phénomène [245].

- La dernière étape est représentée par la migration à travers le parenchyme cérébral. Les macrophages et les cellules microgliales infectés sont essentiellement situés dans les noyaux gris centraux, le thalamus, le tronc cérébral et la substance blanche. Cette répartition laisse supposer l'intervention de molécules qui guideraient les macrophages infectés jusqu'à ces aires particulières [550].

Plusieurs éléments accèdent cette thèse.

TGF- β (*transforming growth factor- β*) est un puissant facteur chimiotactique pour les monocytes et les macrophages. Au cours du sida, il a été mis en évidence au sein de tissu cérébral, en association avec des macrophages et des astrocytes [550].

Des taux élevés de MIP-1 α et de MIP-1 β sont retrouvés à l'examen post-mortem de cerveaux de sujets sidéens [550]. Le fait que l'expression de MIP-1 α soit prédominante dans le parenchyme cérébral présentant des lésions d'EVIH [550, 681] et que son pouvoir chimiotactique pour les macrophages soit supérieur à celui de MIP-1 β [550], permet de penser que cette chimiokine pourrait également jouer un rôle.

Par ailleurs, MCP-1 a été détectée dans le LCR de patients présentant un CDS [145, 376] ou une EVIH [135]. Sa concentration est même corrélée avec la présence et la sévérité de l'atteinte clinique [376] et neuropathologique [135]. De plus, au cours de l'EVIH, le nombre de cellules exprimant MCP-1 est majoré [681]. In vitro, la protéine Tat [145, 257], TNF- α et TGF- β [580] régulent positivement sa production par les astrocytes, tandis que TNF- α et IL-1 β entraînent un effet similaire sur la microglie [135, 580]. L'hypothèse d'une contribution de cette molécule à la migration des cellules mononucléées [135] est encore renforcée par les constatations de Persidsky *et al.* Ceux-ci notent que MCP-1 est la principale chimiokine sécrétée par les cellules microgliales et les astrocytes [580].

Finalement, des interactions complexes et multiples régissent chacune des étapes qui conduisent à l'entrée des monocytes infectés dans le SNC. Une fois parvenus dans ce compartiment, ils se différencient en macrophages [348].

Selon Gartner, la phase avancée de l'infection est un moment clef, où l'activation immune et d'autres événements systémiques produiraient une augmentation de l'afflux des monocytes. Celle-ci pourrait faire le lit d'une complication neurologique [260, 262].

B. NEUROTROPISME ET NEUROVIRULENCE

Reste que le développement d'un CDS n'est pas systématique. Des caractères particuliers de la souche virale pourraient être responsables des différences cliniques constatées entre patients [357].

1. NEUROTROPISME

Au premier plan de ceux-ci figure le neurotropisme, autrement dit la capacité à infecter des cellules du système nerveux [358]. La plupart des isolats qui se trouvent dans le SNC sont à tropisme macrophagique [255, 266, 392, 396, 552, 692, 734], certains d'entre eux se répliquant même préférentiellement dans la microglie [734].

Le tropisme est déterminé principalement par la protéine d'enveloppe gp120 et, notamment, par des combinaisons d'acides aminés occupant des positions spécifiques sur la boucle V3 [126,127] ou juste à l'extérieur de celle-ci [127]. Les régions V1 et V2 jouent également un rôle [391].

S'ils suscitent un intérêt moindre, les virus à tropisme T qui émergent dans les phases tardives [148] ne doivent pas être négligés. Zheng *et al* montrent, sur des cultures de cellules humaines, que des virions provenant de telles souches entraînent une apoptose des neurones et des astrocytes en se liant au récepteur CXCR4. Dans ce cas, les lésions enregistrées sont plus étendues que celles obtenues avec des variants à tropisme macrophagique ou double [826].

Compte tenu de la place importante des récepteurs de chimiokines dans la susceptibilité à l'infection, leur distribution à la surface des différentes populations cellulaires doit être examinée. Le tableau 2.IX.1 recense ceux qui ont été identifiés, sans tenir compte de leur degré d'expression.

Tableau 2.IX.1 : Récepteurs de chimiokines exprimés par chaque type de cellules du SNC et par les monocytes/macrophages.

	Cellules micro-gliales	Monocytes/macrophages	Astrocytes	Oligodendrocytes	Neurones	Cellules endothéliales
CCR1	×(en cas d'EVIH)	×	×		×	×
CCR2		×	×		×	
CCR3	×	×	×		×	
CCR4		×			×	
CCR5	×	×	×		×	×
CCR8		×				
CCR9					×	
CCR10					×	
CCR11			×			
CXCR1		×	×			
CXCR2	×	×	×		×	
CXCR3	×		×		×	
CXCR4	×	×	×		×	×
CXCR5					×	
CX ₃ CR1	×	×	×		×	×
DARC					×	×
Références bibliographiques	11, 269, 322, 396, 415, 473, 514, 576, 656, 681, 705	396, 473, 656, 681	396, 473, 576, 656, 681	396	342, 396, 415, 473, 509, 514, 576, 583, 656, 681, 826	396, 473, 656, 681

DARC : *Duffi chemokine receptor antigen*

Les corécepteurs CCR3, CCR5 et CXCR4 sont présents à la surface des cellules microgliales [11, 269, 322, 396, 415, 656, 681, 705]. Toutefois, les souches virales se répliquant dans la microglie se lient de façon prédominante à CCR5, y compris lorsqu'elles sont issues de sujets déments [11, 705]. A partir d'expériences employant des anticorps dirigés contre CCR3 et CCR5, la participation d'autres corécepteurs est suspectée [269]. De fait, une utilisation mineure de CXCR4 est relevée [705].

Concernant les neurones, l'analyse post-mortem de tissu cérébral a permis de préciser la localisation de certains récepteurs. Ainsi, il est établi que les neurones de l'hippocampe et du cervelet possèdent CCR5 [656]. La distribution anatomique de CXCR4 révèle, elle, des zones préférentielles au premier plan desquelles figure l'hippocampe [415]. Le fait que sur des neurones humains en culture, la liaison sur ce récepteur de la protéine d'enveloppe d'une souche à tropisme T [332] ou de virions provenant de virus de même tropisme [826] soit suivie d'une apoptose, suggère qu'il pourrait intervenir dans la genèse de l'atteinte neuronale *in vivo*.

2. NEUROVIRULENCE

La deuxième propriété à examiner est la neurovirulence, c'est-à-dire le pouvoir de provoquer une pathologie neurologique chez l'hôte [358]. Les mécanismes qui la sous-tendent nourrissent encore beaucoup d'interrogations.

Plusieurs modifications dans la répartition des acides aminés sur la boucle V3 de la gp120 de variants cérébraux ont pu être mises en évidence en cas de démence [398, 605]. Dans l'étude de Power *et al*, une association est notée entre la présence de signes cliniques de CDS et la nature des acides aminés en positions 305 (à l'intérieur de V3) et 329 (en dehors de V3) [605]. Ces résultats sont contredits par di Stefano *et al*. Leur analyse montre que la position 305 est couramment occupée par une histidine, y compris chez les patients n'ayant pas de détérioration cognitivomotrice [195]. Plus tard, l'équipe de Power décèle des différences significatives dans le gène d'enveloppe, cette fois dans les régions V1 et V2. *In vitro*, les virus recombinants correspondant à ceux qui sont issus du SNC de sujets souffrant d'un CDS génèrent davantage de lésions de type mort neuronale [606].

D'autres travaux sont venus confirmer l'importance de la variabilité génétique. Concernant l'enveloppe virale, ses séquences modulent la capacité à induire la synthèse de TNF- α et celle des MMP-2 et 9 [359]. De plus, les cellules qui expriment la protéine Tat de souches virales cérébrales de personnes démentes libèrent des quantités supérieures de MMP-2 et 7, par rapport à celles qui sont mesurées en l'absence de CDS [360].

Par ailleurs, Gorry *et al* repèrent des variants qui pourraient avoir un phénotype pathogène dans le SNC. Parmi des virus R5 et R5X4 isolés à partir de cerveaux de malades déments ou présentant une EVIH, ils distinguent dans chaque groupe, une catégorie ayant une plus grande affinité pour CCR5 et provoquant de nombreuses fusions cellulaires [291].

Au total, ces données indiquent que la neurovirulence dépend, au moins en partie, de caractéristiques virales, génétiques notamment. Des investigations complémentaires sur des modèles animaux seraient utiles pour préciser leurs relations.

Un ensemble d'informations permet de penser que d'autres paramètres interviennent. Ainsi, van Marle *et al* observent que les anticorps neutralisants dirigés contre les virus R5 sont moins efficaces chez les patients ayant un CDS que chez ceux qui sont épargnés par cette affection [781].

Quant à Brew *et al*, ils estiment que des facteurs liés à l'hôte influent sur le degré de tropisme macrophagique de virus provenant du LCR [86]. Le fait qu'après infection par une souche ayant ce même tropisme, la production d'acide quinolinique soit différente suivant les individus, laisse, lui, supposer une disparité dans les mécanismes de réponse cellulaire de l'hôte [159].

En outre, une étude génétique de l'apolipoprotéine E au sein d'un groupe de sujets infectés montre que la fréquence du CDS est doublée chez les personnes possédant l'allèle E4 [152]. Concernant le gène codant pour le TNF- α , la présence d'une adénine sur le locus 308 est également associée à une prévalence accrue de la maladie [618]. Plus récemment, Gonzalez *et al* ont relevé que le risque de la développer est multiplié par 4,7 chez les adultes infectés, homozygotes pour la variation génétique – 2578G touchant MCP-1 [286].

Dans une recherche menée par Pulliam *et al*, une catégorie particulière de monocytes est retrouvée en plus grande proportion chez les patients ayant un CDS. Ces monocytes expriment les molécules CD14/CD69 et libèrent des toxines qui induisent l'apoptose de cellules nerveuses *in vitro* [615].

Un autre facteur pourrait jouer un rôle dans l'intensité de l'atteinte : en effet, les co-infections dans le SNC peuvent retentir sur le rythme de réplication virale et sur le degré d'activation immune intracérébrale [307].

Il semble, par contre, que certaines chimiokines aient un rôle neuroprotecteur. La fractalkine, dont l'expression dans le cerveau est augmentée au cours du CDS [576], est capable, *in vitro*, de s'opposer à la neurotoxicité du PAF ou de la protéine Tat [765], ou encore de diminuer l'apoptose provoquée par la gp120 d'une souche virale à tropisme T sur des neurones de l'hippocampe [509]. Dans cette publication, RANTES, MDC (*macrophage-derived chemokine*) et, dans une moindre mesure, SDF-1 α ont le même effet [509], alors que dans celle de Kaul et Lipton, seules les molécules RANTES et MIP-1 β

préviennent l'apoptose [374]. Dans l'expérience de Catani *et al* portant sur des cellules issues de neuroblastomes humains, la suppression la plus importante est due à MIP-1 α , suivie par ordre d'efficacité décroissante de MIP-1 β , RANTES et SDF-1 α [112]. Par ailleurs, RANTES et MIP-1 β diminuent l'infection de la microglie en culture [386]. Après avoir effectué des dosages chez des sujets infectés, Letendre *et al* supposent, eux, que des concentrations élevées de MIP-1 α dans le LCR auraient un effet neuroprotecteur [429].

Néanmoins, concernant la fractalkine [576], SDF-1 α [332, 374], RANTES [376, 429] ou MIP-1 β [429], des résultats contradictoires ont été enregistrés.

Au total, la neurovirulence d'une souche est déterminée à la fois par des caractéristiques du virus et de l'hôte et semble modulée par certaines chimiokines. Cependant, nous n'en sommes qu'aux prémices dans la compréhension des interactions qui existent entre ces différents éléments.

C. CELLULES INFECTÉES AU SEIN DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Mais quelles sont donc les cibles du virus dans le SNC, susceptibles d'expliquer la survenue d'un CDS ? Afin de répondre à cette question, des analyses post-mortem portant sur du tissu cérébral de patients affectés par cette pathologie ont été entreprises.

L'infection prépondérante des cellules macrophagiques et de la microglie a été reconnue dès le début des travaux [261, 389, 400, 732, 785, 808]. Elle donne lieu à la réplication virale [261, 389, 785]. Par contre, l'implication d'autres cellules était controversée, une partie des équipes niant son existence, alors que d'autres détectaient le VIH dans des cellules endothéliales de capillaires [808], des astrocytes [315, 732, 808], des neurones [732, 808], ou des oligodendrocytes [315, 732].

L'apparition de techniques plus sophistiquées a permis de reconsidérer le répertoire des cellules touchées.

L'infection des cellules macrophagiques et microgliales est confirmée de façon unanime [18, 33, 553, 743]. Celles-ci contiennent de l'ARN viral [18, 33, 553]. En fait, la microglie correspond à des macrophages résidant dans le parenchyme cérébral. Williams *et al* supposent qu'un sous-groupe de phagocytes mononucléés est majoritairement infecté. Afin de vérifier leur hypothèse, ils inoculent par voie intraveineuse du SIV (*simian immunodeficiency virus*) à des macaques. Certains animaux sont sacrifiés au moment du pic de virémie qui suit la contamination, et d'autres au stade terminal, quand ils ont développé une encéphalite à SIV. Les auteurs concluent

que les macrophages périvasculaires sont les principales cellules, où siège une infection productive lors de chacune de ces deux phases [810]. Lors de l'examen de cerveaux de malades ayant présenté une EVIH, Fischer-Smith *et al* relèvent une accumulation périvasculaire de macrophages d'origine périphérique. En outre, ceux-ci sont marqués en grand nombre par des anticorps anti-p24 [249]. Ces données sont donc en faveur de la prédominance de l'infection dans la catégorie des macrophages dérivés des monocytes.

La découverte de la protéine Nef dans des astrocytes, chez des enfants, est rapportée à deux reprises la même année. Seule cette protéine de régulation est exprimée [675, 766]. Les résultats de Ranki *et al*, chez l'adulte, diffèrent légèrement. Ils mettent en évidence non seulement Nef, mais également la protéine Rev. De plus, des ARNm de *gag/pol* et *env* codant pour des protéines de structure sont identifiés dans quelques cas, signant ainsi l'existence d'une infection productive [628]. Si, dans l'étude de Bagasra *et al*, le pourcentage moyen d'astrocytes infectés est faible (2,6 %) [33], il faut se souvenir qu'ils représentent 40 % de la population cellulaire cérébrale [77]. Ceux-ci participent à la constitution des barrières physiologiques dans le SNC et aux communications intercellulaires. Ils assurent également l'homéostasie indispensable au fonctionnement neuronal. Ainsi, les perturbations induites par le VIH sont susceptibles de produire des effets délétères étendus [77].

L'infection des neurones est un sujet très débattu. Selon les séries, l'emploi de la même méthode conduit à la détection d'ADN proviral [33, 553, 767] ou non [18, 743]. La présence d'ARN viral, elle, est démontrée par certains spécialistes, essentiellement dans les cas où le tableau clinique est sévère [33, 353].

Bagasra *et al* observent également qu'une partie des CECC et des cellules des plexus choroïdes expriment cet acide nucléique. Dans leur analyse, la proportion d'oligodendrocytes hébergeant le VIH est moindre que celle retrouvée dans d'autres types de cellules [33].

Globalement, dans le SNC, les cellules infectées ne sont pas réparties uniformément [33, 88, 400, 808] : elles sont plus abondantes dans la substance blanche [18, 33, 732, 808].

Au bout du compte, les neurones sont loin d'être la cible principale du VIH et cette situation tranche avec l'intensité des manifestations cliniques rencontrées.

D. PROTEINES VIRALES

A plusieurs reprises, une dissociation entre le degré d'infection cérébrale et la gravité du CDS est constatée. Ceci laisse supposer l'intervention de

mécanismes indirects [88, 229, 281]. Une partie des recherches s'est alors orientée vers les protéines virales, afin d'examiner si elles possèdent un pouvoir neurotoxique. Quatre d'entre elles ont focalisé l'attention, une cinquième connaissant actuellement un regain d'intérêt.

1. GLYCOPROTEINE GP120

La protéine de structure gp120 intervient dans la première étape de la réplication en permettant la fixation du virus sur l'antigène membranaire CD4 et sur le corécepteur de la cellule cible [772]. Elle circule aussi sous forme libre, après avoir été déversée dans le milieu extracellulaire par des cellules infectées [284, 335, 764, 819]. Sa détection *in vivo* a longtemps échoué. Récemment, Nath *et al*, les premiers, sont parvenus à la mettre en évidence dans le cerveau de patients présentant une EVIH [532].

L'utilisation de modèles animaux nous renseigne sur les effets de la gp120 dans le SNC. Glowa *et al* l'injectent dans les ventricules cérébraux de rats adultes et observent une diminution des performances de ceux-ci dans le labyrinthe de Morris, en rapport avec des troubles de la mémoire (défaut de reconnaissance spatiale) [284]. L'administration systémique chez des animaux nouveau-nés induit, elle, un retard dans les acquisitions motrices et des dystrophies neuronales [335]. Mieux encore, l'expression de la gp120 par les astrocytes chez la souris transgénique provoque des modifications neuropathologiques proches de celles décrites au cours du sida (vacuoles au sein des dendrites, réduction de la densité des connexions synaptiques, perte de neurones dans le néocortex, gliose astrocytaire) [764].

Afin de comprendre la genèse de ces lésions, des études *in vitro* ont été entreprises. Dans des cultures de neurones de souris immatures, la gp120 à concentration picomolaire est létale [82]. Ultérieurement, sa neurotoxicité a été confirmée à de multiples reprises [94, 112, 151, 208, 374, 412, 445, 509]. Le mécanisme responsable de la mort neuronale est l'apoptose [151, 332, 374, 412, 509, 692]. Lannuzel *et al* observent que l'introduction de gp120 dans des cultures cérébrales humaines provoque l'apoptose des neurones et des cellules microgliales, mais pas celle des astrocytes. Ils supposent que la protéine virale induit l'activation de plusieurs voies intracellulaires de transduction du signal [412]. *In vivo*, lors d'expériences menées chez des rats adultes, des signes caractéristiques d'apoptose sont enregistrés dans le cerveau de ces animaux traités avec de la gp120 [151].

Plusieurs équipes se sont intéressées à ses interactions avec les corécepteurs du VIH exprimés par les cellules du SNC. Hesselgesser *et al* montrent que la liaison de la gp120 issue d'une souche virale à tropisme T sur le

récepteur CXCR4 de neurones cultivés isolément induit leur apoptose [332]. Les résultats de Meucci *et al* sont également en faveur d'un mode d'action direct. In vitro, en l'absence de cellules gliales, la gp120 entraîne une apoptose neuronale qui peut être inhibée par certaines chimiokines [509]. Kaul et Lipton, au contraire, estiment que la mort neuronale est principalement secondaire à l'activation des récepteurs de chimiokines des macrophages et de la microglie [374].

Les recherches visant à découvrir les différents éléments qui concourent à la neurotoxicité de la gp120 ont été très actives. L'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire consécutive à l'ouverture des canaux membranaires calciques de type L et/ou à l'activation des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) constitue un nœud stratégique [444]. En effet, dans certaines populations neuronales, le blocage de ces canaux calciques avec de la nimodipine [208] ou de la nitrendipine [451] diminue l'afflux calcique dans le cytosol [208,451] et prévient la survenue de lésions [208]. L'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA inhibe également l'entrée de calcium [445, 451] et réduit la sévérité de l'atteinte, aussi bien in vitro [444, 445] qu'in vivo chez des rongeurs [40, 763]. La gp120 pourrait, de surcroît, mobiliser les réserves calciques intracellulaires [208, 819].

En réalité, la gp120 seule apparaît faiblement neurotoxique, lorsqu'elle est injectée à des rats (dose = 200 ng). Par contre, l'injection de 50 ng de gp120 avec du NMDA entraîne des dommages beaucoup plus graves. Ainsi, la glycoprotéine potentialise les effets des acides aminés excitateurs [40]. Cette conclusion confirme la synergie déjà relevée entre la gp120 et le glutamate, dans des cultures de cellules ganglionnaires de rétine [445].

Le fait que la gp120 n'agisse pas directement sur les récepteurs NMDA [94, 445, 819] a conduit à supposer qu'elle stimulerait la libération par les macrophages et la glie d'agonistes de ces récepteurs [94, 819]. Plusieurs arguments étayaient cette hypothèse. D'une part, dans cette situation, les macrophages génèrent de la cystéine, une molécule qui a précisément cette propriété [444, 446, 448]. D'autre part, la protéine virale augmente la production de glutamate par les astrocytes, tout en diminuant sa recapture [94, 446]. De plus, activés par la gp120, les macrophages forment de l'acide arachidonique [444, 446, 447, 448, 692] et du TNF- α [446, 448]. Ces deux facteurs inhibent la capture de glutamate par les astrocytes [247, 444, 446, 447, 448, 739]. En outre, l'acide arachidonique majore son effet sur les récepteurs NMDA [444, 446, 448].

Par ailleurs, in vitro, après exposition à la gp120, les cellules gliales génèrent des radicaux libres oxygénés qui provoquent la mort neuronale en induisant la synthèse d'IL-1 β [793].

Si les mécanismes toxiques précédemment décrits affectent essentiellement les neurones, il ne faut pas négliger les différents effets qu'exerce la gp120 sur les astrocytes.

Elle active anormalement leurs canaux potassiques, ce qui majore la concentration de potassium dans l'espace extracellulaire. Il en découle une dépolarisation des neurones adjacents, puis une activation de leurs canaux calciques qui pourrait aboutir à la mort cellulaire [819].

Elle diminue la production de facteurs de croissance [444, 446, 448].

Elle augmente l'expression d'ICAM-1, or cette molécule pourrait faciliter l'entrée de cellules infectées dans le SNC [706].

Enfin, elle stimule la protéine kinase C, ce qui pourrait contribuer à la gliose observée tant sur les modèles animaux que sur des cerveaux humains [163, 447].

Des recherches portant sur les neurotransmetteurs permettent d'élaborer des hypothèses concernant d'autres actions. En culture, l'administration de gp120 est suivie d'une baisse de la capture de la dopamine par les neurones dopaminergiques [772]. D'autre part, une réduction de la concentration de la dopamine supérieure à 50 % est notée dans des prélèvements réalisés post-mortem dans le noyau caudé de patients ayant le sida. Ce déficit pourrait expliquer l'atteinte motrice et la sensibilité aux neuroleptiques observées au cours de la maladie [684].

Parmi les investigations en cours, mentionnons celles qui concernent la modulation endocrinienne de la neurotoxicité de la gp120. Dans un premier temps, l'équipe de Brooke a observé une majoration de celle-ci sous l'effet de glucocorticoïdes naturels ou synthétiques, sur des cultures de cellules de l'hippocampe et du cortex [93]. Cette synergie néfaste a été confirmée lors d'une expérimentation sur des cellules du striatum [351]. En fait, les glucocorticoïdes accentuent non seulement la mobilisation calcique induite par la gp120 [93, 351], mais également la production de radicaux libres oxygénés [94]. De plus, au cours de l'encéphalite à VIH-1 développée par la souris SCID (*severe combined immunodeficiency*), un traitement par dexaméthasone entraîne une aggravation des lésions [436]. Ces résultats soulèvent beaucoup d'interrogations, en raison de l'utilisation fréquente de doses élevées de produits de cette famille thérapeutique lors de la prise en charge de diverses complications liées à ce virus, et en particulier de pneumocystoses pulmonaires [94].

Finalement, dans le SNC, la neurotoxicité due à la gp120 est la résultante d'une variété d'interactions mettant en jeu plusieurs catégories de cellules. Au sein de ce système complexe, la perturbation de l'homéostasie calcique,

secondaire à la suractivation des récepteurs NMDA, occupe une position centrale.

2. TAT

Tat est une protéine de régulation composée de 86 à 104 acides aminés [125, 397, 465, 533]. Au cours de la transcription, son interaction, au niveau de la séquence LTR 5', avec l'ARNm de la région TAR active la réplication virale [100, 772]. Tat peut être libérée dans le milieu extracellulaire par des cellules infectées [392, 396, 397, 406, 407, 449, 465, 485, 533, 704] et être secondairement captée par des cellules saines [449, 465, 485].

Plusieurs études ont été consacrées à son effet neurotoxique. Celui-ci s'exerce de façon synergique avec celui de la gp120 [532]. Sabatier *et al*, les premiers, montrent que des concentrations micromolaires de Tat sont létales pour des cellules de gliomes. De plus, l'injection de quelques dizaines de microgrammes de la protéine virale dans les ventricules cérébraux de souris est suivie de l'apparition de symptômes neurocomportementaux (apathie, tremblements musculaires, convulsions, paralysie), puis de la mort des animaux [660]. Lors d'une autre expérience menée sur ces rongeurs, l'injection de Tat pratiquée dans la substance grise (hippocampe, thalamus) entraîne une réaction inflammatoire, une gliose astrocytaire, une perte neuronale, ainsi qu'une augmentation de la production de cytokines et de la forme inductible de la NO synthase (iNOS) [587].

In vitro, Magnuson *et al* constatent que des concentrations micromolaires de la protéine provoquent une dépolarisation des neurones de rats et d'adultes humains. De surcroît, à une telle concentration, Tat s'avère toxique pour des neurones fœtaux humains en culture [465].

Nath *et al* rapportent que la région qui englobe les acides aminés occupant les positions 31 à 61 est capable de produire les effets de la protéine entière [533].

Si l'action neuroexcitatrice de Tat est directe [125], il n'en est pas de même de sa neurotoxicité, laquelle met en jeu la libération et l'activation des MMP-2 et 7. Qui plus est, l'expression de ces enzymes est modulée par les séquences de Tat, celle-ci étant accrue si la protéine est issue d'une souche virale cérébrale d'un patient dément [360].

Kruman *et al* mettent en lumière la cascade de mécanismes qui régit l'apoptose causée par Tat dans des cultures de neurones de l'hippocampe de rats. A côté de la rupture de l'homéostasie calcique intracellulaire déjà connue [533], ils établissent pour la première fois que la protéine est responsable d'une activation des enzymes caspases, d'une capture de calcium par les

mitochondries, de l'accumulation de radicaux libres oxygénés à l'intérieur de ces organites et de la dépolarisation de la membrane mitochondriale [397].

Le fait que Tat stimule la synthèse de TNF- α dans les macrophages et, dans une moindre mesure, dans les astrocytes [485], rehausse l'importance des résultats de Shi *et al.* Ces derniers notent que la présence de TNF- α potentialise l'apoptose neuronale induite par la protéine virale, en particulier en majorant le choc oxydatif. Dans cette étude, les antioxydants ne bloquent pas complètement l'effet létal de Tat, ce qui laisse supposer l'implication d'autres processus et notamment de l'excitotoxicité [704]. Effectivement, plusieurs travaux confirment la participation de cette voie, où interviennent les récepteurs non NMDA [465, 533, 543] et, de façon moindre, les récepteurs NMDA [533].

De plus, l'inhibition qu'exerce Tat sur la superoxyde dismutase à manganèse [465, 772], alors que parallèlement elle augmente la formation de NO, renforce sa contribution aux dommages cellulaires [595].

Ce n'est pas tout : Tat facilite l'extension du VIH dans le SNC de plusieurs manières. Premièrement, elle induit l'expression endothéliale de plusieurs molécules d'adhésion reconnues par les monocytes [76]. Deuxièmement, elle a sur eux un effet chimiotactique et elle accroît leur capacité à franchir un modèle expérimental de membrane basale [407]. Troisièmement, elle stimule la synthèse de TGF- β 1 [392, 396, 772] et elle augmente la production de MCP-1 par les astrocytes [145, 257], deux molécules qui sont des facteurs chimiotactiques.

Tat a aussi la faculté de se lier à une protéine appartenant à la famille des récepteurs des LDL, située sur les neurones. Il s'ensuit une inhibition de la dégradation de ses ligands physiologiques (tels que le précurseur de la protéine amyloïde et la protéine β -amyloïde) et donc une rupture de l'équilibre métabolique [449].

D'autre part, Tat peut provoquer une agrégation des neurones [392, 447, 465, 772] et des astrocytes [772], ou encore majorer la quantité d'acide quinolinique libérée par les macrophages [722]. En outre, l'administration de Tat à des astrocytes en culture déclenche la production de différentes cytokines et chimiokines [257].

Après cette énumération, une question reste toutefois en suspens : les concentrations de Tat existant *in vivo* et spécialement au voisinage des neurones sont-elles aussi élevées que celles qui sont employées dans les recherches citées [392] ?

3. NEF

Nef est la première protéine de régulation exprimée dans les cellules infectées [772]. Elle inhibe la transcription virale [100, 771, 772], joue un rôle crucial dans le pouvoir infectieux du virus [628] et diminue le nombre de récepteurs CD4 à la surface des cellules [628, 653].

Divers résultats laissent penser qu'elle pourrait participer à la genèse du CDS. Dans des cultures de cellules humaines, après six jours d'exposition à la protéine virale, Trillo-Pazos *et al* observent une réduction de 32 % de la population neuronale [773]. In vitro toujours, Nef stimule la synthèse d'acide quinolinique par les macrophages [722]. De plus, chez le rat, elle induit une altération de la BHE [534].

Plusieurs équipes ont mis en évidence Nef dans des astrocytes infectés par le VIH chez des enfants et des adultes [628, 675, 766]. Dans ce dernier cas, lors de l'examen d'échantillons de tissu cérébral, Ranki *et al* ne relèvent aucune association significative entre la présence de la protéine dans les astrocytes et celle de lésions neuropathologiques [628]. Kohleisen *et al* suggèrent, eux, qu'elle contribue à la gliose astrocytaire [390].

Ainsi, actuellement, l'ensemble des actions de Nef n'est pas encore connu avec précision.

4. GLYCOPROTEINE TRANSMEMBRANAIRE GP41

La glycoprotéine transmembranaire gp41 serait également impliquée dans le développement de la détérioration cognitivomotrice.

En effet, il existe une corrélation entre l'expression de la gp41 et celle de la forme inductible de NOS, dans le SNC de sujets ayant un CDS grave (de stades 3 ou 4) [4] ou une atteinte plus modérée [652]. Plus précisément, la sévérité [3, 652] et le rythme de progression de l'affection [3] sont liées à la quantité de ces deux protéines dans le parenchyme cérébral. Dans une autre étude, Adamson *et al* découvrent que la neurotoxicité de la gp41 est due en grande partie à l'activation de l'iNOS et à la production de NO. La région responsable de ces effets correspond aux acides aminés 530 à 559 [2].

Après cette avancée, des recherches devraient être consacrées à l'identification des récepteurs ou des sites de liaison de la gp41 à la surface des cellules. Celle-ci pourrait aboutir à la mise au point de nouveaux traitements [2].

5. VPR

L'intérêt manifesté à la protéine Vpr est assez récent et nous ne disposons que de quelques éléments à son sujet.

Placée dans le milieu extracellulaire, elle provoque, *in vitro*, la mort de neurones de l'hippocampe de rats [592]. Patel *et al* viennent de montrer que Vpr peut entraîner l'apoptose de neurones humains matures en culture, par le biais de l'activation de la caspase 8, et que cette enzyme joue aussi un rôle majeur dans l'apoptose induite par la gp120 [569].

La présence dans le LCR de sidéens présentant des troubles neurologiques de concentrations de Vpr voisines du taux le plus bas employé dans cette expérimentation [569], donne une plus grande portée aux résultats et devrait susciter d'autres investigations.

E. FACTEURS NEUROTOXIQUES LIBERES PAR LES CELLULES INFECTEES ET/OU ACTIVEES

En dehors des protéines virales, un autre mécanisme indirect est susceptible d'expliquer l'écart entre l'intensité de l'infection dans le SNC et la sévérité du CDS : l'intervention de substances neurotoxiques libérées par des cellules cérébrales [88, 229, 281].

Il est clairement établi que l'activation cellulaire joue un rôle critique. Celle-ci est due à la gp120 et à des cytokines (par exemple, le TNF- α , l'IFN- γ) [266, 373, 444, 446, 448, 552]. Elle est facilitée par la présence fréquente d'infections opportunistes ou de néoplasies chez les patients [163, 266, 552]. D'un côté, l'activation de cellules macrophagiques et microgliales non infectées entraîne l'expression de cytokines et de chimiokines [373, 580]. Ce phénomène concerne également les astrocytes et aboutit, notamment, à la synthèse d'IL-6, d'IL-1 et de TGF- β , ces deux derniers facteurs pouvant contribuer à l'extension de l'activation astrocytaire [77]. De l'autre, l'activation de cellules macrophagiques et microgliales infectées augmente la production de molécules capables d'agir comme des neurotoxines. Ce processus est illustré par l'expérience de Persidsky *et al* qui montre une majoration de la quantité de TNF- α émise par ces cellules infectées, après qu'elles aient été activées [580].

Par ailleurs, la sécrétion de substances neurotoxiques par les macrophages infectés est régulée par des interactions complexes avec d'autres cellules du SNC, en particulier les astrocytes [266, 444, 446, 448, 550, 552, 692]. En effet, une réduction de l'expression de TNF- α , PAF et eicosanoïdes a été observée dans des cultures de macrophages infectés et activés, en présence d'astrocytes [550, 552]. Cependant, l'exposition chronique de ceux-ci à des facteurs toxiques

d'origine virale ou cellulaire [550], ou encore leur infection [550, 552], pourrait altérer cette faculté.

Au début des années quatre-vingt-dix, les effets délétères d'agents diffusibles, générés par des phagocytes infectés, ont été mis en évidence *in vitro* [280, 616]. L'équipe de Giulian a caractérisé certaines de ces toxines : elles sont de faible poids moléculaire, résistantes aux protéases et agissent par le biais des récepteurs NMDA [280]. A la suite de ces premiers travaux, de multiples études ont été entreprises, afin de préciser ces données. Examinons le mode d'action des différentes molécules qui ont été identifiées.

Le TNF- α , une cytokine produite par les astrocytes [617, 772] et les cellules de la lignée macrophagique/microgliale [266, 310, 392, 617, 803, 825], participe à l'atteinte du SNC de plusieurs façons. Il majore la réplication virale dans ces dernières [163, 310, 771, 772, 812] en activant NF-kappa B [310, 771, 772], contribuant ainsi à l'extension de l'infection. De plus, il stimule la synthèse de neurotoxines potentielles, telles que l'acide arachidonique [771], le PAF et le NO [771, 772].

Parallèlement, il est toxique, *in vitro*, à la fois pour les oligodendrocytes [229, 552, 692, 739, 771, 772, 803, 812] et pour les neurones humains [617, 739], en provoquant une mort cellulaire par apoptose [617, 739, 812]. Il apparaît qu'il modifie la synthèse de protéines modulant ce mécanisme [617] et qu'il inhibe la réponse qui fait suite à l'activation du récepteur à IGF-1 (*insulin-like growth factor*), IGF-1 ayant des propriétés anti-apoptotiques [786]. La neurotoxicité observée met aussi en jeu l'activation des récepteurs AMPA (*α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionic acid*), un sous-type des récepteurs à glutamate [739]. Une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants serait également impliquée dans le dysfonctionnement neuronal [163]. En outre, des altérations de la myéline sont attribuées au TNF- α [229, 552, 692, 771, 772, 803].

Les astrocytes ne sont pas épargnés. Le TNF- α stimule leur prolifération *in vitro* [310, 695, 803] et pourrait contribuer à la gliose astrocytaire relevée à l'examen anatomopathologique au cours de l'EVIH [552, 692]. Celle-ci est étroitement liée à la densité de cellules exprimant le TNF- α [695]. Par ailleurs, cet agent inhibe de manière dose-dépendante la capture de glutamate par des astrocytes humains en culture, ce qui pourrait générer *in vivo* des concentrations toxiques de cet acide aminé excitateur [247].

Les études menées sur des prélèvements cérébraux post-mortem apportent un faisceau d'arguments en faveur de la responsabilité du TNF- α dans la pathogénie du CDS. D'abord, Wesselingh *et al* découvrent une association entre la quantité d'ARNm de cette cytokine et la présence de l'affection [803]. Ensuite, une équipe française montre que la densité de cellules exprimant le TNF- α est proportionnelle au degré de détérioration cognitive [695]. Mais nous

devons la démonstration la plus probante à Bjugstad *et al.* Après injection continue de TNF- α dans les ventricules cérébraux de jeunes rats adultes, ils constatent la survenue de signes cliniques (diminution des performances cognitives) et neuropathologiques (élargissement des ventricules, augmentation du nombre de cellules subissant une apoptose), évocateurs d'un CDS. Ceux-ci peuvent être prévenus par l'administration d'un traitement antioxydant (CPI-1189) [59].

Tout comme le TNF- α , l'IL-1 β provoque des modifications cytologiques aboutissant à un accroissement de la perméabilité de la BHE [604]. Elle induit également une prolifération astrocytaire et peut contribuer à l'atteinte des oligodendrocytes par une action conjointe avec le TNF- α [739]. L'IL-1 stimule sa propre synthèse, ainsi que celle d'autres facteurs comme l'IL-6, le TNF- α , le TGF- β . De plus, elle favorise la réplication du VIH [772].

L'acide quinolinique est, quant à lui, un métabolite du tryptophane [334, 380, 381, 551] cytotoxique pour des neurones humains en culture, que l'exposition soit brève [380] ou chronique [381]. Dans ce dernier cas, des altérations cellulaires notables sont retrouvées dès l'emploi d'une concentration de 350 nmol/l, une valeur probablement largement dépassée dans le parenchyme cérébral au cours du CDS [381]. Il exerce son action délétère en se comportant comme un agoniste des récepteurs NMDA [1, 85, 334, 380, 381, 551, 722].

L'acide quinolinique est généré par la microglie activée [381] et par les macrophages en réponse à l'infection par le VIH et / ou à des cytokines [85,381,551]. Le PAF, ainsi que les protéines virales Tat et Nef, majorent la production de ces derniers [722]. En présence d'une infection, la capacité de synthèse des macrophages est gouvernée par le degré de tropisme macrophagique de la souche virale et par la dose de virus inoculée [85].

Notons également que des quantités élevées d'acide quinolinique ont été mesurées dans le LCR de malades atteints d'un CDS [334] et dans le tissu cérébral de patients ayant une EVIH lors de l'examen neuropathologique [1]. Heyes *et al* ont même observé une corrélation entre le taux dans le LCR et la sévérité du déficit neuropsychologique [334].

L'équipe de Gelbard a, elle, identifié pour le PAF une relation avec l'existence d'une détérioration neurologique. In vitro, à des concentrations équivalentes à celles qui sont relevées dans le LCR de sujets souffrant de CDS, ce médiateur lipidique provoque la mort de neurones humains et de rats. Cette cytotoxicité peut être prévenue par l'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA [265]. Il a été démontré que le PAF augmente le taux de calcium intracellulaire neuronal [265, 266, 550, 552, 739] et la suppression de cet effet empêche la mort cellulaire [550, 552].

En outre, le PAF peut agir indirectement en induisant la production, par les macrophages, de TNF- α , d'IL-1 β [739] et d'acide quinolinique [722].

Concernant les eicosanoïdes, d'après les travaux de Griffin *et al*, la concentration de prostaglandine (PG) E2 dans le LCR de patients touchés par un CDS croît proportionnellement à la sévérité de l'atteinte démentielle. De façon concomitante, celles de PGF2 α et de thromboxane B2 s'élèvent également [309]. Les leucotriènes ont, eux, des effets excitateurs sur les neurones [266, 550, 552]. Quant à l'acide arachidonique, le précurseur de toutes ces molécules, il majore le taux de calcium intracellulaire neuronal [266, 550, 552] et inhibe la capture de glutamate par les astrocytes [444, 446, 447, 448, 739], deux actions potentiellement neurotoxiques.

L'IFN- γ est un agent qui présente de curieuses similarités de structure avec la protéine virale p17 [550, 552]. Dans le SNC, il concourt à l'activation des astrocytes [444, 446, 448] et des macrophages [266, 444, 692] et est capable de stimuler la synthèse de PAF [444, 446, 448, 552, 692] et d'acide quinolinique [85, 266, 444, 446, 448, 551, 552, 692] par ces derniers. De plus, avec l'IL-1 β , il peut induire l'expression de l'iNOS : il en résulte, *in vitro*, une production de NO dans les astrocytes [197, 421].

L'IFN- α pourrait avoir, lui aussi, un rôle délétère. Chez les sujets déments, sa concentration dans le LCR est augmentée de façon significative [644] et elle s'élève entre les stades léger et sévère de la maladie [578]. En outre, elle est proportionnelle à la charge virale dans ce même compartiment [578].

La participation du NO retient également l'attention. Sa formation est sous la dépendance d'une enzyme, la NOS, qui a plusieurs isoformes [166].

La hausse de la concentration en calcium libre dans le cytosol des neurones active la NOS constitutive avec, à la clef, une synthèse de NO [163, 166, 444]. En retour, celui-ci accroît le taux de calcium dans ces cellules [266, 550, 552].

L'intervention de la forme inductible de NOS, stimulée par des cytokines (TNF- α , IL-1 β , INF- γ) [73, 197, 421, 519] ou par des protéines virales (gp120, Tat, gp41) [2, 3, 4, 534, 595], est également à prendre en considération. Celle-ci est distribuée dans les cellules macrophagiques/microgliales [73, 595, 652, 789] et les astrocytes [73, 652]. Chez les sidéens ayant souffert d'un CDS, son expression est supérieure à celle de ceux qui n'ont pas eu de symptômes neurologiques [73, 789]. Ces résultats sont en accord avec ceux d'Adamson *et al* [3, 4]. Cette équipe a mis en évidence une corrélation entre la sévérité et le rythme de progression de cette affection et la quantité d'enzyme iNOS retrouvée dans le parenchyme cérébral [3].

Bien que ces éléments plaident en faveur de la responsabilité du NO dans les dommages cellulaires, celui-ci ne serait lui-même que modérément toxique [73, 519]. Cependant, son électron libre le rend très réactif et il se couple avec l'anion superoxyde pour donner du peroxyde d'azote, dont la neurotoxicité est reconnue [73, 166, 444, 446, 448, 519]. Boven *et al* suggèrent que l'anion superoxyde et le NO sont produits respectivement par les macrophages et les astrocytes. La formation de peroxyde d'azote est confirmée par marquage immunohistochimique sur des échantillons de tissu cérébral [73].

Un autre mécanisme a été identifié *in vitro* : les radicaux libres oxygénés générés par des cellules gliales exposées à la gp120 entraînent la mort neuronale, par le biais de la formation d'IL-1 β [793].

Si le rôle de l'excitotoxicité a déjà été évoqué, les travaux de Ferrarese *et al* lui donnent plus de poids : ils indiquent que la concentration de glutamate est 5 fois plus haute dans le groupe de sidéens que dans le bras contrôle. De surcroît, elle est liée au degré de démence et d'atrophie cérébrale [244].

Enfin, ajoutons à cette liste, l'amine neurotoxique NTox [446, 448, 550] et l'IL-6 qui induit une gliose astrocytaire et favorise indirectement une majoration de la réplication du VIH [772].

Les mesures réalisées chez l'homme renforcent la portée des données que nous avons citées. En effet, des quantités élevées de TNF- α , d'IL-1 β , d'acide quinolinique, de PAF, d'eicosanoïdes, d'IFN- γ , d'IFN- α , de glutamate et d'iNOS sont retrouvées dans le LCR et/ou dans le tissu cérébral de patients présentant une détérioration neurologique [265, 552] ou un CDS [3, 4, 73, 244, 309, 334, 578, 644, 789, 803]. Leur surexpression conduirait à un dysfonctionnement, puis à une perte neuronale [552].

Pour certains, l'abondante production de toxines constatée pourrait être en rapport avec un défaut de contrôle de l'activation par les cytokines modulatrices IL-4 [163, 266, 310], IL-10 [163, 266, 550] et TGF- β [550]. Cette hypothèse est corroborée d'une part, par deux analyses comparatives qui montrent une raréfaction de l'ARNm de l'IL-4 dans le cerveau de sujets déments [310, 803], d'autre part, par la chute marquée de la concentration de TGF- β 1 dans le LCR, entre les stades léger et sévère du CDS [578].

F. MECANISMES RESPONSABLES DE LA MORT CELLULAIRE

Au fil de notre exposé, il a été question de mort cellulaire, en particulier neuronale. Deux mécanismes rendent compte de cette perte : l'apoptose et la nécrose [266].

L'apoptose est un mécanisme physiologique essentiel au cours du développement et de la maturation du SNC [703, 824]. Dans le cerveau adulte, elle n'intervient que dans des conditions pathologiques [703]. Il s'agit d'un processus actif régulé par des signaux issus de l'environnement cellulaire [824]. Le stimulus induit l'expression de nouveaux gènes et une synthèse protéique [6, 306]. L'apoptose se déroule en plusieurs phases : la condensation et la fragmentation de la chromatine [6, 7, 306], ainsi que la disparition de la membrane nucléaire [7] sont suivies du découpage de la cellule en corps apoptotiques qui sont phagocytés [7, 306]. Dans le noyau, l'ADN est clivé en sous-unités régulières qui donnent à l'électrophorèse des images « en échelle » très spécifiques [6, 7, 306].

A la différence de la nécrose, l'apoptose ne s'accompagne d'aucune réaction inflammatoire et elle préserve l'intégrité de la membrane cellulaire ainsi que les organites [7].

La nécrose est une forme passive, pathologique de mort cellulaire [7]. Elle se caractérise par une augmentation du volume cellulaire, des lésions mitochondriales sévères avec déperdition énergétique rapide, ainsi que par une rupture de l'homéostasie interne. Ceci entraîne la lyse de la membrane et la libération du contenu cellulaire, ce qui provoque une réaction inflammatoire [446, 447].

En fait, l'évolution de la maladie dans le temps, la répartition diffuse des atteintes neuronales, leur localisation [266], l'absence de phénomène inflammatoire ou nécrotique accompagnant la perte neuronale [7] sont en faveur de la prédominance du processus apoptotique.

Cette hypothèse a été confirmée *in vitro*. Shi *et al*, les premiers, mettent en évidence une apoptose touchant les neurones et les astrocytes, dans leurs cultures de cellules cérébrales infectées par le VIH-1 [703]. L'équipe d'Adle-Biassette donne des résultats encore plus précis : leurs cultures infectées contiennent de nombreux neurones, astrocytes et cellules microgliales apoptotiques, alors que ce type de lésion est exceptionnel dans les cultures témoins, non infectées [7].

Le même groupe a examiné le cortex cérébral et les noyaux gris centraux d'une série de patients. Il identifie des neurones apoptotiques chez les 12 sidéens considérés. A l'opposé, seul un des 4 sujets séropositifs asymptomatiques en compte (de façon exceptionnelle) [7]. Parallèlement à leurs travaux *in vitro*, Shi *et al* ont, eux aussi, recherché l'apoptose des neurones et des astrocytes dans le tissu cérébral de personnes au stade de sida. Ils la détectent dans 10 cas sur 11. En particulier, elle est retrouvée chez chacun des 5 malades ayant présenté un CDS [703].

Si l'apoptose paraît être la forme de mort neuronale qui prévaut dans le SNC au cours de l'infection par le VIH, la nécrose n'est pas forcément absente.

Ainsi, l'exposition aiguë de neurones à de grandes quantités de toxines (excitotoxines ou radicaux libres) conduit à leur nécrose [447].

Concernant les astrocytes, la présence d'une apoptose a été démontrée à plusieurs reprises dans le parenchyme cérébral [584, 703, 761]. Elle a pour conséquence une perte de leur effet neuroprotecteur [584] qui pourrait secondairement entraîner une mort neuronale [584, 761]. Cliniquement, l'impact de ce processus commence à être perçu. Thompson *et al* relèvent que la densité des astrocytes apoptotiques dans le groupe infecté par le VIH est supérieure à celle des individus séronégatifs. De plus, chez les patients ayant une démence rapidement progressive, le nombre de ces cellules dans les noyaux gris centraux est significativement plus élevé que chez ceux dont l'affection évolue lentement [761].

Les mécanismes en jeu ne sont pas encore bien définis. In vitro, l'apoptose d'astrocytes non contaminés peut être provoquée par des facteurs libérés par des macrophages infectés, en particulier par le ligand du récepteur Fas/CD95 [24].

Par ailleurs, l'existence d'une apoptose d'oligodendrocytes, de cellules microgliales [7] et endothéliales [703] a également été prouvée post-mortem.

G. BILAN

Au total, il est établi que les macrophages jouent un rôle-clef en amorçant un cercle vicieux. Ces derniers sont considérés comme les principaux vecteurs du VIH dans le SNC.

Quand l'infection est à une phase avancée, l'effondrement des défenses immunitaires ne permet plus de contrôler ni leur afflux, ni la réplication virale. Les macrophages infectés libèrent toute une variété d'agents (protéines virales, cytokines) qui activent les cellules voisines, qu'elles soient infectées ou non. A leur tour, celles-ci stimulent d'autres cellules. De façon contemporaine, une attraction accrue s'exerce sur les monocytes. Le système immunitaire en faillite ne parvient plus à s'opposer à ces phénomènes qui s'amplifient alors [283, 811]. Il en résulte un ensemble d'interactions complexes entre les différents produits d'origine cellulaire ou virale et les divers types de cellules du SNC (Figure 2.IX.1).

Dans ce réseau, l'excitotoxicité en rapport avec la suractivation des récepteurs NMDA, le choc oxydatif lié aux radicaux libres, le dysfonctionnement des astrocytes et leur mort, sont trois voies importantes qui contribuent à l'atteinte neuronale.

Cependant, les données dont nous disposons ont été recueillies, en majorité, à partir de cultures cellulaires. Aussi, des études ont été entreprises chez des animaux, afin de les valider in vivo et d'obtenir un modèle, où de nouvelles thérapies pourront être testées [436, 437, 469, 581, 680, 760].

X - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'intrication des mécanismes qui concourent à la genèse du CDS ne doit pas nous faire oublier que l'irruption du VIH dans le SNC est à l'origine de cette cascade d'événements. Dans ces conditions, les traitements antirétroviraux sont un élément essentiel de l'approche thérapeutique, laquelle est complétée par une variété d'autres interventions.

A. TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

Le SNC constitue un site particulier, où l'efficacité de la chimiothérapie antirétrovirale dépend de sa capacité à franchir la BHE [602] et à atteindre une concentration intracellulaire suffisante pour inhiber la réplication virale dans les lymphocytes, les macrophages et la microglie [89]. Dans cet exposé, nous citerons successivement les publications portant sur les différents agents anti-VIH, avant de nous intéresser à celles qui concernent les associations.

1. ZIDOVUDINE

La zidovudine possède le meilleur rapport concentration dans le LCR/CP. Il est d'environ 0,5 [168, 506]. Bien que couramment employée, cette mesure est peu appropriée pour apprécier la diffusion dans le LCR, la concentration absolue étant un paramètre plus pertinent [106]. Reste à savoir dans quelle proportion elle reflète la concentration au sein du parenchyme cérébral. Selon des expériences menées sur des animaux, cette dernière correspond à environ 20% de la valeur plasmatique [228].

Parmi les molécules disponibles sur le marché, la zidovudine est la plus ancienne et un grand nombre d'études lui ont été consacrées.

a. Etudes portant sur des paramètres cliniques

1) Efficacité

Dès 1987, Yarchoan *et al* rapportent l'amélioration qu'ils observent chez trois patients à qui ils administrent de la zidovudine. L'évaluation repose sur l'examen clinique, des tests psychométriques, des mesures de conduction nerveuse et/ou une tomographie à positon [821].

Le travail mené par Schmitt *et al* confirme ces premières données. Au cours de cet essai randomisé, en double aveugle, des personnes au stade de sida ou d'ARC (*AIDS-related complex*) reçoivent soit 1500 mg de zidovudine par jour (n = 134), soit un placebo (n = 128). Un bilan neuropsychologique est effectué après 8 et 16 semaines de traitement. L'analyse des résultats montre une progression significative des scores chez les sujets sous antirétroviral, en particulier chez ceux qui sont au stade de sida [690].

De leur côté, Portegies *et al* entreprennent une revue rétrospective de dossiers de patients infectés par le VIH et ayant présenté une symptomatologie neurologique. Au sein de ce groupe, 40 sont touchés par un CDS. Dix d'entre eux bénéficient de la prescription de zidovudine après le diagnostic de la maladie. Chez trois personnes, elle est suivie d'une nette amélioration (retour au stade clinique antérieur) qui persiste de 16 à 32 mois, tandis que pour deux autres, elle est plus discrète. La posologie utilisée alors varie de 500 à 1200 mg par jour [600].

Au total, en dépit de certains défauts, ces études fournissent un faisceau d'arguments en faveur de l'efficacité de la zidovudine dans la prise en charge de la détérioration cognitivomotrice. Cependant, la dose optimale n'a pas été établie, si bien qu'elle a fait l'objet de recherches complémentaires.

2) Dose

La posologie initialement employée au stade de sida ou d'ARC (1500 mg par jour) a entraîné souvent des manifestations hématotoxiques [251, 645]. Ce constat a inspiré plusieurs essais évaluant la tolérance et la progression clinique avec des doses moindres [250, 549].

Ainsi, dans une étude multicentrique, en double insu, 474 sujets (symptomatiques ou ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³ ou étant au stade de sida) sont randomisés pour recevoir soit 400, soit 800, soit 1200 mg de zidovudine par jour. La durée médiane du suivi est de 19 mois. Aucune différence significative n'est notée concernant la survie et la survenue d'un nouvel événement clinique définissant le sida. Cependant, un CDS apparaît plus volontiers chez les patients prenant les posologies les plus faibles. La fréquence est respectivement de 8, 6 et 3 % selon les groupes. L'incidence des effets indésirables hématologiques est, quant à elle, dose-dépendante. Finalement, les auteurs recommandent une posologie quotidienne de 400 à 600 mg. Ces données doivent être interprétées avec prudence, le développement d'un CDS ne faisant pas partie des critères principaux de jugement dans ce travail [549].

Sidtis *et al* conduisent, eux, un essai randomisé, en double aveugle, où 40 malades souffrant d'un CDS de stades léger à modéré sont répartis dans trois

bras : 2000 mg versus 1000 mg de zidovudine par jour versus placebo. Une batterie de tests mesure l'évolution des performances neuropsychologiques. Après 16 semaines (S16), elles sont améliorées de façon significative chez les personnes sous antirétroviral. Toutefois, en comparant les résultats de chacun des groupes sous traitement avec ceux du groupe placebo, une différence significative n'est retrouvée que pour la dose supérieure. A S16, les sujets sous placebo sont à nouveau randomisés et l'une des deux posologies de zidovudine leur est administrée. A S32, une progression significative de leurs scores est enregistrée. Cette recherche ne fixe pas la dose adéquate dans la prise en charge du CDS, mais elle laisse entrevoir la possibilité qu'elle soit supérieure à celle qui est habituellement employée [708].

Tozzi *et al* s'intéressent, à leur tour, aux effets de la zidovudine. Leur étude ouverte inclut 30 patients atteints d'un CDS de stades léger à terminal. En fonction de leur statut hématologique, une posologie de zidovudine leur est attribuée (500, 700 ou 1000 mg par jour). La réponse clinique est définie par le retour à un stade de moindre gravité. Après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement, elle est observée respectivement chez 15, 22, 25, 19 et 14 personnes, ce qui signifie qu'elle se produit même quand la maladie est très avancée. Si une dose quotidienne de 500 mg semble efficace, elle s'accompagne néanmoins de la plus grande proportion de rechutes [769].

Au bout du compte, aucun des essais évoqués n'est parvenu à définir la dose optimale dans le traitement du CDS.

3) Durée de l'efficacité

La durée de l'efficacité est une autre question qui a été soulevée. Dans une revue rétrospective néerlandaise, une amélioration clinique notable est obtenue chez trois des dix malades ayant reçu de la zidovudine après le diagnostic de CDS. Celle-ci persiste 16, 24 et 32 mois [600].

Tozzi *et al* indiquent, quant à eux, que 14 sujets conservent un bénéfice clinique après 12 mois de thérapie. Parfois, celui-ci est seulement transitoire : ainsi, en dépit d'une réponse initiale, 8 patients présentent une détérioration neurologique après 6 à 12 mois de traitement [769].

Les résultats de Karlsen *et al* vont dans le même sens. Leur étude s'étend sur une période de deux ans et prévoit la réalisation d'une évaluation neuropsychologique semestrielle. Après la première, 21 personnes qui viennent d'entrer en phase de sida sont placées sous zidovudine et 12 d'entre elles ont un deuxième bilan. Une progression significative des scores est notée, après comparaison avec le groupe de sidéens non traités (n = 7) et avec le groupe contrôle (n = 16). Au bout de 12 mois, 8 sujets sous antirétroviral sont à nouveau examinés. Là, un déclin des performances (significatif seulement pour

le domaine verbal) est perçu, même si globalement les valeurs restent supérieures aux données de départ. La zidovudine a donc un effet favorable sur le fonctionnement neuropsychologique des patients au stade de sida au cours des six premiers mois de traitement, mais au-delà celui-ci s'étiolo, laissant apparaître des signes annonciateurs d'une rechute [367]. L'évolution ultérieure n'est cependant pas précisée et la dose d'antirétroviral administrée n'est pas mentionnée.

Finalement, ces recherches s'accordent à reconnaître le caractère temporaire du bénéfice clinique apporté par la zidovudine en monothérapie.

4) Effet prophylactique

Parallèlement aux travaux qui sont consacrés à la place de la zidovudine dans l'approche thérapeutique du CDS, d'autres apprécient son rôle dans la prévention.

Lors d'une revue rétrospective de dossiers de personnes au stade de sida, l'équipe de Portegies observe que l'incidence du CDS diminue à mesure que l'utilisation de la zidovudine s'accroît. Le nombre de personnes non traitées qui développent la maladie est significativement plus élevé que celui qui est relevé chez les personnes prenant l'antirétroviral (38/107 versus 2/89) [599].

De leur côté, Volberding *et al* mènent un essai en double aveugle chez des adultes asymptomatiques, ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à $500/\text{mm}^3$. Ceux-ci sont randomisés pour recevoir un placebo (n= 428) ou 500 mg de zidovudine par jour (n = 453) ou 1500 mg de zidovudine par jour (n = 457). Après une durée moyenne de 55 semaines, respectivement deux, aucun et un patient présentent un CDS [795].

Deux autres études confrontent la prescription précoce et l'administration différée de zidovudine. La première concerne des personnes symptomatiques dont le nombre de lymphocytes T CD4 est compris entre 200 et $500/\text{mm}^3$. Durant la période de suivi (en moyenne supérieure à 2 ans), aucun cas de CDS n'est enregistré dans le groupe traité précocement (n = 170), alors que six cas le sont dans l'autre groupe (n = 168) [317]. La seconde porte, au contraire, sur des sujets asymptomatiques. Ils sont répartis dans deux bras : prescription immédiate de 1000 mg de zidovudine (n = 877) versus placebo (n = 872). Au cours du suivi d'une durée médiane de 3,3 ans, un traitement par zidovudine doit être instauré chez 418 patients sous placebo, en raison de l'apparition d'un sida, d'un ARC ou d'un taux de lymphocytes T CD4 qui reste bas. Le CDS est la manifestation inaugurale du sida chez six et sept personnes ayant bénéficié respectivement de la délivrance immédiate et de l'administration différée [146].

Les trois essais précédemment cités ont un point commun : ils ne s'intéressent qu'aux événements cliniques marquant l'entrée dans le stade de

sida [36], alors que souvent le CDS survient ultérieurement [130, 802]. Dans ces conditions, l'existence ou non d'un effet prophylactique reste un thème de débat.

Baldeweg *et al* y apportent leur contribution. Leur enquête transversale rétrospective exploite les évaluations neuropsychologiques et neurophysiologiques de sujets à différents stades de l'infection par le VIH. Les auteurs comparent les résultats de patients qui bénéficient de la zidovudine depuis au moins 12 mois avec ceux de personnes n'ayant jamais reçu l'antirétroviral pendant plus d'un mois. Leur analyse montre une amélioration significative des performances cognitives dans le groupe où le traitement est maintenu à long terme, sauf pour les sujets asymptomatiques [36].

L'étude de Chiesi *et al* est plus rigoureuse. Elle révèle que le risque de développement d'un CDS est diminué d'environ 40 % sous zidovudine, mais seulement pendant les 18 premiers mois de thérapie [130].

Une autre recherche précise que l'antirétroviral est associé à une réduction du risque, à condition d'être prescrit pendant une durée comprise entre 6 et 18 mois. Avant et au-delà, aucun effet significatif n'est relevé [35].

Dans une publication récente, Cornelisse *et al* indiquent, eux, que les individus qui prennent de la zidovudine pendant plus de 16 mois ont une probabilité moindre (divisée par 3,6) de souffrir d'un CDS par rapport à ceux qui reçoivent cette médication pendant une période plus courte [153].

Les conclusions de travaux plus anciens sont tout à fait discordantes : elles n'accordent aucune action neuroprotectrice à la molécule [32, 487]. Toutefois, la première mentionne que la posologie employée (en moyenne inférieure ou égale à 600 mg par jour) est peut-être trop faible [487] et la seconde ne prend pas en compte la dose, ni la durée du traitement [32].

Au total, l'ensemble de ces données suggère que la zidovudine joue un rôle dans la prévention de la survenue du CDS.

b. Etudes portant sur des paramètres biologiques

Si les analyses précédentes adoptent des critères de jugement cliniques, d'autres mesurent l'évolution des marqueurs biologiques dans le LCR.

L'un d'eux est l'antigène p24. Une équipe néerlandaise le dose chez 98 patients. Chez les 37 personnes recevant de la zidovudine (deux d'entre elles présentant un CDS), la recherche est négative. Concernant les 61 sujets non traités, l'antigène p24 est absent dans 45 prélèvements (dont 12 issus de malades déments), alors qu'il est retrouvé dans 16 autres (dont 10 provenant de patients souffrant d'un CDS) [599].

Royal *et al* confirment ces résultats. L'antigène p24 est détecté plus souvent chez les personnes démentes sans antirétroviral que chez celles qui

prennent la molécule (11/16 versus 8/24). De plus, les concentrations sont significativement plus élevées dans le premier groupe que dans le second [657].

Depuis plusieurs années, la quantification de l'ARN VIH a supplanté le dosage de ce paramètre virologique. L'administration de l'inhibiteur de la transcriptase inverse chez 13 individus s'accompagne d'une baisse de la charge virale dans le LCR de l'ordre d'un log en moyenne [279].

Le taux de β_2 microglobuline est un autre centre d'intérêt [84, 221, 279]. Après instauration d'une thérapie par zidovudine, une réduction significative de celui-ci est constatée chez dix sujets atteints par un CDS [84].

La réponse observée par Elovaara *et al* chez des patients asymptomatiques va dans le même sens. La concentration de β_2 microglobuline décroît dès six semaines de traitement. Une diminution de la synthèse intrathécale d'anticorps dirigés contre le VIH est également notée durant la période de suivi de 12 mois [221].

La zidovudine agit aussi sur la néoptérine, un autre marqueur d'activation immune, entraînant un déclin de 57 % des valeurs initialement mesurées [279].

Par ailleurs, l'étude d'Heyes *et al* montre que l'agent anti-VIH entraîne une chute significative du taux d'acide quinolinique dans le LCR. Cette variation s'accompagne d'un bénéfice clinique [334].

De leur côté, Mastroianni *et al* examinent l'influence de l'antirétroviral sur la concentration de MBP (*myelin basic protein*). Une augmentation de celle-ci est enregistrée chez les cinq personnes démentes non traitées, alors qu'une baisse est mise en évidence chez les trois qui reçoivent la zidovudine. S'y associe une amélioration des performances neurocognitives [480].

Tous ces travaux témoignent de l'effet favorable du traitement sur les anomalies biologiques rencontrées dans le LCR au cours du CDS. En outre, quand une évaluation clinique est réalisée en parallèle, une évolution positive est relevée de façon contemporaine.

c. Etudes anatomopathologiques post-mortem

D'autres équipes ont recherché l'existence de relations entre les résultats de l'examen anatomopathologique et la prise ou non de zidovudine.

Lors de l'autopsie de 40 sujets déments ayant tous reçu cette molécule (pour trois d'entre eux, un relais par didanosine ou zalcitabine a été pris par la

suite), Glass *et al* s'aperçoivent que la probabilité de détecter des cellules géantes multinucléées ou une pâleur myélinique diffuse est significativement plus faible si une thérapie antirétrovirale a été menée pendant plus de 12 mois [282].

Une enquête française collige, elle, les comptes-rendus d'examens neuropathologiques réalisés au cours de la période 1982-1992 chez 192 sidéens. Ces derniers sont répartis en trois catégories : 97 n'ont jamais reçu de zidovudine (groupe 1), 72 en ont eu plus de trois mois et jusqu'à leur décès (groupe 2) et chez 23 autres, l'administration a été stoppée au moins un mois avant leur mort (groupe 3). Des CGM sont identifiées respectivement chez 44, 19 et 35 % des patients. La prévalence des CGM et celle du diagnostic d'EVIH / LVIH sont significativement plus basses dans le groupe 2 que dans le groupe 1, tandis que les valeurs relatives au groupe 3 sont intermédiaires. Les auteurs pensent qu'une interruption du traitement pourrait favoriser le développement d'une EVIH [304].

Cette opinion est partagée par plusieurs anatomopathologistes [49, 463]. De fait, les résultats d'une étude conduite en Norvège indiquent que les CGM sont retrouvées avec une fréquence d'autant plus grande que l'arrêt de la thérapie est ancien [463].

Finalement, cette revue suggère un effet bénéfique de la zidovudine sur les lésions organiques provoquées par le VIH dans le SNC.

d. Bilan

En conclusion, la zidovudine apporte une amélioration aux personnes qui ont déclaré un CDS. De plus, elle permet à une partie des sujets infectés par le VIH d'échapper à cette affection. Ce résultat clinique s'accompagne d'une régression des anomalies biologiques et se traduit également sur le plan histologique. Néanmoins, l'efficacité de la molécule prescrite en monothérapie n'est que transitoire, en raison de l'émergence de souches virales résistantes [370].

Aujourd'hui, la zidovudine garde une place essentielle au sein des associations d'antirétroviraux employées.

2. DIDANOSINE

La didanosine est le deuxième antirétroviral apparu sur le marché. Elle a un rapport concentration dans le LCR/CP de 0,21 [44, 168, 503]. Sa concentration absolue dans le LCR correspond environ à la moitié de celle de la zidovudine [107] et elle est inférieure à la CI_{50} [228].

Ce défaut de pénétration à travers la BHE se traduit biologiquement par une absence de modification significative de la charge virale dans le LCR après une durée moyenne de traitement de 8,4 mois [279].

Les effets cliniques sont plus discutés. Lors de l'essai de phase I, Yarchoan *et al* notent une amélioration des performances cognitives chez 4 patients ayant reçu de la didanosine pendant 6 à 12 semaines. Chez un cinquième, une réduction de la sévérité de l'atteinte démentielle est relevée. [822].

Le travail de Sidtis *et al* porte sur un effectif de taille supérieure : 107 personnes prennent 600 mg de zidovudine par jour (n = 29) ou 500 mg de didanosine par jour (n = 36) ou 750 mg de didanosine par jour (n = 42). Un bilan psychométrique est pratiqué au départ, puis après 3, 6 et 12 mois de thérapie. Au terme de cette période, une réponse comparable est obtenue chez les sujets sous didanosine et chez ceux sous zidovudine, en ce qui concerne le fonctionnement neurologique [707].

Cette conclusion est très éloignée des résultats enregistrés par Portegies *et al* chez 58 patients d'Amsterdam, inclus dans un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, destiné à évaluer deux doses de didanosine. Après un suivi médian de 23 semaines, huit d'entre eux (14 %) développent un CDS. Sur la totalité de la population engagée dans cette étude (n = 1775), l'incidence de cette maladie est de 11,1 % [601]. Aucune différence significative de ce taux n'est détectée entre les deux bras [14].

Brouwers *et al* comparent, eux, l'utilisation simultanée et alternée des antirétroviraux. Le premier schéma thérapeutique comprend l'administration quotidienne de 300 mg de zidovudine et de 250 mg de didanosine. Le second débute avec 600 mg de zidovudine par jour pendant trois semaines, puis se poursuit avec 500 mg de didanosine par jour durant trois semaines. Au bout de 12 semaines, l'évaluation neuropsychologique montre une progression des scores dans les deux groupes [96].

Actuellement, la didanosine est un des éléments qui peut être intégré dans une multithérapie.

3. AUTRES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

La proportion de la concentration plasmatique diffusant dans le LCR est respectivement de 0,12 ; 0,2 et 0,39 pour la lamivudine, la zalcitabine et la stavudine [44, 168, 370, 504, 505, 635]. Pour l'abacavir, elle est comprise entre 0,30 et 0,44 [168].

La concentration de stavudine dans le tissu cérébral atteint 30 % de la valeur plasmatique [228]. Par ailleurs, la CI_{50} de chacune des molécules est un paramètre important à prendre en compte. Parmi la classe des IN, la zidovudine possède le rapport concentration dans le LCR/ CI_{50} le plus favorable, puis viennent, par ordre décroissant, l'abacavir, la stavudine, la lamivudine, la didanosine et la zalcitabine [427].

4. INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Dans cette catégorie, la névirapine a le meilleur ratio concentration dans le LCR/CP. Il est de 0,45 [44, 168, 641]. Celui de l'éfavirenz est inférieur à 1,2 % [168, 639, 749] mais la concentration moyenne dans le LCR dépasse la CI_{95} pour les souches sauvages de VIH-1 [749]. La délavirdine a, elle, le rapport le plus faible (0,4 %) [168, 170, 638].

En outre, la névirapine a le ratio concentration dans le LCR/ CI_{50} le plus élevé [427].

5. INHIBITEURS DE PROTEASE

Les inhibiteurs de la protéase du VIH diffusent assez mal dans le LCR. Une équipe a mis en évidence le rôle limitant que joue en la matière la glycoprotéine P, particulièrement pour le nelfinavir [384].

Entre tous les IP, l'indinavir a le plus faible taux de liaison aux protéines plasmatiques, ce qui laisse espérer un passage plus important à travers la BHE [228]. Les études réalisées confirment cette hypothèse [405, 428, 726]. Son rapport concentration dans le LCR/CP (17%) devance celui du saquinavir, du ritonavir ou encore celui de l'amprénavir (tous trois inférieurs ou égaux à 1 %) [168, 253, 501, 726]. Quant au nelfinavir et au lopinavir/r, ils ne sont pas détectés dans le LCR [28, 405, 726].

Lors de la comparaison de la concentration dans le LCR des IP avec leur CI_{50} respective, l'indinavir obtient le meilleur résultat [427]. Mieux encore, deux recherches montrent que la valeur relevée dans le LCR est supérieure à la CI_{95} [428, 827]. En outre, celle-ci peut être augmentée grâce à l'adjonction d'une faible dose de ritonavir [782].

6. STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES

L'utilisation des antirétroviraux en monothérapie a montré ses limites et elle a cédé la place aux associations. La combinaison zidovudine-zalcitabine a été testée chez quatre patients souffrant d'un CDS. Après huit semaines, les trois qui suivent l'essai en totalité bénéficient d'une amélioration cognitive et neurologique. Parallèlement, le nombre de copies d'ARN VIH mesuré dans le LCR chute [493].

Depuis 1996, le concept de trithérapie s'est imposé, mais les schémas thérapeutiques actuels n'ont pas été évalués dans la prise en charge du CDS. Nous ne disposons que de quelques publications, la plupart rendant compte de cas cliniques isolés.

La première émane de Gendelman *et al.* Une femme de 38 ans n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux présente un CDS de stade 3 (sévère). Celui-ci représente la première manifestation clinique de l'infection par le VIH. Une association composée de zidovudine, lamivudine et indinavir, ainsi qu'un traitement anti-inflammatoire (ibuprofène) sont débutés. Rapidement, une évolution favorable des marqueurs virologiques, immunologiques et neurotoxiques (TNF- α , acide quinolinique, NO) est enregistrée. Après cinq semaines, le score total à l'échelle de démence VIH passe à 16, alors qu'il était de 0 à l'entrée. Au bout de 20 semaines, un bilan neuropsychologique plus poussé ne décèle plus que quelques déficits cognitifs et moteurs modérés. Sur le plan radiologique, une diminution des anomalies de la substance blanche périventriculaire est constatée sur les clichés d'IRM. Au moment où les auteurs relatent cette réponse, elle dure depuis plus d'un an [267].

Un succès du même type a été obtenu par une équipe australienne. Un CDS de stade 4 (terminal) est diagnostiqué chez une femme de 60 ans. Il s'agit de l'événement définissant l'entrée en sida, alors que l'infection par le VIH était méconnue. Sous quadrithérapie, la symptomatologie clinique s'amende. Dans le même temps, les charges virales dans le plasma et le LCR deviennent indétectables et le taux de lymphocytes T CD4 s'accroît [462].

Un autre cas a été décrit en Italie, cette fois encore chez une femme. Son état, à l'entrée, correspond à un CDS de stade 3. L'instauration d'une combinaison d'antirétroviraux composée de stavudine, lamivudine et nelfinavir entraîne rapidement une amélioration cognitivomotrice, tandis que les lésions de la substance blanche initialement détectées à l'IRM disparaissent presque entièrement. De façon contemporaine, une baisse du nombre de copies d'ARN VIH dans les compartiments plasmatique et céphalorachidien est rapportée [481].

Plus récemment, Dougherty *et al.* ont analysé l'évolution clinique d'une cohorte de 30 malades atteints d'un CDS, placés sous thérapie antirétrovirale puissante. Celle-ci est favorable chez 60 % d'entre eux, alors qu'au contraire

une progression de l'affection est observée chez les autres. Deux différences notables sont mises en évidence. D'une part, la diminution de la charge virale plasmatique est plus marquée dans le premier cas que dans le second. D'autre part, le fait d'avoir des antécédents d'usage de drogues par voie intraveineuse est associé de façon significative à une mauvaise réponse [206].

Si l'efficacité des trithérapies dans la prise en charge du CDS n'a guère été explorée, leurs effets sur les fonctions cognitives ont été plus fouillés.

Ferrando *et al* sont les premiers à les détailler. Cent trente hommes séropositifs (dont 106 sont au stade de sida) passent une batterie de tests neuropsychologiques. Les performances du groupe de patients recevant une association d'antirétroviraux incluant un IP (n = 69) sont comparées à celles de celui qui n'est pas traité par IP (n = 61). Les premières sont significativement meilleures que les autres dans les domaines de l'attention, de la concentration, de l'apprentissage, de la mémoire et de la vitesse psychomotrice. De surcroît, ces résultats s'accompagnent d'une réduction plus importante du nombre de copies d'ARN VIH plasmatique chez les personnes sous IP [240].

Les constatations de Tozzi *et al* vont dans le même sens. Vingt-six sujets infectés par le VIH subissent une évaluation psychométrique avant, puis 6 et 15 mois après l'instauration d'une thérapie composée de deux IN et d'un IP. Au départ, la prévalence du déficit cognitif est de 80,8%. Elle passe à 50% à 6 mois pour tomber à 21,7% à 15 mois. Parallèlement, la charge virale plasmatique décroît [768].

Sacktor *et al* se sont, eux, intéressés à un aspect particulier : la rapidité psychomotrice. Dans un premier travail, ils relèvent une progression de celle-ci chez des patients ayant une détérioration cognitive et prenant une combinaison thérapeutique contenant un IP [667, 671]. La recherche suivante est de plus grande envergure : elle porte sur une cohorte de 282 hommes. La vitesse psychomotrice est mesurée à quatre reprises grâce à trois tests. Les scores obtenus sont analysés en fonction de la nature de la prise en charge : pas de médication / monothérapie / association d'antirétroviraux sans IP / association d'antirétroviraux avec IP. Dans ces deux derniers cas, les anomalies observées lors de la première visite régressent [670]. Plus tard, en comparant deux types de multithérapie, l'une comportant une seule molécule ayant une bonne diffusion dans le LCR et l'autre en incluant plusieurs, la même équipe ne note aucune différence significative d'efficacité vis-à-vis du ralentissement psychomoteur [668].

De leur côté, Suarez *et al* remarquent qu'au cours d'un suivi de 12 mois en moyenne, les fonctions neuropsychologiques évoluent de façon distincte. Ainsi, la rapidité psychomotrice croît de manière continue, alors que la mémoire, après une phase d'amélioration, tend à rester stable [735].

En outre, dans une étude portant sur des femmes ayant une immunodépression sévère, les bénéfices sont supérieurs, quand le traitement antirétroviral puissant est mené pendant plus de 18 mois [143].

Les effets de la trithérapie ne sont pas seulement cliniques. Ils se traduisent également par une baisse de la charge virale dans le LCR. Ainsi, celle-ci passe sous le seuil de détection chez huit personnes ayant reçu, pendant une durée moyenne de 4,6 mois, une combinaison composée de stavudine, lamivudine et indinavir ou de zidovudine, lamivudine et indinavir [277]. Cette dernière induit même une valeur indétectable par technique ultrasensible chez les dix sujets qui se prêtent à la ponction lombaire [278].

Néanmoins, un échec est toujours possible comme le montrent Pialoux *et al.* Ils rapportent le cas d'un patient dont le nombre de copies d'ARN VIH dans le LCR dépasse 6 log, après avoir suivi pendant deux mois et demi un schéma thérapeutique comprenant de la zidovudine, de la lamivudine et de l'indinavir [589].

Sur le plan radiologique, la comparaison des clichés d'IRM, avant et après administration d'une association thérapeutique comportant un IP, chez 9 personnes démentes, indique une évolution favorable. Les lésions de la substance blanche sont en partie résorbées chez quatre d'entre elles, alors qu'elles sont stables chez quatre autres [246].

Les résultats de Thurnher *et al.*, sur une série plus petite (n=4), sont à la fois moins marqués et plus tardifs [762].

Chang *et al.* enregistrent, quant à eux, les spectres de 16 malades atteints d'un CDS de stade 1 ou 2, avant l'instauration d'un traitement antirétroviral puissant (incluant au moins un IP). Trois mois après, les signaux issus de certains métabolites cérébraux sont modifiés, en particulier celui du myo-inositol. De plus, la variation de concentration de ce marqueur glial et le degré d'amélioration clinique sont liés [120].

Dans une autre recherche, après un suivi plus long (9 mois), une régression des anomalies métaboliques est également retrouvée [728].

Les constatations faites par les anatomopathologistes ne vont pas dans le même sens. Au cours de la période 1997-2000, Vago *et al.* ne mettent en évidence aucune différence significative de fréquence du diagnostic d'EVIH/LVIH entre les patients ayant pris une trithérapie et ceux qui n'en ont pas bénéficié. Toutefois, la taille des groupes observés est faible et, dans le premier cas, le nombre de lésions détectées est inférieur au nombre estimé par calcul [779].

Les conclusions de Neuenburg *et al.* rendent compte, elles, d'une augmentation de la prévalence de l'EVIH pendant les années 1996-1999. Seul

point positif : les données suggèrent que les atteintes sont moins sévères que durant l'ère précédant l'avènement des thérapies puissantes [541].

La hausse de la proportion d'EVIH est confirmée dans deux publications très récentes [305, 410]. Dans l'analyse de Langford *et al*, elle s'accompagne d'un accroissement de celle des lésions de la substance blanche [410]. De plus, l'apparition d'une forme de LVIH d'une sévérité inégalée jusqu'alors, se développant chez des individus ne répondant pas aux traitements, est relevée [305, 410, 411]. Les facteurs qui pourraient contribuer à cette évolution sont l'allongement de la survie des personnes infectées, les effets délétères des antirétroviraux sur les cellules (altération des signaux cellulaires, toxicité mitochondriale, perturbation du métabolisme lipidique), ainsi que la sélection de souches virales plus virulentes [410, 411].

Au total, seuls quelques écrits relatent l'efficacité des stratégies thérapeutiques actuelles au cours du CDS. Des études menées sur de plus grands effectifs de sujets déments seraient souhaitables afin de l'évaluer précisément.

Du point de vue pratique, une fois le diagnostic établi, le malade doit recevoir une combinaison d'antirétroviraux, mais aucune recommandation officielle ne fixe le nombre de molécules à employer, ni leur nature [89, 90]. Devant ce vide, Brew propose une liste d'associations qui retient celles qui, dans leur catégorie, ont une bonne diffusion dans le LCR (Tableau 2.X.1) [89].

Tableau 2.X.1 : Associations d'antirétroviraux lors de la prise en charge du CDS [89].

zidovudine avec ou sans lamivudine avec ou sans abacavir	+	névirapine ou éfavirenz	+	indinavir
stavudine avec ou sans lamivudine avec ou sans abacavir	+	névirapine ou éfavirenz	+	indinavir

Arendt et von Giesen formulent, eux, d'autres suggestions de prescription. Elles tiennent compte du degré d'atteinte clinique (Tableau 2.X.2) [25].

Tableau 2.X.2 : Schémas thérapeutiques en fonction du degré d'atteinte cognitivomotrice [25].

Anomalies motrices	discrètes ou absentes	zidovudine + IN	+ IN
	apparaissant sous IP (avec le schéma thérapeutique mentionné ci-dessus)	ou stavudine	ou IP
Anomalies motrices marquées, démence		remplacement de l'IP par un INN	
		zidovudine + IN	+ INN
		ou stavudine	

A l'avenir, la multithérapie la plus judicieuse pourrait être retenue en s'appuyant sur les résultats des tests de résistance effectués dans le LCR [160, 731].

Concernant les posologies, celles de zidovudine et d'abacavir doivent être majorées dans la mesure du possible. Dans le cas d'une coprescription d'indinavir et de névirapine, la dose de l'IP devrait passer à 1 gramme par prise [90].

Le délai d'obtention des premiers signes d'amélioration n'est pas connu avec précision : il serait d'au moins 6 à 8 semaines [89]. La durée de la période de progrès cliniques n'est pas mieux déterminée. A ce sujet, nous ne disposons que de quelques données. Dans l'étude de Tozzi *et al*, la prévalence de la détérioration neurocognitive continue à baisser entre le sixième et le quinzième mois de traitement [768]. De leur côté, Cohen *et al* concluent que les bénéfices sont supérieurs chez les femmes ayant reçu une thérapie antirétrovirale puissante pendant plus de 18 mois [143]. La durée de la réponse thérapeutique, quant à elle, n'est pas établie [89].

B. TRAITEMENTS ADJUVANTS EN DEVELOPPEMENT

Les avancées accomplies dans la compréhension de la pathogénie du CDS ont mis en lumière le rôle néfaste que jouent plusieurs facteurs. Ceci a suscité le développement d'agents destinés à lutter contre leur neurotoxicité.

1. MEMANTINE

La mémantine est un antagoniste non spécifique des récepteurs NMDA [539]. Elle empêche la survenue des dommages que génère la gp120 [446, 448] et ceux qu'induit l'association de la gp120 et de Tat [532]. Un essai randomisé, en double insu, contre placebo est en cours. Il a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de ce produit. Cent quarante personnes ayant un CDS (la plupart de stade 1) sont incluses [539].

2. NIMODIPINE

La nimodipine est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines. Dans des cultures neuronales, elle s'oppose à l'élévation de la concentration intracellulaire de calcium que provoque la gp120 [208].

In vivo, dans l'étude ouverte de Galgani *et al*, 30 sujets infectés par le VIH sont randomisés pour recevoir soit de la zidovudine associée à de la nimodipine (90 mg par jour), soit seulement de la zidovudine. Après six mois, aucune différence significative concernant le stade clinique n'est enregistrée. Par contre, les performances neuropsychologiques des patients sous inhibiteur calcique sont meilleures que celles de ceux qui ne prennent pas cette molécule [258].

Les conclusions de l'essai de phase I/II portant sur 38 malades présentant un CDS de stades léger à sévère sont divergentes. Elles suggèrent un bénéfice uniquement pour le groupe traité avec la posologie la plus élevée (60 mg, cinq fois par jour), la thérapie antirétrovirale existante étant maintenue dans chacun des trois bras [536].

3. PENTOXIFYLLINE ET PEPTIDE T

In vitro, la pentoxifylline bloque la synthèse de l'ARN messenger de TNF- α et la réplication du VIH. Cependant, in vivo, elle n'a aucun effet sur le taux plasmatique de TNF- α [223], ainsi que sur les fonctions supérieures [672].

Le rôle inhibiteur qu'exerce le peptide T sur la production de TNF- α est, lui, démontré in vitro et in vivo. Dans une étude randomisée, en double aveugle, aucune différence significative n'est retrouvée entre le peptide T et le placebo. Néanmoins, une amélioration des résultats lors du bilan neuropsychologique apparaît sous peptide T dans le sous-groupe ayant un nombre de lymphocytes T CD4 supérieur à 200/mm³, ainsi que dans celui qui a une détérioration intellectuelle plus marquée [331].

4. LEXIPAFANT

Le lexipafant est un antagoniste du PAF bien toléré à la dose de 500 mg par jour. Après une administration pendant une période de dix semaines, les performances cognitives d'individus ayant des déficits ont tendance à croître. Le domaine de la mémoire verbale est le plus sensible à cette évolution [688].

5. AGENTS ANTIOXYDANTS

L'OPC-14117 est un homologue de structure de la vitamine E qui capture les anions superoxydes. Il a été évalué chez 30 sujets. Dans le bras traité, les scores obtenus lors des tests psychométriques sont meilleurs que dans le bras correspondant au placebo. Toutefois, les changements ne sont pas significatifs [755].

L'acide thioctique est, lui, sans effet [754].

Le CPI-1189, un autre antioxydant, a un profil pharmacologique intéressant. Il a été expérimenté chez des malades ayant un CDS de stades léger à modéré. A l'exception d'une mesure, aucune variation significative sur le plan neuropsychologique ou fonctionnel n'a pu être mise en évidence. Toutefois, la faible taille de la population engagée dans cet essai a entraîné une baisse de la puissance des tests statistiques, ce qui ne permet pas de conclure définitivement [139].

6. SELEGILINE

La sélégiline a une action trophique sur les neurones lésés [754, 666]. La prescription per os de cet inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase de type B a un effet favorable significatif sur la mémoire verbale de patients souffrant d'une atteinte cognitivomotrice légère [754]. L'administration par voie percutanée donne des résultats moins marqués, mais l'effectif est limité (n=9) [666]. Actuellement, une étude menée à plus grande échelle est en cours [140].

7. RILUZOLE

Le riluzole est une molécule qui bloque les voies de transmission glutamatergique. Il est employé au cours de la sclérose latérale amyotrophique. Compte tenu de la neurotoxicité induite par un excès de glutamate, McKinley plaide pour l'utilisation empirique du riluzole chez les personnes contaminées par le VIH, le fabricant n'envisageant pas de mettre en place des études cliniques dans ce cadre avant plusieurs années [494].

C. PSYCHOTROPES

Le développement d'un CDS peut s'accompagner d'une humeur dépressive [12, 89, 438, 528], de signes maniaques ou de manifestations psychotiques [612]. N'oublions pas non plus que les troubles du comportement font partie intégrante des caractéristiques cliniques de cette maladie [537, 612].

Dans ces conditions, le recours aux psychotropes est un élément de l'approche thérapeutique. Cependant, ce contexte particulier a été peu exploré dans la littérature scientifique et les publications auxquelles nous nous référons concernent, le plus souvent, des sujets infectés par le VIH, épargnés par cette pathologie.

1. NEUROLEPTIQUES

Si la prise en charge des symptômes comportementaux, maniaques ou psychotiques qui peuvent apparaître au cours du CDS s'appuie sur la prescription de neuroleptiques, celle-ci doit s'effectuer avec précaution.

a. Neuroleptiques classiques

Plusieurs équipes ont rapporté leur expérience avec les neuroleptiques standards. Elle met en lumière une grande fréquence des manifestations extrapyramidales.

Dans une revue rétrospective, Hriso *et al* la mesurent chez des psychotiques non contaminés (n= 32) et chez des sidéens (n=31). Avec moins de 4 mg par kg et par jour d'équivalent chlorpromazine, elle est de 50 % dans le groupe atteint par le VIH et même de 78% en cas de posologie supérieure. Dans cette population, globalement, le risque de survenue est 2,4 fois plus élevé. Avec l'halopéridol, il est même multiplié par 3,4 [343].

Une autre étude compare le pourcentage de symptômes extrapyramidaux chez des sidéens (n=29) et chez des patients souffrant d'une autre affection (n=24). Les neuroleptiques employés sont la chlorpromazine, l'halopéridol et la thioridazine. Il en ressort que la probabilité d'avoir ce type d'effets neurologiques est 7 fois plus élevée au cours du sida [627].

Les résultats de Sewell *et al* vont dans le même sens. Le traitement par neuroleptiques entraîne une amélioration clinique, spécialement des signes positifs, chez les 13 sujets ayant eu un premier épisode psychotique au cours de l'infection par le VIH. Alors que la dose moyenne employée est inférieure à

celle qui est requise classiquement, 10 des 13 individus présentent une symptomatologie extrapyramidale (huit sous halopéridol et deux sous thioridazine) [699].

Les conclusions d'un essai randomisé, en double insu, destiné notamment à évaluer les manifestations neurologiques induites par l'halopéridol et la chlorpromazine sont sensiblement différentes : la prévalence des signes extrapyramidaux est, au contraire, extrêmement faible [80]. Toutefois, la taille réduite des effectifs, encore accentuée par la mortalité élevée au cours du suivi, relativise la portée de ces données.

En outre, le risque d'apparition d'un syndrome parkinsonien est accru chez les malades ayant un CDS qui prennent des agents antidopaminergiques [383].

Parfois, le trouble moteur extrapyramidal survient après une administration prolongée. Un tableau de dyskinésies tardives résistantes à la thérapeutique a été signalé chez un sidéen après six mois de traitement par décanoate de fluphénazine [702].

De manière générale, la fréquence des manifestations extrapyramidales engendrées par les neuroleptiques est plus grande dans la population contaminée. Ceci est probablement lié au fait que les lésions provoquées par le VIH touchent préférentiellement les noyaux gris centraux [236] et, en particulier, les neurones dopaminergiques [531]. Ces dommages sont encore plus marqués au cours du CDS [53].

D'un côté, à l'halopéridol et aux autres molécules à action antidélirante prononcée sont associés des effets neurologiques extrapyramidaux. De l'autre, les produits moins puissants ayant une plus forte activité anticholinergique peuvent provoquer un état confusionnel [239, 274, 648] ou un délire [274, 648, 770]. Aussi, est-il plus prudent d'éviter ces derniers dans un contexte de détérioration cognitive [500].

b. Neuroleptiques atypiques

Contrairement aux neuroleptiques classiques, les antipsychotiques atypiques entraînent peu d'effets extrapyramidaux [455].

En dépit de cet avantage, la clozapine est contre-indiquée au cours de l'infection par le VIH, en raison de sa toxicité hématologique [720]. Néanmoins, une première publication, en 1998, relate le succès thérapeutique obtenu, après échec des neuroleptiques standards, chez une personne présentant un trouble psychotique dû au VIH [192].

Viennent s'y ajouter les conclusions d'un essai ouvert mené chez 6 patients ayant la même affection, avec en plus un syndrome parkinsonien induit

par le traitement classique. Une amélioration des signes cliniques à la fois psychiatriques et neurologiques est rapportée. Toutefois, un abandon dû à une leucopénie est noté [423].

La rispéridone, elle, ne cause pas de perturbations des lignées sanguines [720]. Elle est efficace dans la prise en charge des troubles psychotiques dus au VIH et est particulièrement active sur la symptomatologie maniaque [717, 718, 720]. Dans une série de 21 cas, l'administration de rispéridone est suivie d'une résolution complète de l'épisode chez 13 sujets, d'une réponse partielle chez 7 autres et d'un seul échec. La posologie moyenne employée est faible : 3,3 mg par jour [720].

Ces résultats sont en accord avec ceux de Gilmer *et al* : 19 des 20 sidéens de leur cohorte (11 sont déments) bénéficient d'une amélioration clinique. De plus, 10 des 11 malades qui avaient eu des manifestations extrapyramidales avec les neuroleptiques classiques ne les voient pas réapparaître sous rispéridone [273].

Par ailleurs, plusieurs équipes ont expérimenté la rispéridone après insuccès des antipsychotiques standards, chez des personnes atteintes d'un CDS. Dans 8 des 11 observations exposées par Belzie et par Lodge *et al*, elle permet une diminution de l'intensité des signes cliniques et notamment de l'agitation, tout en étant bien tolérée [50, 452].

Quant à l'olanzapine, son utilisation dans le cadre de l'infection par le VIH, bien que satisfaisante, n'est, le plus souvent que simplement citée [19, 243, 648, 770, 816]. Ses propriétés anticholinergiques vont, théoriquement, à son contre, en cas de détérioration cognitive [648]. De plus, son administration chez les patients sous IP n'est pas souhaitable, du fait de son risque intrinsèque de majoration de la glycémie [387].

La survenue d'une akathisie chez un sujet séropositif qui avait développé auparavant des troubles neurologiques sous rispéridone, a été décrite. Celle-ci a cédé après réduction de la dose et prescription d'un β -bloquant [510].

c. Recommandations

Les neuroleptiques atypiques générant moins d'effets extrapyramidaux, ils sont privilégiés par la plupart des cliniciens [243]. Compte tenu des éléments précédents, la rispéridone est le traitement de choix, pourvu qu'elle soit compatible avec chacun des autres médicaments reçus.

Quelque soit la molécule retenue, il est conseillé de commencer avec une posologie faible et de l'augmenter très progressivement, jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace [239, 648].

La forme à action prolongée est à éviter [243, 816].

Rappelons que le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est la complication majeure à redouter, car mettant en jeu le pronostic vital.

Il a été identifié à plusieurs reprises chez des individus au stade de sida [56, 81, 330]. Les symptômes peuvent être confondus avec ceux d'une autre pathologie associée au VIH, ce qui retarde le diagnostic et l'instauration d'une prise en charge appropriée [30]. Dans ces conditions, l'élévation de la créatine-phosphokinase sérique a une grande valeur d'orientation [207]. La présence d'une atteinte organique préexistante étant un facteur de risque de SMN [30, 330], une surveillance attentive doit accompagner toute prescription de neuroleptiques au cours du CDS.

2. ANTIDEPRESSEURS

Le fait qu'au début de l'évolution du CDS, le malade soit relativement conscient de ses troubles, est source de manifestations réactionnelles qui peuvent être de nature dépressive [438, 528]. Le CDS s'associe à une dépression au moins dans 20 % des cas [89].

Par conséquent, il est nécessaire que le praticien soit familiarisé avec l'utilisation des antidépresseurs. Ceux-ci sont parfois aussi employés sous forme de traitement d'épreuve à la phase précoce, quand le diagnostic de CDS peut être confondu avec celui d'un syndrome dépressif [438, 602].

a. Antidépresseurs tricycliques

Selon Fernandez et Lévy, l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (ADT) est meilleure au stade asymptomatique [239]. De plus, leur action anticholinergique limite leur prescription [30, 239, 243, 274]. Chez les personnes présentant une atteinte du SNC (y compris un CDS), le risque de délire induit par les ADT est majoré, ce qui incite à les éviter [239, 770].

b. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont une catégorie d'antidépresseurs qui a été expérimentée en majorité dans des essais ouverts. Qu'elles soient randomisées ou non, les études portent sur une population essentiellement masculine, le recrutement et le maintien de femmes dans une recherche étant difficiles [242, 691, 792]. Par ailleurs, la tolérance et la réponse thérapeutique chez les patients déments n'ont pas été examinées.

La fluoxétine est un des plus anciens ISRS. Les premiers résultats chez des sujets infectés par le VIH ont été rapportés au début des années quatre-vingt-dix [430, 577]. Ensuite, l'efficacité de la molécule a été observée à plus grande échelle.

Judd *et al* prescrivent à 20 personnes de la fluoxétine à une dose inférieure ou égale à 20 mg par jour. Après six semaines, les symptômes dépressifs s'amendent chez 15 d'entre elles (75 %) [363].

Ce taux de réussite est proche de celui relevé dans une étude randomisée, en double aveugle. En effet, il est de 74% dans le bras fluoxétine (avec une posologie quotidienne moyenne de 37 mg par jour) contre 47 % dans le bras placebo [623].

Dans un autre essai, la prise en charge d'un épisode dépressif majeur par l'ISRS et une psychothérapie de groupe a été comparée à celle ne reposant que sur la psychothérapie de groupe. L'évaluation clinique, après sept semaines de traitement, montre la supériorité de l'antidépresseur. La différence est particulièrement nette chez les patients dont le trouble de l'humeur est sévère [828].

De leur côté, Rabkin *et al* proposent la fluoxétine à 30 sujets, après échec d'une chimiothérapie par imipramine conduite pendant six semaines. Sept individus reçoivent la molécule associée à de la dextroamphétamine et les 23 autres ne prennent que la fluoxétine. Une réponse thérapeutique est obtenue respectivement dans 100 et 83 % des cas [621].

Tous ces travaux concluent à l'efficacité de la fluoxétine au cours de l'infection par le VIH [363, 621, 623, 828], mais l'amélioration clinique est plus rapide chez les personnes séronégatives [114]. Globalement, cet antidépresseur est bien toléré [363, 621, 623, 828]. Les effets particulièrement indésirables dans ce contexte que sont la diarrhée, la diminution de l'appétit et la perte de poids sont rencontrés plus fréquemment dans les études, où la dose administrée est la plus élevée [623, 828]. Du point de vue biologique, aucun changement significatif du nombre de lymphocytes T CD4 n'est noté sous fluoxétine [621, 623].

Les résultats de la fluvoxamine sont moins satisfaisants. Sa prescription à la posologie de 100 mg par jour chez 16 patients séropositifs est suivie d'un abandon chez 10 d'entre eux, en raison de troubles induits par le produit, tandis qu'une résolution de l'épisode dépressif est constatée chez les 6 autres [300].

La sertraline a l'avantage de ne pas avoir autant d'effets secondaires sévères, ceux qui apparaissent étant principalement modérés et transitoires. Par ailleurs, cet antidépresseur n'affecte pas le taux de lymphocytes T CD4. Dans un essai ouvert, mené sur une période de huit semaines, un succès thérapeutique est enregistré dans 70 % des cas [622]. Cette valeur a été confirmée dans un travail postérieur [241].

Quant à la paroxétine, elle permet de rétablir l'humeur chez 86 à 93 % des sujets traités pendant six semaines [241, 299, 719]. De plus, une étude randomisée indique que son efficacité est supérieure à celle de l'imipramine, compte tenu de la prévalence des manifestations indésirables relevées avec l'ADT [218]. Sa bonne tolérance est également reconnue [299, 460, 719].

Par ailleurs, une recherche a mis en évidence la capacité de la fluoxétine, de la sertraline et de la paroxétine à améliorer à la fois la thymie et les signes somatiques associés [241].

c. Autres antidépresseurs

Pour compléter cette revue, signalons que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont à éviter dans la population séropositive [387, 648], et que les agents des autres classes n'ont pas fait l'objet d'un grand nombre de publications dans le cadre de l'infection par le VIH.

Fernandez et Lévy ont réalisé un essai ouvert avec la venlafaxine chez 32 malades au stade C. Au bout de dix semaines, la symptomatologie dépressive et anxieuse s'amende. Dans le même temps, le pourcentage de patients présentant des troubles cognitifs et moteurs mineurs associés au VIH-1 passe de 81 à 56 %. A ces résultats favorables s'ajoute le fait que les effets indésirables rencontrés sont minimes [238]. Robinson et Qaqish lui attribuent, eux, une plus grande fréquence de manifestations telles que les nausées et l'anorexie [648]. Par ailleurs, la co-administration avec l'indinavir n'est pas recommandée [816].

Quant à la mirtazapine, dans l'étude d'Elliott *et al*, après 12 semaines, elle entraîne une résolution complète de l'épisode dépressif majeur chez 66 % des personnes, les autres ayant une réponse partielle. Elle est bien tolérée et a l'avantage de diminuer les nausées et de faciliter une prise de poids [217]. Cependant, le risque potentiel de perturbations de la lignée sanguine blanche conduit à ne pas la prescrire en première intention [387].

d. Choix de la molécule et conduite du traitement

Finalement, quelle molécule sélectionner dans le groupe de celles qui n'ont pas été exclues précédemment ?

Examinons d'abord les ISRS. D'une part, la paroxétine et la sertraline disposent d'atouts sur le plan pharmacocinétique : une demi-vie d'élimination

d'environ 24 heures et l'absence de métabolite actif [460]. Dans ce contexte de polymédication, le citalopram est également une option intéressante, car il n'exerce qu'une faible action inhibitrice sur le système du cytochrome P450 [816]. D'autre part, en raison de son activité antimuscarinique modérée, il est préférable de ne pas avoir recours à la paroxétine d'emblée [648]. Parallèlement, la sertraline [241, 622, 648] et le citalopram [816] sont bien supportés, si bien qu'ils font partie du champ des possibilités.

Parmi les antidépresseurs récents dont l'utilisation au cours de l'infection par le VIH est documentée, la venlafaxine pourrait convenir.

Naturellement, le médecin doit vérifier que l'agent qu'il compte prescrire est compatible avec chacun des autres médicaments que le sujet reçoit.

Tout comme avec les neuroleptiques, le traitement doit être débuté avec de faibles doses [19, 105, 239, 460]. L'augmentation est progressive [19, 105, 239] et s'accompagne d'une surveillance des effets secondaires et de l'humeur [105, 770].

La persistance d'effets indésirables pénibles, en dépit d'une diminution de la quantité administrée, impose l'arrêt du médicament. Dans ces conditions, une nouvelle molécule sera choisie, après réévaluation clinique [19].

La posologie optimale doit être maintenue pendant six mois, avant d'être réduite graduellement [105, 460].

3. ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES

Les manifestations réactionnelles induites par le CDS ne sont pas seulement de nature dépressive, elles peuvent aussi toucher le registre de l'anxiété, quand le patient a conscience que ses fonctions cognitives se détériorent [528].

Dans ce contexte, les benzodiazépines ne sont pas recommandées, compte tenu du risque d'apparition d'une faiblesse musculaire, d'une confusion ou d'une désinhibition [30, 239].

Quant à la buspirone, elle n'est guère appropriée, en raison de son action dopaminergique pouvant favoriser le développement d'un tableau psychotique [30, 239].

Dans ces conditions, il est préférable d'administrer de faibles doses de neuroleptiques sédatifs [30].

Au cours de l'évolution de l'infection par le VIH, l'insomnie est une plainte fréquente [274]. Elle peut être due à des facteurs physiques (douleur, fièvre nocturne, par exemple) qui seront soulagés par des mesures adaptées [30, 274]. Une fois ces causes écartées, des moyens non pharmacologiques

(application des principes de l'hygiène du sommeil, techniques de relaxation,...) seront employés en premier lieu [30, 460]. En cas d'échec, pour le même motif que précédemment, mieux vaut renoncer à prescrire des benzodiazépines. A la place, Lyketsos et Treisman proposent le zolpidem, celui-ci ayant l'avantage de générer moins d'effets indésirables de la lignée cognitive et de dépendance [460], mais cette indication ne s'adresse pas spécifiquement à des malades souffrant d'un CDS.

4. THYMOREGULATEURS

Concernant le lithium, un véritable consensus est établi: il est recommandé d'éviter la lithiothérapie au cours des épisodes maniaques survenant pendant la phase de sida, ceci en raison des risques de toxicité [387, 648, 816].

Quant à la carbamazépine, elle est hématotoxique (possibles leucopénie ou anémie aplasique par exemple) [19, 387, 648, 816] et elle est déconseillée chez les sujets immunodéprimés [648, 816].

L'effet curatif de l'acide valproïque lors d'accès maniaques émaillant un CDS a été rapporté à plusieurs reprises [624]. Cependant, cet agent pourrait majorer la charge virale [318, 356, 649]. Ces craintes sont tempérées par les résultats d'une étude récente qui conclut qu'en présence d'une thérapie antirétrovirale efficace, le marqueur virologique n'est pas affecté [464]. En tout état de cause, l'administration d'acide valproïque doit s'accompagner d'une surveillance de sa concentration, de la fonction hépatique, ainsi que de l'ARN viral plasmatique [243].

Compte tenu du fait que les thymorégulateurs sont plutôt mal tolérés au stade de sida [19, 460], qu'il peut être difficile d'avoir un suivi biologique [243], l'utilisation de neuroleptiques est plus appropriée [19, 30, 243, 460]. Parmi les antipsychotiques, la rispéridone offre un taux de succès thérapeutique très satisfaisant [717, 718, 720].

5. OPIACES

La probabilité de survenue d'un CDS étant plus élevée chez les usagers de drogues par voie intraveineuse [129, 130, 643], il est assez fréquent pour un praticien d'avoir à prendre en charge une personne sous méthadone ou buprénorphine haut dosage.

Indépendamment de ces circonstances, les propriétés antalgiques puissantes des opiacés sont mises à profit quand la maladie est très avancée [30, 274].

6. CONCLUSION

Au cours du CDS, l'emploi de psychotropes est fréquent. Le choix du médecin s'effectue après analyse de l'ensemble de la symptomatologie clinique, du profil des effets indésirables, ainsi que des interactions médicamenteuses des produits. En effet, il est important d'examiner celles-ci attentivement sous peine d'avoir des signes de toxicité ou un effet thérapeutique insuffisant. Dans ce contexte de polymédication, le champ des possibilités se trouve réduit.

D. TRAITEMENT DES AUTRES AFFECTIONS ET DE LA DOULEUR

La conduite de la prophylaxie des infections opportunistes et du traitement curatif des affections intercurrentes sera modulée au fur et à mesure de l'évolution. Nous ne les détaillerons pas ici.

La douleur sera, quant à elle, évaluée précisément, afin de lui apporter la réponse la plus adaptée.

E. PSYCHOTHERAPIE

Une fois la séroposivité connue, le sujet s'inscrit dans une existence où pèse en permanence une épée de Damoclès. Freud exprimait déjà les difficultés d'un tel vécu : «J'ai bien enduré toutes les terribles réalités, mais ce sont les éventualités que je supporte mal ; je ne peux pas me faire à l'idée de vivre sous une perpétuelle menace» [362]. En outre, l'infection par le VIH se distingue des autres maladies parce qu'elle frappe l'individu au cœur de son intimité et qu'elle l'amène à s'interroger sur ses modes de jouissance (rapports sexuels, usage de drogues par voie intraveineuse). Elle va ensuite retentir lourdement dans le rapport à l'autre [438, 439].

Que ce soit au moment de l'annonce du diagnostic ou au cours de la progression de l'atteinte, les défenses psychiques du patient peuvent être débordées, ce qui se traduit par des décompensations de nature et d'intensité variables [438, 439].

Plusieurs équipes se sont intéressées aux psychothérapies utilisées lors des épisodes dépressifs. Qu'elles associent ou non plusieurs types d'intervention, les thérapies de groupe permettent une amélioration de la symptomatologie [378, 420, 431, 748, 828].

Concernant les prises en charge individuelles, dans un essai randomisé, d'une durée de 16 semaines, Markowitz *et al* montrent la supériorité de la thérapie interpersonnelle par rapport à la thérapie de soutien [471]. Dans une étude plus récente comprenant quatre bras (thérapie interpersonnelle, thérapie de soutien et imipramine, thérapie de soutien seule, thérapie cognitivo-comportementale), ils concluent à une meilleure efficacité des deux premières modalités de traitement [472].

Dans certains cas, une psychanalyse est entreprise. Pommier constate que ce travail sur soi est mû en partie par le spectre, toujours en filigrane, d'une diminution des capacités intellectuelles [597]. En fait, si une détérioration cognitive s'installe, passé un certain seuil, l'analyse n'est plus praticable [78].

Dans le cadre particulier du CDS, la psychothérapie n'a pas été abordée dans la revue de la littérature que nous avons établie. Cela signifie-t-il qu'il faut abandonner les malades dont le fonctionnement intellectuel se délite ? Non. Les entretiens psychothérapeutiques individuels de soutien représentent évidemment une solution, mais d'autres actions sont possibles, si nous nous référons aux interventions mises en oeuvre au cours d'états démentiels d'étiologie différente. Elles se divisent en deux catégories : les approches cognitivo-comportementales et les psychothérapies médiatisées (vidéothérapie, art-thérapie, musicothérapie, par exemple) [426].

Reste que ces moyens sont disponibles essentiellement dans des structures de psychogériatrie. Le développement du travail en réseau pourrait peut-être faciliter l'accès à ces unités pour les sujets souffrant d'un CDS. Encore faudrait-il qu'ils acceptent la confrontation avec des personnes qui ont le double de leur âge. Une autre possibilité serait la mise en place de ce type de prise en charge directement au sein des services soignant les patients infectés par le VIH.

F. MESURES ANNEXES

Au fil de la progression du CDS, se produit une réduction graduelle des facultés du sujet. Devant cette situation, les proches peuvent être envahis par un sentiment d'impuissance qui va entraver leurs relations avec le patient. A l'inverse, le déni de la maladie et la non-reconnaissance des déficits qui en découle se traduisent par des exigences excessives qui ne peuvent être suivies.

L'attitude adéquate se trouve entre ces deux extrêmes : elle consiste à mobiliser les compétences résiduelles à travers des sollicitations appropriées, afin de limiter la dépendance et la passivité. Ceci nécessite de la part de l'entourage un effort permanent d'adaptation [528].

Si au début, les échanges familiaux et amicaux sont préservés, l'apparition de la perte d'autonomie met en péril le sentiment d'identité personnelle [65]. L'évocation de souvenirs partagés ou le fait de regarder des photographies aident à le maintenir [528].

1. AMENAGEMENTS DANS LA VIE QUOTIDIENNE

Boccellari et Zeifert ont établi une liste de recommandations concernant la prise en charge des patients souffrant d'un CDS. Elles mentionnent que les proches et les soignants doivent être informés que les troubles du comportement existants ne sont pas délibérés mais dus à la maladie. Une évidence qui méritait malgré tout d'être rappelée !

En vue de préserver l'orientation dans le temps, les auteurs préconisent l'utilisation de repères (calendriers, horloges bien lisibles) et l'affichage de l'emploi du temps quotidien. L'environnement familial doit être statique, les objets et les effets personnels étant rangés au même endroit. Tout changement brutal est susceptible de provoquer un état confusionnel ou une réaction de crainte. Ainsi, avant de débiter une activité, il est préférable de préparer la personne en l'annonçant au préalable.

Quand la communication est difficile, elle doit s'établir dans une atmosphère calme. L'information, énoncée lentement, est répétée, avant de s'assurer de sa bonne compréhension auprès du malade, en lui demandant de la restituer [65]. Dans ce contexte d'appauvrissement intellectuel, des phrases courtes et simples seront choisies [528].

Au stade de début, les oublis peuvent être limités grâce au recours à des aide-mémoire (agenda, panneau) [65, 528]. Quand le déficit devient sévère, des indications apposées sur les portes et comportant un dessin aident à l'orientation [65].

Sur le plan moteur, des dispositifs tels que canne et déambulateur facilitent les déplacements. Le fauteuil roulant sera réservé aux phases plus avancées de l'affection. Un conseil plein de bon sens : privilégier les sièges avec accoudoirs, dont il est plus aisé de s'extraire.

L'emploi de vêtements portant des fermetures en velcro et de chaussures sans lacet est un moyen de pallier les troubles praxiques. Concernant l'alimentation, la simplification des tâches est aussi de mise. Par exemple, le potage sera plus commodément ingéré au bol qu'avec une assiette et une cuillère.

L'incontinence est un autre problème auquel il faut faire face. Un urinal laissé à portée de main, une chaise percée, permettent d'éviter certains incidents. Quand l'atteinte est plus évoluée, les couches sont la meilleure solution [65].

2. ERGOTHERAPIE

La prise en charge ergothérapique est quasiment oubliée dans la littérature. Pauliac relate son expérience dans une unité de suite accueillant des sujets présentant un CDS. Le bilan d'évaluation des fonctions cognitives est effectué dans une situation pratique : la réalisation d'une recette de cuisine. Ensuite, à partir de l'analyse des résultats, sont dégagés les objectifs et les moyens de la rééducation. Lors des séances, chaque activité tend à répondre aux difficultés quotidiennes [572].

3. ACCUEIL DANS UNE STRUCTURE DE SOINS

Si, dès 1990, au moment où la prévalence du CDS était élevée, l'OMS a établi des recommandations qui soulignaient la nécessité d'aménager le système de soins pour répondre aux besoins des personnes ayant des complications neuropsychiatriques [817], celles-ci n'ont pas été suffisamment appliquées et, aux Etats-Unis, plusieurs publications ont dénoncé le manque de structures adaptées [66, 419]. D'une part, il n'est pas pertinent d'hospitaliser au long cours, en institution psychiatrique, les sidéens présentant une atteinte démentielle. D'autre part, les services de médecine hésitent souvent à les accepter, en raison de leurs troubles du comportement et de la surveillance étroite qu'ils demandent [66].

En France, le problème s'est posé avec la même acuité. Le VIH a obligé les équipes soignantes à se concerter. Le médecin somaticien et le psychiatre se sont réunis, écoutés et entendus. De la confrontation de leur expérience est née l'idée d'une collaboration. Celle-ci s'est mise en place progressivement [121].

En outre, en 1996, le groupe d'experts français a indiqué que la prise en charge des patients doit s'effectuer préférentiellement dans le service de médecine qui les suit habituellement, sans exclure pour autant l'éventualité d'un

transfert dans un établissement spécialisé, lors d'une décompensation psychiatrique majeure ou d'une situation de crise [204].

N'oublions pas la contribution des réseaux ville-hôpital. Certains membres exerçant dans des services hospitaliers, l'accueil d'un sujet atteint d'un CDS en est facilité, ce qui permet une réponse à la pénurie d'hébergements médicalisés pour ce type de pathologie [121].

Cependant, le recours à une hospitalisation dans une unité de suite est devenu moins fréquent depuis l'avènement des associations thérapeutiques puissantes. En effet, leur utilisation s'est accompagnée d'une baisse de l'incidence du CDS [154, 161, 662, 663] et d'une régression des déficits cognitifs et moteurs chez plus de la moitié des malades [206], spectaculaire dans certains cas [267, 462, 481]. Par ailleurs, à l'image de la zidovudine [512], les antirétroviraux ayant une bonne diffusion dans le LCR pourraient diminuer le risque de survenue d'un épisode maniaque dû au VIH.

4. MESURES MEDICO-LEGALES

La législation française prévoit des mesures médico-légales d'assistance et de protection des personnes souffrant de troubles mentaux.

Si les désordres psychiques présentés par le patient rendent impossible son consentement et le mettent en danger, une hospitalisation sous contrainte, à la demande d'un tiers (HDT), est réalisée conformément à la loi du 27 juin 1990. Cette procédure nécessite trois documents (article L.333 du Code de santé publique).

La demande doit comporter les nom, prénoms, profession, âge et domicile du tiers demandeur et du malade à hospitaliser. Elle précise la nature des relations ou le lien de parenté qui existe entre eux.

Les deux certificats médicaux qui accompagnent la demande doivent dater de moins de 15 jours et être circonstanciés. Le premier est rédigé obligatoirement par un médecin (psychiatre ou non) extérieur à l'établissement d'accueil, et n'étant pas allié jusqu'au quatrième degré inclusivement avec le malade, le tiers demandant le placement, le directeur de l'établissement psychiatrique, le praticien signant le deuxième certificat. Il doit mentionner la nécessité de soins, l'impossibilité d'y consentir et une conclusion motivée.

Les mêmes règles s'appliquent au second certificat. Cependant, il peut être signé par un médecin exerçant dans l'établissement.

A titre exceptionnel, en cas de péril imminent, la demande et un seul certificat peuvent suffire (article L.333-2 du Code de santé publique).

Ensuite, la loi exige la rédaction de certificats médicaux descriptifs, précisant que les conditions d'hospitalisation sous ce régime sont toujours réunies. La première échéance se situe 24 heures après l'admission, la seconde entre le douzième et le quinzième jour. Au-delà, la fréquence est mensuelle.

La fin de l'hospitalisation est prononcée après production d'un certificat retraçant l'évolution des troubles et indiquant que les conditions de l'HDT ne sont plus remplies. Le non-respect des délais légaux entraîne également la levée de l'HDT [777].

Par ailleurs, l'altération des facultés mentales peut conduire un sujet atteint de CDS à se léser financièrement. Il est du devoir du médecin de protéger son patient. En effet, l'article L.327 du Code de santé publique stipule que :

« Le médecin qui constate que la personne à laquelle il donne ses soins a besoin, pour l'une des causes prévues à l'article 490 du Code civil, d'être protégée dans les actes de la vie civile, peut en faire la déclaration au Procureur de la République du lieu de traitement. Cette déclaration a pour effet de placer le malade sous sauvegarde de justice si elle est accompagnée de l'avis conforme d'un psychiatre ».

« Lorsqu'une personne est soignée dans l'un des établissements mentionnés aux articles L.331 et L.332, le médecin est tenu, s'il constate que cette personne se trouve dans la situation prévue à l'alinéa précédent, d'en faire la déclaration au Procureur de la République du lieu de traitement. Cette déclaration a pour effet de placer le malade sous sauvegarde de justice ».

« Si le médecin hospitalier oublie de faire cette déclaration, alors que l'état du patient l'exige, sa responsabilité civile peut être engagée s'il s'en suivait un préjudice pour le malade ».

La sauvegarde de justice est une mesure temporaire. Le sujet conserve l'exercice de ses droits civils, civiques et politiques et ses intérêts sont protégés par la possibilité d'action en rescision ou en nullité.

La sauvegarde de justice constitue également une solution d'attente avant un jugement de tutelle (régime de protection durable et totale, indiqué quand la personne a besoin d'être représentée de façon continue dans les actes de la vie civile) ou de curatelle (mesure de protection plus légère que la précédente) [775].

XI - PREVENTION

La perte d'autonomie et de qualité de vie que provoque le CDS souligne l'importance de sa prévention. Nous ne reviendrons pas sur les mesures destinées à réduire le risque d'infection par le VIH. Elles ont déjà été évoquées dans la première partie.

Une fois l'infection contractée, si l'instauration d'un traitement antirétroviral a pour but de diminuer le nombre de copies d'ARN VIH plasmatique jusqu'à la valeur la plus basse possible [181], elle doit également s'accompagner d'effets dans le SNC.

En fait, l'origine du VIH dans ce compartiment est complexe. Un modèle comportant deux volets a été proposé. Au début de l'évolution, le virus est issu de cellules infectées qui l'ont libéré, après avoir franchi la BHE. Ensuite, à la phase avancée, l'infection du SNC est plus autonome et s'auto-entretient [219, 729]. Cette conception a des implications dans la prise en charge. Ainsi, il semble qu'au cours du stade précoce, la prescription d'antirétroviraux diffusant bien dans le LCR ne soit pas indispensable à l'efficacité virologique. Au-delà, elle est discutée [729]. Toutefois, les résultats d'Antinori *et al* sont en faveur de l'attitude la plus active. Dans leur étude longitudinale, la baisse de la charge virale dans le LCR est plus importante chez les patients qui reçoivent au moins trois molécules qui y pénètrent correctement [21]. Chez les sujets présentant des facteurs de risque de CDS, Brew suggère d'employer des agents ayant cette propriété. Cependant, leur nombre et leur nature ne sont pas définis [89, 90]. En l'absence d'anomalies motrices ou si elles sont légères, Arendt et von Giesen privilégient, eux, les associations de trois IN ou de deux IN et d'un IP, incluant la zidovudine ou la stavudine [25]. Manifestement, des recherches ayant pour objectif de déterminer les meilleures stratégies antirétrovirales en matière de prévention de la maladie sont nécessaires [738].

Dans l'idéal, des produits réduisant la réponse anti-inflammatoire dans le parenchyme cérébral devraient être adjoints à la chimiothérapie anti-VIH. Plusieurs médicaments sont actuellement en phase d'essai [331, 688].

Depuis l'introduction des combinaisons thérapeutiques puissantes, l'incidence du CDS a diminué dans les pays à revenu élevé [154, 161, 662, 663], ce qui laisse supposer un effet préventif. Néanmoins, nous manquons encore de recul pour l'estimer de façon formelle. Von Giesen *et al* apportent quelques précisions. Leur étude prospective, d'une durée supérieure à dix ans, porte sur 1482 personnes. Après comparaison des différents types de prise en charge antirétrovirale, ils concluent que les traitements intensifs entraînent le plus faible risque de développer une atteinte clinique ou subclinique du SNC, mais ces résultats sont inconstants. Un sous-groupe de patients est distingué. Celui-ci est caractérisé par un ralentissement psychomoteur plus marqué, non contrôlé par les thérapies disponibles [796].

Sacktor *et al*, à leur tour, rendent compte de la persistance de la détérioration cognitive en dépit de l'arrivée des nouvelles stratégies thérapeutiques. Ils ne constatent aucune différence dans la fréquence de survenue du CDS chez des individus à une phase avancée de l'infection [665].

Certaines analyses font état de conditions personnelles associées à une probabilité accrue d'apparition de l'affection. Celles-ci sont cliniques [89, 90, 129, 130, 211, 354, 487, 620, 643, 669, 730], biologiques [32, 130, 131, 289, 487, 620, 643] ou génétiques [152, 286, 618]. Toutefois, nous ne disposons d'aucun marqueur spécifique permettant de dépister les sujets prédisposés.

XII - UN CAS PARTICULIER : L'AFFECTION DE L'ENFANT

Jusqu'ici, il n'a été question que des adultes. Il ne faudrait pas croire pour autant que le VIH épargne le SNC des enfants et nous nous proposons de découvrir les grands traits de cette localisation.

Avant tout, remarquons que les modes de contamination sont différents. Dans les pays à revenu élevé, la transmission se produit essentiellement de la mère à l'enfant [515]. En outre, l'infection par le VIH présente deux profils distincts. La forme rapidement évolutive est caractérisée par une détérioration majeure du statut immunitaire. Elle est rencontrée dans 20 % des cas. Dans cette situation, peut se développer une atteinte neurologique précoce et sévère [62] appelée « encéphalopathie progressive associée au VIH-1 » par l'AAN [353]. Dans l'autre forme, l'immunité se dégrade moins vite. La complication neurologique apparaît alors plus tardivement et est de moindre gravité [62, 235, 745].

L'encéphalopathie précoce représente jusqu'à 18 % des manifestations inaugurales du sida [516]. Elle débute neuf fois sur dix avant 18 mois, le plus souvent entre 6 et 12 mois [62]. Les premiers signes neurologiques précèdent de peu la survenue d'une immunodépression profonde [745].

La triade symptomatique associe :

- un ralentissement de la croissance du périmètre crânien, secondaire à un défaut de développement du cerveau [62, 515, 516] ;
- une atteinte neurologique motrice progressive [515, 516] ;
- une atteinte psychomotrice marquée par une stagnation dans le développement ou même par une régression franche [515, 516]. Celle-ci peut être évaluée grâce à des tests psychométriques adaptés à l'âge [235, 516].

En pratique, au-delà de l'âge de deux ans, seules des techniques radiologiques (scanner, IRM) permettent d'apprécier correctement le volume cérébral [515, 516]. Concernant le développement moteur, les grandes étapes ne sont pas atteintes ou bien les acquisitions sont perdues [516]. Les troubles du maintien postural et de la marche sont dus à un syndrome pyramidal [62]. A l'extrême, l'enfant est très handicapé et doit être assisté dans les actes de la vie quotidienne. Dans les cas sévères, une dysarthrie et une dysphagie sont souvent

associées. Habituellement, les déficits moteurs sont symétriques et les paires crâniennes sont épargnées [516].

Ultérieurement, des périodes de stabilité alternent avec des épisodes d'aggravation [62, 745]. Dans la revue rétrospective de Cooper *et al*, la survie médiane après le diagnostic est de 14 mois [150], ce qui correspond à la valeur enregistrée en France [744].

Dans la forme plus tardive, les troubles sont moins évolutifs. Sont notés un retard du développement, des déficits moteurs ne s'aggravant pas ainsi qu'une microcéphalie [516]. Dans ce groupe, l'atteinte des fonctions cognitives est au premier plan. Sa fréquence oscille entre 44 % et 54 %. Elle concerne surtout la mémoire, le repérage dans le temps et dans l'espace et l'expression verbale [235].

En fait, le pourcentage de lymphocytes T CD4 circulants au cours de la première année de vie serait prédictif des facultés intellectuelles et de l'insertion scolaire [235].

Les examens complémentaires sont les mêmes que ceux qui sont pratiqués chez l'adulte [235]. Cependant, chez l'enfant, l'interprétation d'une charge virale ou d'un taux de lymphocytes T CD4, doit tenir compte des variations liées à l'âge [62].

Il ne faut pas oublier que le VIH n'est pas la seule étiologie à évoquer devant une encéphalopathie [516]. La prématurité [235, 516], l'exposition in utéro à des toxines ou à des agents infectieux [516], des causes génétiques ou des traumatismes [516] peuvent également être responsables d'une atteinte neurologique peu évolutive. De plus, des facteurs nutritionnels [235, 516], sociaux [235], environnementaux [235, 516] modulent le développement de l'enfant. La survenue d'un déficit neurologique focal, de crises d'épilepsie ou d'une modification du comportement sur un mode aigu ou insidieux doit faire rechercher une néoplasie (en particulier un lymphome cérébral primitif), une infection opportuniste du SNC ou un accident vasculaire cérébral [235, 516].

Les antirétroviraux sont la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique. La stratégie consiste à abaisser la charge virale plasmatique, afin de limiter la quantité de virus pénétrant dans le cerveau et d'éviter autant que possible l'apparition de lésions cérébrales invalidantes [745].

La zidovudine est la première molécule qui est arrivée sur le marché. Elle a prouvé son efficacité dans l'amélioration clinique et neurocognitive de jeunes patients ayant une encéphalopathie [97, 593]. Ensuite, la panoplie des médicaments s'est enrichie. Actuellement, presque tous les agents disponibles en France ont une AMM chez l'enfant [62, 180].

Les critères qui guident la décision d'instaurer un traitement sont cliniques, virologiques et immunologiques. Ils varient en fonction de l'âge. Comme chez l'adulte, une multithérapie comprenant au moins trois antirétroviraux est la règle. La situation particulière qu'est celle de l'enfant atteint d'encéphalopathie n'est pas abordée dans les recommandations établies par le groupe d'experts français [180].

Une publication fait état de l'efficacité d'une trithérapie contenant du ritonavir chez un jeune garçon de huit ans avec une encéphalopathie d'apparition tardive. Dans les six mois qui suivent l'instauration de cette association, une amélioration est notée à la fois pour les performances cognitives, les paramètres biologiques (diminution du nombre de copies d'ARN VIH et augmentation du taux de lymphocytes T CD4) et les observations radiologiques (disparition des anomalies précédemment constatées sur les clichés d'IRM) [753]. D'autre part, des enfants présentant en majorité une encéphalopathie progressive ne réunissent plus les caractéristiques cliniques pour porter ce diagnostic, après avoir reçu pendant 48 semaines, trois IN (abacavir + lamivudine + zidovudine) ou deux IN (lamivudine + zidovudine) [490]. Certes, ces résultats sont encourageants, mais le maintien de ceux-ci à long terme est une question encore en suspens.

Quoiqu'il en soit, les soins ne se bornent pas à l'administration de chimiothérapies et font appel à un grand nombre d'intervenants (psychomotricien, psychothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute,...).

Pour conclure, récapitulons sous forme de tableau comparatif les particularités de l'encéphalopathie progressive de l'enfant et du CDS.

Tableau 2.XII.1: Caractéristiques de l'encéphalopathie progressive et du complexe démentiel du sida.

	Encéphalopathie progressive	Complexe démentiel du sida	Références bibliographiques
Transmission du VIH	verticale	horizontale	515
SNC au moment de l'infection	immature	mature	235
Fréquence en tant que manifestation inaugurale du sida	jusqu'à 18%	4,5 à 8,1%	129, 130, 516
Survenue des premiers signes d'atteinte cérébrale après l'infection	rapide	latence plus longue	515
Pôle moteur	atteinte motrice progressive avec perte des acquisitions	détérioration motrice	235, 515, 516
Pôle cognitif	stagnation ou régression dans le développement psychomoteur	baisse des performances cognitives	235, 515, 516
Complications psychiatriques	troubles neurocomportementaux	décompensations psychotiques, troubles du comportement	235, 515, 537
Cerveau	altération de la croissance cérébrale, microcéphalie	atrophie cérébrale	62, 235, 515, 516
Epilepsie	rare	assez fréquente (10%)	235, 515, 602
LCR	non spécifique	non spécifique	235, 515
Neuroradiologie/Neuropathologie	calcifications intracrâniennes fréquentes au niveau des noyaux gris centraux	absence de calcifications intracrâniennes	62, 235, 745
Survie médiane	14 mois	1,4 à 11 mois et même 48,2 mois dans certaines conditions (CDS comme pathologie inaugurale du sida et utilisation de multithérapies)	89, 129, 150, 202, 744

TROISIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

« Mauvais sang. Le mien. Infesté d'un hôte hostile. Chaque battement de cœur, ceux-là même qui me font vivre le propulse dans tout mon corps, sans répit. Ou plutôt avec un arrêt de prédilection : mon cerveau, où VIH a confortablement élu domicile. J'ai une encéphalopathie, une inexorable atrophie corticale et subcorticale. Pour être simple : je me fais bouffer le gris du cerveau. »

De Duve P.
Cargo vie.
Paris : JC Lattès,
1993 : 193.

La revue de la littérature montre que les enquêtes françaises récemment publiées consacrées au CDS sont rares. Cette constatation nous a incité à entreprendre un tel travail.

Dans l'exposé qui suit, nous présentons l'étude rétrospective qui a été réalisée. Celle-ci est ensuite illustrée par cinq observations cliniques qui retracent l'évolution de l'infection par le VIH et, en particulier, de cette pathologie.

I - ETUDE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA

A. BUTS. PATIENTS ET METHODES

1. BUTS DE L'ETUDE

Les objectifs étaient de décrire les caractéristiques des personnes ayant souffert d'un CDS dont la prise en charge avait été effectuée dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Nancy et de préciser l'impact des trithérapies sur celles-ci.

Outre les aspects classiques, nous nous sommes donc intéressé aux traitements antirétroviraux reçus avant le diagnostic et à ceux qui avaient été administrés ultérieurement. Nous avons recherché les différences qui pouvaient être relevées entre des groupes de malades distingués en fonction de la stratégie thérapeutique employée.

2. PATIENTS ET METHODES

Parmi les personnes qui après avoir donné leur consentement avaient été incluses dans la base de données nancéienne du DMI2, nous avons pris en compte la liste de celles qui avaient été codées comme atteintes d'un CDS au cours de la période du 1^{er} janvier 1988 au 31 décembre 2002. Nous l'avons complétée en ajoutant les sujets dont la déclaration de sida avait été établie avec cette pathologie au cours de ce même intervalle de temps, sans qu'aucun dossier n'ait été ouvert dans le DMI2.

Ensuite, nous avons sélectionné les malades qui répondaient aux critères définis par les CDC en 1987 [116]. Seuls ceux pour qui nous disposions d'informations concernant la nature des traitements antirétroviraux reçus dans les six mois précédant le diagnostic et lors de la prise en charge ultérieure ont été intégrés dans l'étude.

Trois personnes ont dû être exclues parce que ces renseignements étaient manquants (Tableau 3.I.1).

Tableau 3.I.1 : Patients exclus pour défaut d'informations concernant la thérapeutique antirétrovirale.

Sexe	Mode de contamination par le VIH	Stade de l'infection par le VIH au moment du diagnostic de CDS	Date de diagnostic du CDS
Homme	Injection de produits antihémophiliques	B3	avril 1994
Homme	Rapports homo/bisexuels	B (nombre de lymphocytes T CD4 manquant)	septembre 1992
Homme	Rapports homo/bisexuels	B3	avril 1995

Par ailleurs, quand seule l'année de la découverte de la séropositivité VIH était connue, nous avons fixé le mois à juin.

Concernant la date de diagnostic du CDS, le mois retenu était celui où tous les résultats des examens complémentaires permettant d'écarter les autres hypothèses étaient parvenus.

En France, la diffusion des IP a pris son essor à partir du second trimestre 1996, après l'octroi d'ATU. Aussi, afin de comparer les stratégies thérapeutiques, nous avons scindé la période de l'étude en deux : une période 1 du 1^{er} janvier 1988 au 30 juin 1996 (8,5 années), une période 2 du 1^{er} juillet 1996 au 31 décembre 2002 (6,5 années).

L'analyse statistique ainsi que les courbes de survie ont été réalisées par Monsieur le Professeur Briançon (service d'épidémiologie et d'évaluation cliniques, CHU de Nancy).

B. RESULTATS

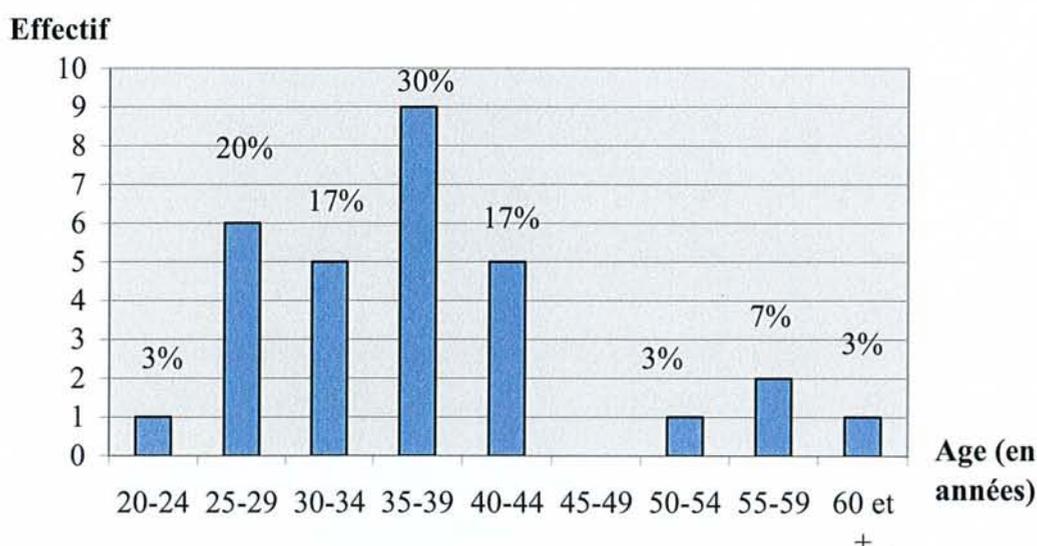
1. CONDITIONS DE SURVENUE DU COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA

a. Caractéristiques démographiques

La population étudiée était composée de 26 hommes (86,7 % des cas) et de 4 femmes (13,3% des cas), si bien que le sex-ratio était de 6,5. Parmi les individus ayant déclaré le sida au cours de la période 1988-2002 et suivis au CISIH, les proportions étaient de 86,3 et de 13,7 %. Dans le groupe de 13 personnes pour qui le CDS était la pathologie indicatrice du sida, les hommes représentaient neuf cas (69,2 %) et les femmes quatre (30,8 %), ce qui donnait un sex-ratio de 2,25.

L'âge moyen au moment du diagnostic de CDS était de 38,4 ans et nous constatons un grand écart entre les valeurs extrêmes qui étaient de 23,4 et de 76,9 ans. La moitié des patients avait moins de 35,5 ans. Chez ceux pour qui le CDS marquait l'entrée dans le sida, la moyenne d'âge était de 40,3 ans, tandis qu'elle n'était que de 37,9 ans, toutes affections définissant le sida confondues.

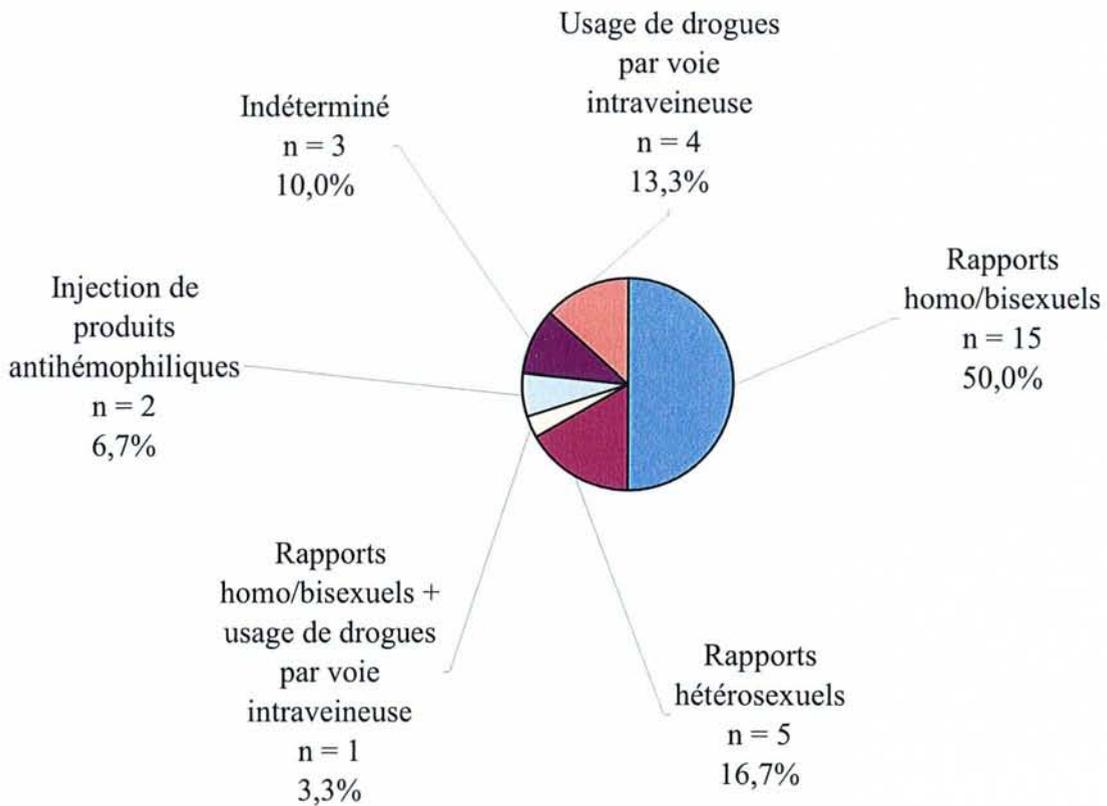
Figure 3.I.1 : Age au moment du diagnostic de CDS.



b. Mode de contamination par le VIH

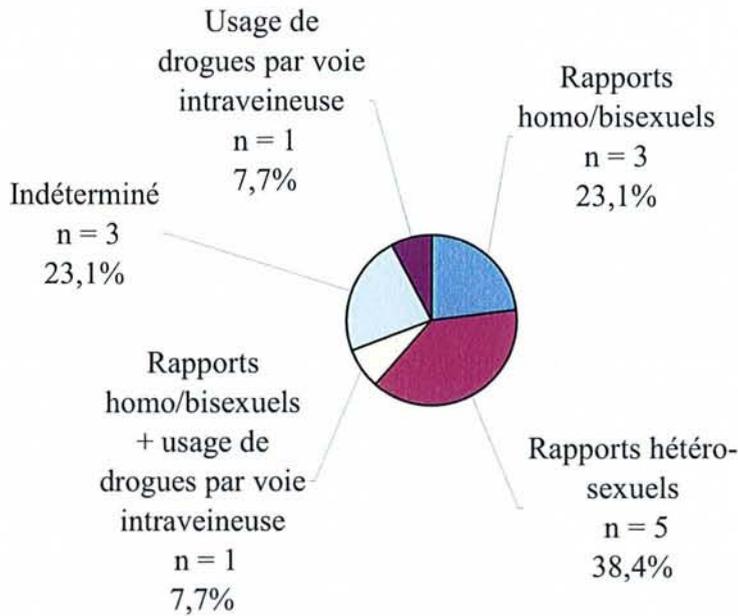
Les homo/bisexuels représentaient la moitié de notre série. Venaient ensuite les hétérosexuels (16,7 %), puis les usagers de drogues par voie intraveineuse (13,3 %). Pour la cohorte de sidéens du CISIH, les données correspondantes étaient respectivement de 48, 24, et 16 %.

Figure 3.I.2 : Mode de contamination par le VIH pour l'ensemble des patients.



Si nous distinguons les 13 patients pour qui le CDS était la pathologie inaugurale du sida, nous obtenons une répartition différente (Figure 3.I.3).

Figure 3.I.3 : Mode de contamination par le VIH dans le groupe de patients pour qui le CDS était la pathologie inaugurale.



c. Durée de la séropositivité VIH au moment du diagnostic de complexe démentiel du sida

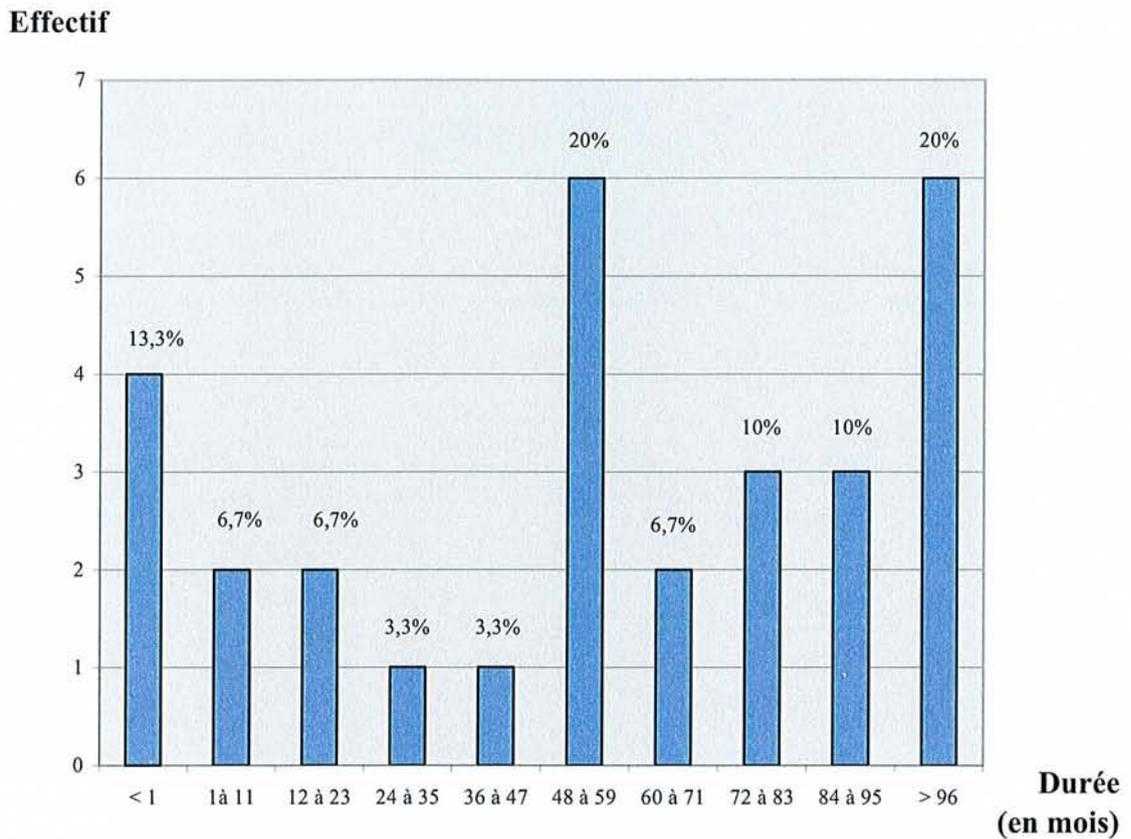
Pour les cinq cas, où le mois de la première sérologie positive pour le VIH n'était pas précisé, nous l'avons fixé à juin pour effectuer les calculs.

Le délai séparant la découverte de la séropositivité pour le VIH et le diagnostic de CDS était en moyenne de 61,3 mois. La valeur médiane était de 57 mois.

L'intervalle de temps maximal était de 163 mois, soit 13,6 ans. Il appartient à la seule personne qui était sous trithérapie depuis plus de six mois.

Pour quatre patients, la symptomatologie clinique a motivé la réalisation d'une sérologie VIH qui s'est révélée positive et qui était jusqu'alors méconnue.

Figure 3.I.4 : Durée de la séropositivité VIH au moment du diagnostic de CDS.

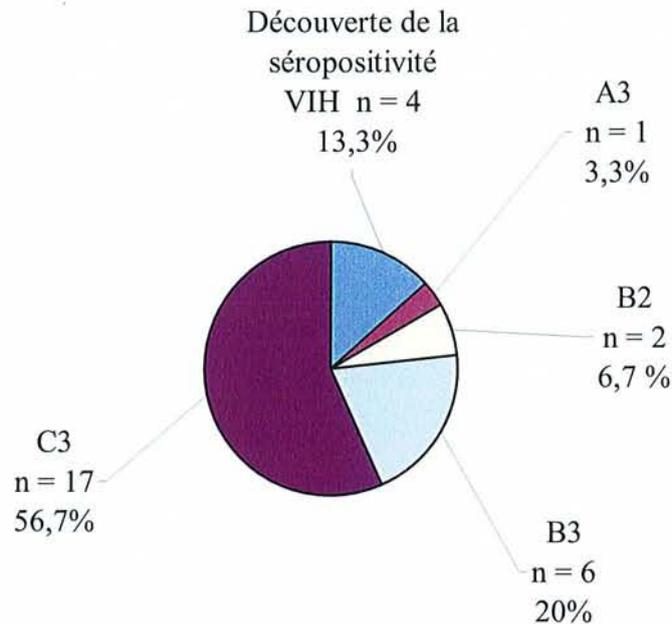


d. Stade de l'infection lors du diagnostic de complexe démentiel du sida

Selon la classification des CDC de 1993, avant le diagnostic de CDS, une patiente était asymptomatique, mais elle n'avait aucun suivi, ce qui n'exclut pas la possibilité d'antécédents de manifestations mineures ou, moins probablement, majeures.

Plus d'un quart de l'effectif étudié était au stade B et plus de la moitié était déjà sidéen.

Figure 3.I.5 : Stade de l'infection lors du diagnostic de CDS.



Huit personnes avaient une forme mineure de la maladie. Elles avaient eu un ou plusieurs épisodes de candidose oropharyngée (6 cas), de leucoplasie chevelue de la langue (4 cas), de dermite séborrhéique (3 cas), de zona (3 cas), d'infection bactérienne (1 cas).

Dix-sept patients étaient déjà au stade de sida depuis 16,4 mois en moyenne (médiane = 13 mois ; valeurs comprises entre moins d'un mois et 50 mois). Parmi eux, la pathologie indicatrice du sida la plus fréquente était la pneumocystose pulmonaire (6 cas), suivie par la candidose oesophagienne (4 cas), la toxoplasmose cérébrale et/ou extracérébrale (3 cas) et la maladie de Kaposi (2 cas). Le lymphome malin non hodgkinien (LMNH), la colite à CMV, la cryptosporidiose intestinale n'avaient été enregistrés qu'une seule fois chacun. Un homme avait, de façon contemporaine, deux infections opportunistes au moment de l'entrée dans le sida (une toxoplasmose cérébrale et pulmonaire, ainsi qu'une cryptosporidiose intestinale).

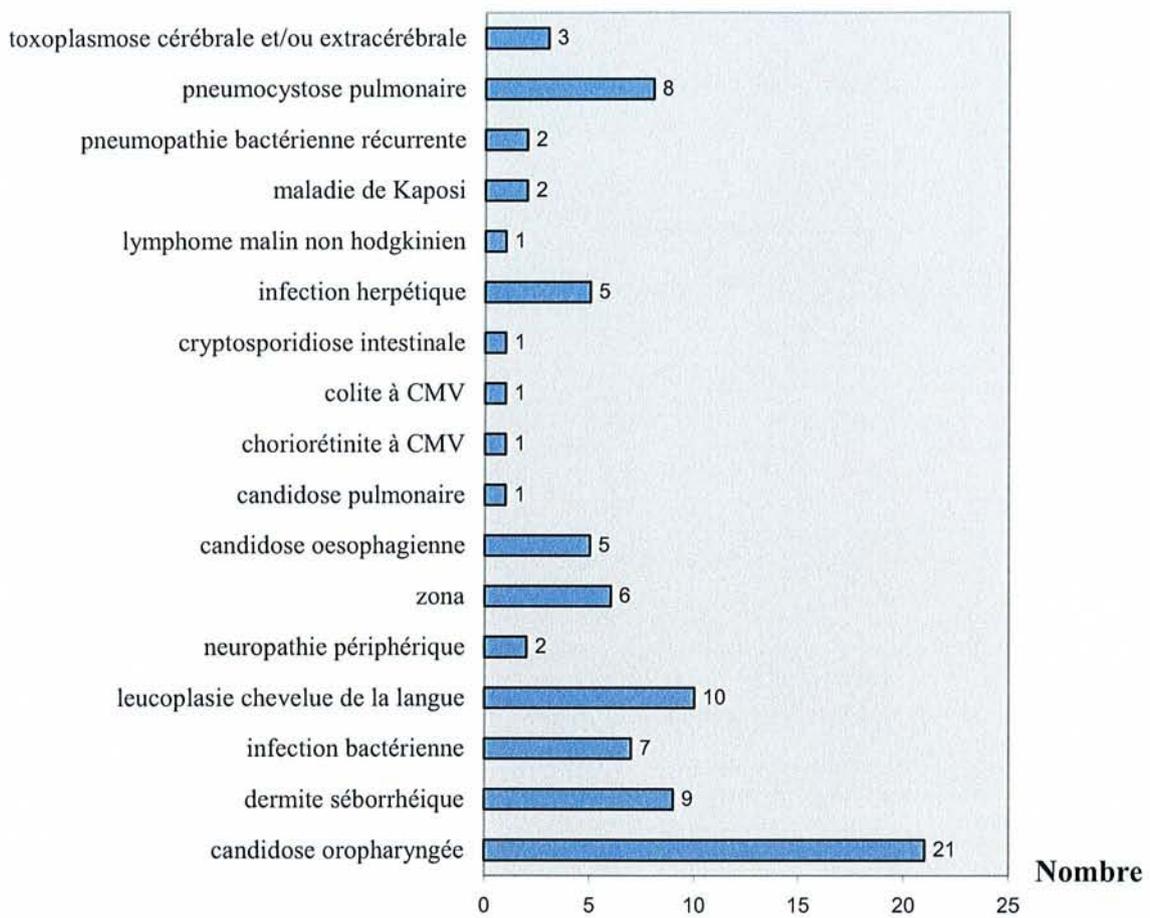
Les délais entre la découverte de la séropositivité VIH et le diagnostic de CDS dans les groupes des catégories B et C de la classification des CDC étaient très proches : les médianes étaient respectivement de 61 et de 65,1 mois. Les

valeurs maximales correspondantes étaient de 13,6 ans et de 11,8 ans. Pour le seul sujet de la catégorie A, cette durée était de 87 mois.

e. Antécédents liés au VIH

Nous présentons les pathologies survenues depuis la découverte de la séropositivité sur la figure 3.I.6. Pour chacune d'elles, seul le premier épisode est compté.

Figure 3.I.6 : Antécédents liés au VIH.



Dans les affections de la catégorie B, la candidose oropharyngée occupait la première place : elle avait été notée chez plus de deux patients sur trois. Venait ensuite la leucoplasie chevelue de la langue (1/3).

Les pathologies indicatrices du sida rapportées le plus souvent étaient la pneumocystose pulmonaire (26,7 % des cas), la candidose oesophagienne (16,7 %), les infections herpétiques (16,7 %), la toxoplasmose cérébrale et/ou extracérébrale (10 %). Les infections à CMV, la maladie de Kaposi et la

pneumopathie bactérienne récurrente avaient la même fréquence (6,7 %). Parmi les atteintes herpétiques, l'une d'elles était une pneumopathie, les autres étaient des manifestations cutanéomuqueuses.

Par ailleurs, signalons qu'un même malade avait eu au total quatre épisodes de colite à CMV. Pour la pneumocystose pulmonaire, une récurrence avait été enregistrée chez un sujet. Concernant la maladie de Kaposi, chacune des deux personnes avait présenté une nouvelle efflorescence.

f. Autres antécédents

1) Antécédents psychiatriques

La moitié des patients avaient déclaré au moins un antécédent psychiatrique.

La dépression (sans plus de précision) était notée sept fois (23,3 % des cas). Une tentative de suicide était également mentionnée. Six usagers de drogues (20 %), dont cinq consommateurs par injection intraveineuse, étaient recensés. Pour le dernier, aucun renseignement complémentaire n'était fourni. Quant à l'éthylisme chronique, il était retrouvé trois fois, toujours associé à la toxicomanie. Enfin, deux individus présentaient un trouble de la personnalité. L'un était de type antisocial, la nature de l'autre n'était pas indiquée.

2) Sérologies

Les données relatives aux sérologies des hépatites B et C et de la syphilis figurent dans le tableau 3.I.2.

Tableau 3.I.2 : Statut sérologique vis-à-vis des hépatites B, C et de la syphilis.

Sérologie	Positive	Négative	Inconnue
Hépatite B	15 (50 %)	13 (43,4 %)	1 (3,3 %)
Hépatite C	6 (20 %)	18 (60 %)	6 (20 %)
Syphilis	1 (3,3 %)	28 (93,4 %)	1 (3,3 %)

La moitié des sujets avait une sérologie positive pour le virus de l'hépatite B. Une personne était vaccinée. La plupart de celles qui étaient co-infectées avaient été contaminées par rapports homo/bisexuels (9/15).

Tous les patients qui avaient une sérologie positive pour le virus de l'hépatite C étaient soit hémophiles (2 cas), soit UDVI (4 cas).

Concernant la syphilis, un seul résultat sur 29 était positif, alors que cette IST avait été citée à six reprises dans les antécédents, à chaque fois par des hommes.

g. Indice de Karnofsky

L'indice de Karnofsky (IK) est utilisé dans le service de maladies infectieuses pour apprécier le degré d'autonomie. Il a été évalué chez 21 sujets au moment du diagnostic de CDS.

Treize d'entre eux (61,9 %) avaient un IK inférieur ou égal à 40 %. Cette valeur correspond à la nécessité d'une aide et de soins particuliers pour un individu handicapé et dépendant.

Les autres avaient un IK de 50 % (3 fois) ou de 60 % (5 fois), ce qui signifie qu'elles avaient besoin d'une aide et étaient semi-autonomes.

h. Marqueurs immunologique et virologiques

1) Lymphocytes T CD4

Le statut immunitaire d'un des malades ne figurait pas dans le dossier.

Avec les données des 29 autres, nous obtenons un nombre moyen de lymphocytes T CD4 de $55,7 / \text{mm}^3$ (valeurs extrêmes : 0-323). Une personne sur deux en avait moins de $19 / \text{mm}^3$.

Le pourcentage de lymphocytes T CD4 oscillait, lui, entre moins de 1 % et 29 %. Plus de la moitié de l'effectif (n = 18) avait un taux inférieur à 5 %.

Figure 3.I.7 : Nombre de lymphocytes T CD4/ mm³ au moment du diagnostic de CDS.

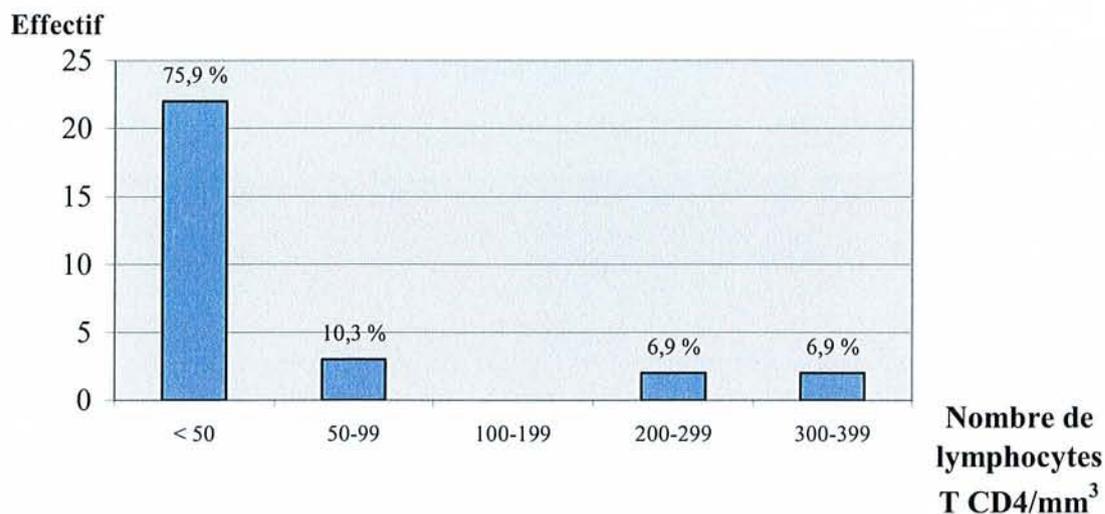
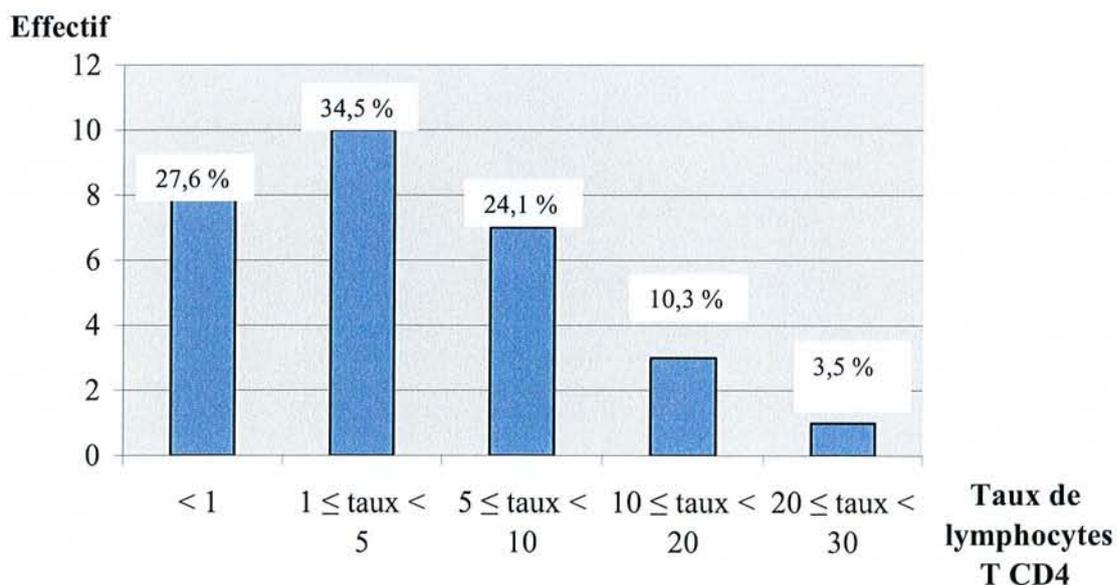


Figure 3.I.8 : Taux de lymphocytes T CD4 au moment du diagnostic de CDS.



Nous avons réparti les sujets en fonction du type de traitement antirétroviral reçu au cours des six mois précédant le diagnostic de la maladie.

Nous avons obtenu quatre groupes et nous présentons les résultats sous forme de tableau (Tableau 3.I.3).

Tableau 3.I.3 : Nombre de lymphocytes T CD4 en fonction du type de traitement antirétroviral.

Type de traitement antirétroviral reçu au cours des 6 mois précédant le diagnostic	Effectif	Nombre de lymphocytes T CD4/mm ³	
		moyenne	médiane
Pas de traitement ou monothérapie interrompue	17	62,5	5
Monothérapie exclusivement	6	54,8	19
Bithérapie (durée ≥ 1 mois)	4	31,8	18
Trithérapie (durée ≥ 1 mois)	2	48,5	48,5

Le nombre médian de lymphocytes T CD4 était plus élevé chez les individus qui avaient bénéficié d'une trithérapie pendant au moins un mois avant le diagnostic, sans que cette différence ne soit significative.

2) Antigénémie p24

La concentration d'antigène p24 dans le sang, mesurée chez 14 patients, allait de 0 à 3 265 pg/ml. L'antigénémie était nulle chez quatre personnes et supérieure à 100 pg/ml chez trois autres.

Dans 7 des 10 cas où elle était détectée, aucun traitement n'avait été administré dans les six mois précédant le diagnostic ou bien la monothérapie avait été interrompue.

3) Charge virale plasmatique

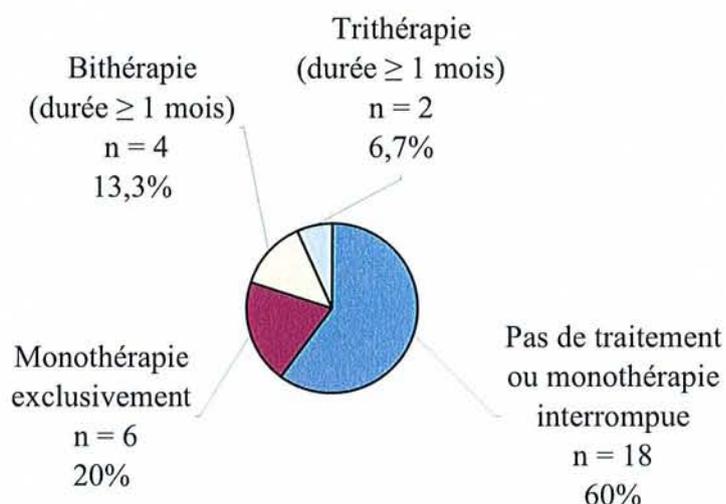
La quantification de l'ARN VIH plasmatique n'avait été effectuée que chez huit sujets. Six d'entre eux avaient un nombre de copies supérieur à 30 000/ml.

Les valeurs s'étendaient de 475 copies/ml ($2,7 \log_{10}$) à 1 500 000 copies/ml ($6,2 \log_{10}$). La moyenne était de 363 074 copies/ml ($5,6 \log_{10}$) et la médiane de 81 515 copies/ml ($4,9 \log_{10}$).

i. Traitements antirétroviraux reçus avant le diagnostic de complexe démentiel du sida

La figure 3.I.9 renseigne sur la répartition des différents types de traitements antirétroviraux reçus au cours des 6 mois précédant le diagnostic de la maladie.

Figure 3.I.9 : Type de traitement antirétroviral reçu avant le diagnostic de CDS.



La majorité des individus (60 %) n'avait pas pris ou, seulement de façon irrégulière, de traitement antirétroviral au cours des six mois précédant le diagnostic. Près d'un quart d'entre eux avait suivi un schéma thérapeutique reposant exclusivement sur des IN. Enfin, une très faible proportion avait une prescription d'IP depuis au moins un mois. Dans deux cas, elle avait été effectuée de façon plus récente.

Concernant les CDS postérieurs au 30 juin 1996, deux étaient apparus alors que la séropositivité VIH était méconnue et deux autres après une interruption de prise en charge de plusieurs années. Enfin, un patient ayant développé l'affection en septembre 1996 était sous bithérapie à cette époque.

2. LE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA

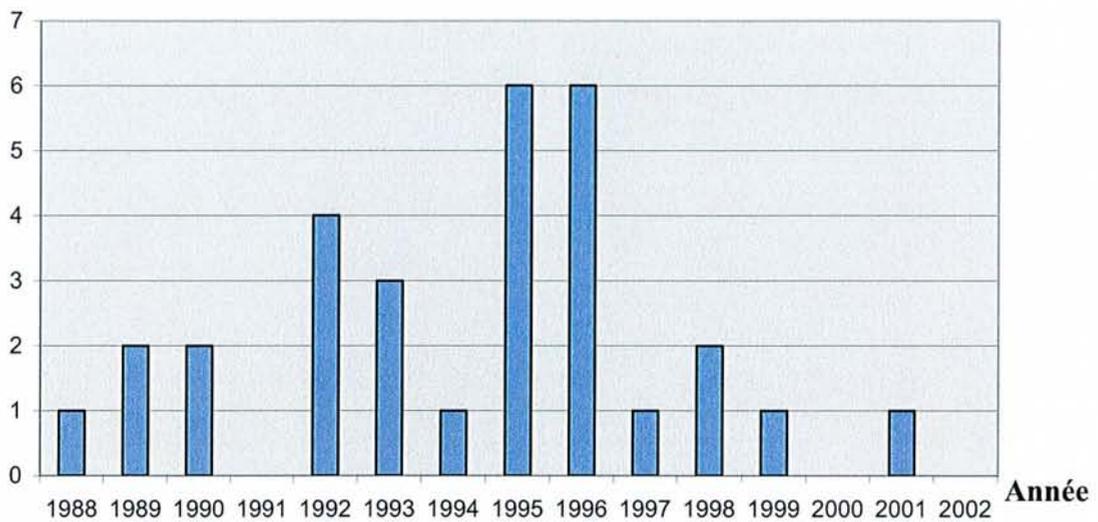
Maintenant, nous allons nous intéresser aux différents aspects propres au CDS.

a. Incidence. Fréquence

Nous présentons l'incidence du CDS quel que soit le moment de sa survenue et celle du CDS en tant que pathologie indicatrice du sida, respectivement sur la figure 3.I.10 et dans le tableau 3.I.4.

Figure 3.I.10 : Incidence du CDS.

Effectif



Incidence du CDS pour l'année 1996 :
1^{er} semestre : 2 cas ; 2^{ème} semestre : 4 cas.

Tableau 3.I.4 : Incidence du CDS en tant que mode d'entrée dans le sida et incidence du sida.

Année	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02
Incidence du CDS inaugural		1			2	1		3	2*		2	1		1	
Incidence du sida	45	50	52	40	65	54	64	68	39	11	11	16	12	9	9

* : les deux cas ont été déclarés durant le deuxième semestre.

Incidence du sida pour l'année 1996 :

1^{er} semestre : 26 cas ; 2^{ème} semestre : 13 cas.

Reprenons les deux périodes de l'étude préalablement définies.

Au cours de la période 1, 21 cas de CDS avaient été diagnostiqués, soit en moyenne 2,5 cas/an. Pendant la période 2, 9 cas avaient été identifiés, ce qui correspondait à 1,4 cas/ an en moyenne.

Si nous considérons les CDS inauguraux du sida, durant la période 1, nous en avons enregistré 7, alors que de façon contemporaine 464 cas de sida avaient été déclarés au CISIH, si bien que le CDS représentait alors 1,5 % des pathologies indicatrices du sida. Pendant la période 2, nous avons relevé 6 cas de CDS pour 81 cas de sida notifiés, ce qui correspondait à 7,4 %.

Nous observons donc une diminution du nombre absolu de CDS après le 30 juin 1996, mais celle-ci est non significative ($p = 0,142$). Toutefois, le nombre de cas observés depuis lors (9) est inférieur au nombre estimé par calcul (13). Dans le même temps, la proportion de CDS au moment de l'entrée dans le sida a augmenté ($p = 0,001$). Ces tendances sont inchangées si nous intégrons les trois patients écartés de la recherche, parce que des données concernant la thérapeutique antirétrovirale reçue faisaient défaut.

b. Présentation clinique

Nous avons répertorié les signes cliniques qui étaient consignés dans les observations et les courriers au moment du diagnostic. Ceux-ci étaient très variés. Devant cette symptomatologie très protéiforme, pour plus de clarté, nous ne citons que ceux qui étaient signalés au moins cinq fois.

Les manifestations motrices dominantes étaient une baisse de la force musculaire (13/30), des troubles de l'équilibre (11/30), des difficultés à la marche (9/30). Ensuite, un syndrome cérébelleux était noté 6 fois.

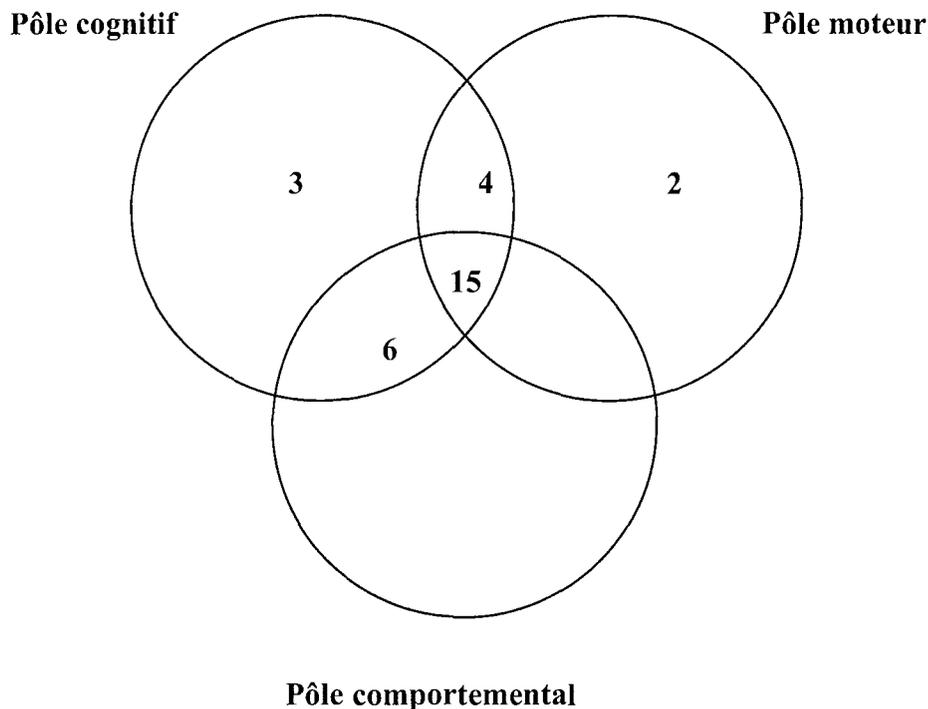
En outre, une incontinence urinaire ou mixte était présente 7 fois, tandis que l'atteinte d'une paire crânienne, une dysarthrie, l'étaient 6 fois chacune. La survenue d'au moins une crise d'épilepsie en l'absence d'antécédent de comitialité était retrouvée, elle, 5 fois.

Sur le plan cognitif, la désorientation temporelle et/ou spatiale, la confusion et le déficit mnésique étaient au premier plan (respectivement présents dans 18, 16, et 16 cas sur 30). Le ralentissement idéomoteur ou idéatoire figurait, lui, 9 fois et les troubles du raisonnement 5 fois.

Par ailleurs, les troubles du comportement sans précision arrivaient en tête (n = 9) devant le délire et/ou les hallucinations (n = 8), l'agitation (n = 8), les propos incohérents (n = 5) et l'agressivité (n = 5).

Afin de rendre compte de la diversité des présentations cliniques, nous avons choisi de classer les signes par pôle (Figure 3.I.11). L'effectif correspondant est mentionné à l'intérieur de chaque aire.

Figure 3.I.11 : Répartition des signes cliniques par pôle.

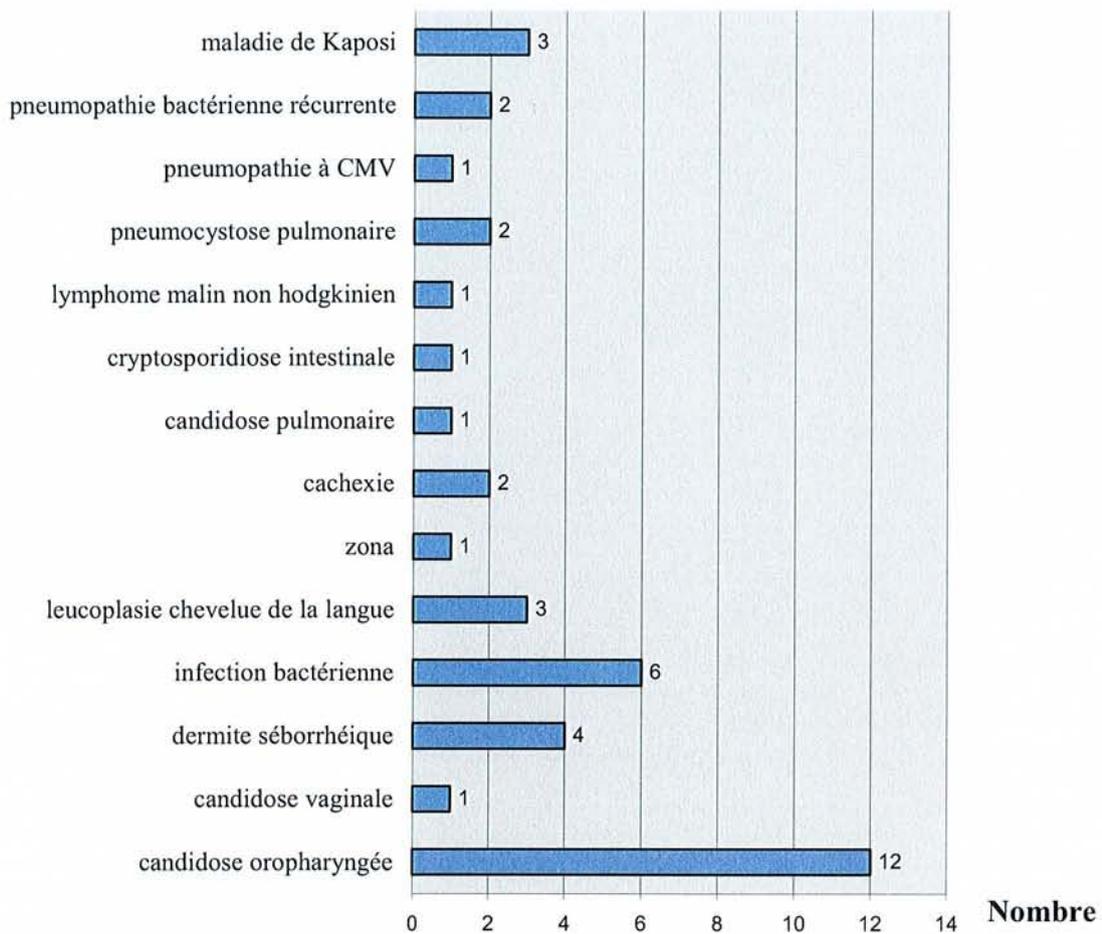


Globalement, nous constatons que presque deux tiers des cas (19/30) réunissaient des symptômes moteurs et une atteinte cognitive.

c. Pathologies contemporaines

Les pathologies survenues de façon concomitante sont indiquées sur la figure 3.I.12.

Figure 3.I.12 : Pathologies contemporaines.



Nous remarquons que la candidose oropharyngée était, une fois encore, la plus fréquente : près de la moitié de l'effectif en avait une au moment du diagnostic de CDS. Les infections bactériennes (essentiellement des pneumopathies) venaient en deuxième position.

Parmi les affections de la catégorie C, la maladie de Kaposi était signalée trois fois, mais elle était déjà connue chez deux sujets et elle était en poussée chez l'un d'eux.

Dans sept cas seulement (23,3 %), aucune pathologie répertoriée par les CDC n'était relevée en plus du CDS.

d. Examens complémentaires

1) Evaluation neuropsychologique

Neuf patients (30 % des cas) avaient bénéficié d'une évaluation neuropsychologique, s'appuyant sur le test de Folstein et/ou sur la batterie d'évaluation cognitive 96 (BEC 96), pratiquée par l'orthophoniste. Un seul malade avait eu les deux.

Pour les quatre MMSE, le score allait de 9 à 30.

Pour quatre des six BEC 96, il était compris entre 60 et 85. La valeur de 60 correspondait à un déficit cognitif sévère, alors que celle de 85 n'était pas associée à une détérioration intellectuelle significative, même si les capacités mnésiques n'étaient plus optimales. A deux reprises, le résultat chiffré n'avait pas été transcrit dans le dossier. Dans le premier cas, le compte-rendu mentionnait notamment une diminution des performances mnésiques, des troubles de l'attention, du jugement, du raisonnement et des difficultés d'abstraction. Dans le second, la seule anomalie était un score limite en mémoire visuelle et la conclusion établissait une absence d'altération cognitive. D'ailleurs, la personne avait obtenu 30 points au MMSE.

2) Examens portant sur le liquide céphalorachidien

Bien que l'ensemble des sujets ait eu une ponction lombaire, nous ne disposons que de 29 séries de résultats.

Tableau 3.I.5 : Résultats de l'analyse cytochimique du LCR au moment du diagnostic.

	Cellulorachie	Protéïnorachie	Glycorachie
Normale	20 (69 %)	16 (55,2%)	22 (75,9 %)
Augmentée	9 (31 %)	13 (44,8 %)	3 (10,3 %)

Dans 11 cas sur 29 (37,9 %), l'analyse cytochimique était parfaitement normale.

L'élévation de la protéinorachie était plus fréquente que celle de la cellulorachie. L'hypercellulorachie maximale relevée était de 71 cellules/mm³.

La concentration d'IFN- α , mesurée chez 16 patients, était supérieure ou égale à 3 UI/ml chez cinq d'entre eux.

Celle d'antigène p24 avait, elle, été dosée 8 fois (valeurs extrêmes : 0-67 pg/ml). Elle était nulle dans quatre cas, dont trois correspondaient à des individus recevant un ou deux IN. A l'inverse, dans trois des quatre dossiers où elle était positive, aucun traitement antirétroviral ne figurait. L'antigène HIV-1 global avait été recherché chez un autre malade et n'avait pas été retrouvé.

Quant à la quantification de l'ARN VIH dans le LCR, elle n'avait été effectuée que chez 4 personnes au moment du diagnostic de CDS. Les deux meilleurs résultats étaient associés à des prises en charge par bithérapie, relayée par trithérapie depuis moins d'un mois. Une charge virale de 20 620 copies/ml (charge virale plasmatique correspondante = 1 350 copies/ml) était présente chez un homme sous stavudine + didanosine + indinavir depuis presque un an. Au total, les valeurs étaient comprises entre moins de 200 copies/ml (moins de 2,3 log₁₀) et 356 000 copies/ml (5,5 log₁₀), ce maximum étant détenu par une femme sans aucun suivi.

3) Electroencéphalogramme

Un EEG avait été pratiqué chez 19 sujets (63,3 %).

Dans trois cas (15,8 %), le tracé était considéré comme normal. Les anomalies enregistrées le plus souvent étaient un ralentissement du rythme (52,6 %), un tracé irrégulier (36,8 %) ou encore désorganisé (26,3 %).

4) Imagerie cérébrale

Nous présentons les conclusions des examens sous forme de tableau.

Tableau 3.I.6 : Résultats des examens d'imagerie cérébrale au moment du diagnostic.

	Scanner cérébral	IRM céphalique
Nombre d'examens réalisés	22 (73,3 %)	18 (60 %)
Résultat normal	5 (22,7 %)	2 (11,1 %)
Atrophie	7 (31,8 %)	9 (50 %)
Anomalies au sein de la substance blanche	7 (31,8 %)	11 (61,1 %)

Dix patients, soit un sur trois, avaient bénéficié des deux investigations.

Précisons que la rubrique « atrophie » recouvre ici l'atrophie quel que soit son siège.

Par rapport à la tomodensitométrie, l'IRM avait détecté plus fréquemment une atrophie et surtout des lésions de la substance blanche.

Au total, une atrophie avait été décelée chez 13 des 30 malades et des anomalies de la substance blanche mises en évidence plus d'une fois sur deux (16/30).

5) Biopsie cérébrale stéréotaxique

Une seule intervention de ce type avait été pratiquée. Elle était motivée par la présence d'une masse provoquant un engagement trans-tentoriel. L'examen histologique avait révélé l'existence d'une encéphalite à CGM et n'avait pas montré de lymphome, ni d'infection opportuniste.

Notons qu'une demande avait été formulée pour un autre sujet mais qu'elle avait été refusée par les neurochirurgiens.

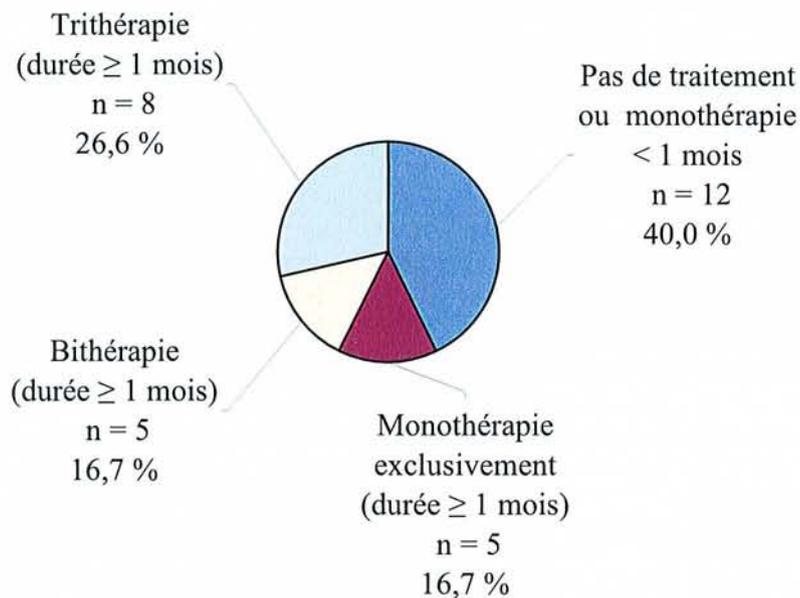
e. Prise en charge

1) Traitements

❖ Antirétroviraux

Nous avons réparti les 30 personnes de l'étude en fonction de la stratégie thérapeutique antirétrovirale mise en œuvre après le diagnostic. Ainsi, quatre groupes ont été distingués (Figure 3.I.13).

Figure 3.I.13 : Type de traitement antirétroviral reçu après le diagnostic de CDS.



Une forte proportion de sujets (40%) n'avait pas pris, ou bien alors pendant une période très courte, de traitement antirétroviral. Un tiers de l'effectif avait été mis sous IN pendant plus d'un mois, tandis qu'un peu plus d'un quart avait bénéficié d'une trithérapie durant plus d'un mois. Chez sept des individus qui étaient dans cette situation, le diagnostic avait été posé après le 30 juin 1996, alors qu'il était antérieur pour un autre. Notons que, dans un cas, une quadrithérapie avait été administrée temporairement.

❖ Psychotropes

Nous avons analysé les ordonnances établies au cours de la première phase de la prise en charge, qui correspondait en règle générale à une hospitalisation.

Douze des trente malades (40 %) avaient reçu au moins un neuroleptique pendant plus de trois jours. Les antipsychotiques atypiques n'avaient jamais été employés.

Un recours à un anxiolytique était noté 8 fois. A trois reprises, les deux catégories de médicaments étaient associées.

L'utilisation d'antidépresseurs était plus rare : elle n'était retrouvée que dans trois cas. Pour deux d'entre eux, il s'agissait de la poursuite d'un traitement entrepris avant l'apparition du CDS.

Si nous tenons compte des 8 prescriptions d'hypnotique, un psychotrope avait été administré chez 21 patients, soit plus de deux fois sur trois, au cours de la phase précoce de la prise en charge de la maladie.

❖ Autres traitements

Nous ne nous intéressons, ici, qu'aux molécules pour lesquelles une action sur les lésions cérébrales était attendue.

Un antiviral (foscarnet), une corticothérapie, un traitement antitoxoplasmique d'épreuve ou un médicament à action anti-oedémateuse avaient été adjoints dans certains cas. L'aciclovir et le tétracosactide avaient été mis en œuvre seuls, une fois chacun.

2) Hospitalisations dans une unité de psychiatrie

D'après les informations recueillies dans les dossiers, quatre sujets avaient été hospitalisés dans un service de psychiatrie après le diagnostic de CDS. Pour deux d'entre eux, il s'agissait de séjours de longue durée avec, dans un cas, un maintien pendant plusieurs années sous le régime de l'HDT.

Signalons que l'admission d'un malade selon cette modalité précisément avait été refusée par l'établissement spécialisé, où il avait été adressé.

3) Séjours à l'hôpital local de Pompey

Au cours de leur prise en charge, 9 patients, soit près d'un sur trois, avaient été accueillis à l'hôpital de Pompey. Parmi eux, cinq avaient pris une trithérapie pendant plus d'un mois et au 31 décembre 2002 trois étaient vivants.

Le nombre de séjours allait de 1 à 4, avec une durée moyenne de 58,5 jours et une médiane de 35,5 jours.

Le total de journées d'hospitalisation par individu était très variable : il s'étendait de 2 à 300 jours.

Après le troisième trimestre 1999, aucun recours à cette structure n'avait été relevé pour les participants à l'étude.

f. Evolution dans le groupe sous trithérapie

A présent, examinons les profils évolutifs des huit personnes qui avaient reçu une trithérapie. La médiane de suivi était de 29 mois.

Nous récapitulons les effets cliniques, immunologiques et virologiques dans un tableau. Le sujet qui avait bénéficié temporairement d'une combinaison de quatre antirétroviraux figure en troisième position. Par ailleurs, signalons que chez la femme de ce groupe, la trithérapie était associée à du ritonavir à faible dose. D'autre part, le dernier malade dont l'évolution est décrite présentait un trouble de la personnalité préexistant.

Tableau 3.I.7 : Effets cliniques et réponse immunovirologique chez les patients sous trithérapie.

Sexe, âge au moment du diagnostic	Durée d'évolution du CDS jusqu'au décès ou au 31.12.2002	Effets cliniques	Evolution du nombre de lymphocytes T CD4/mm ³	Evolution de la charge virale plasmatique (en log ₁₀)
Homme ; 58,6 ans	8,1 mois (décès dû à un LMNH colique)	amélioration de la marche, des troubles sphinctériens et du fonctionnement cognitif	augmentation de 29 à >100	baisse de 6,2 à 2,9
Homme ; 43,2 ans	45 mois	amélioration partielle des troubles intellectuels et du comportement	augmentation de 49 à > 200	baisse de 4,8 à 3,8
Homme ; 33 ans	81 mois	amélioration mais grande fragilité psychologique	augmentation de 0 à > 100	baisse de 5,4 à 3
Femme ; 39,7 ans	4 mois (décès dû à un choc cardiovasculaire d'origine indéterminée)	régression franche des signes neurologiques centraux ; récupération très lente de la tétraparésie	augmentation de 34 à 130	baisse de 5,8 à 1,8
Homme ; 26,3 ans	1,1 mois (décès vraisemblablement dû au CDS)	aggravation	aucun contrôle effectué	baisse de 5,5 à 2,7
Homme ; 39,9 ans	78 mois	amélioration globale avec comportement adapté	augmentation de 91 à > 500	baisse de 5 à <1,4
Homme ; 53,6 ans	13 mois (décès vraisemblablement dû au CDS)	aucune amélioration	augmentation de 323 à 374	baisse de 5,73 à <2,3
Homme ; 35,5 ans	60 mois	persistance de séquelles invalidantes et aggravation lente ; nécessité d'une hospitalisation en milieu spécialisé	augmentation de 94 à > 300	baisse de 3,1 à <1,4

Précisons que seul l'homme qui figure en dernière position dans le tableau n'était pas en mesure de vivre à son domicile.

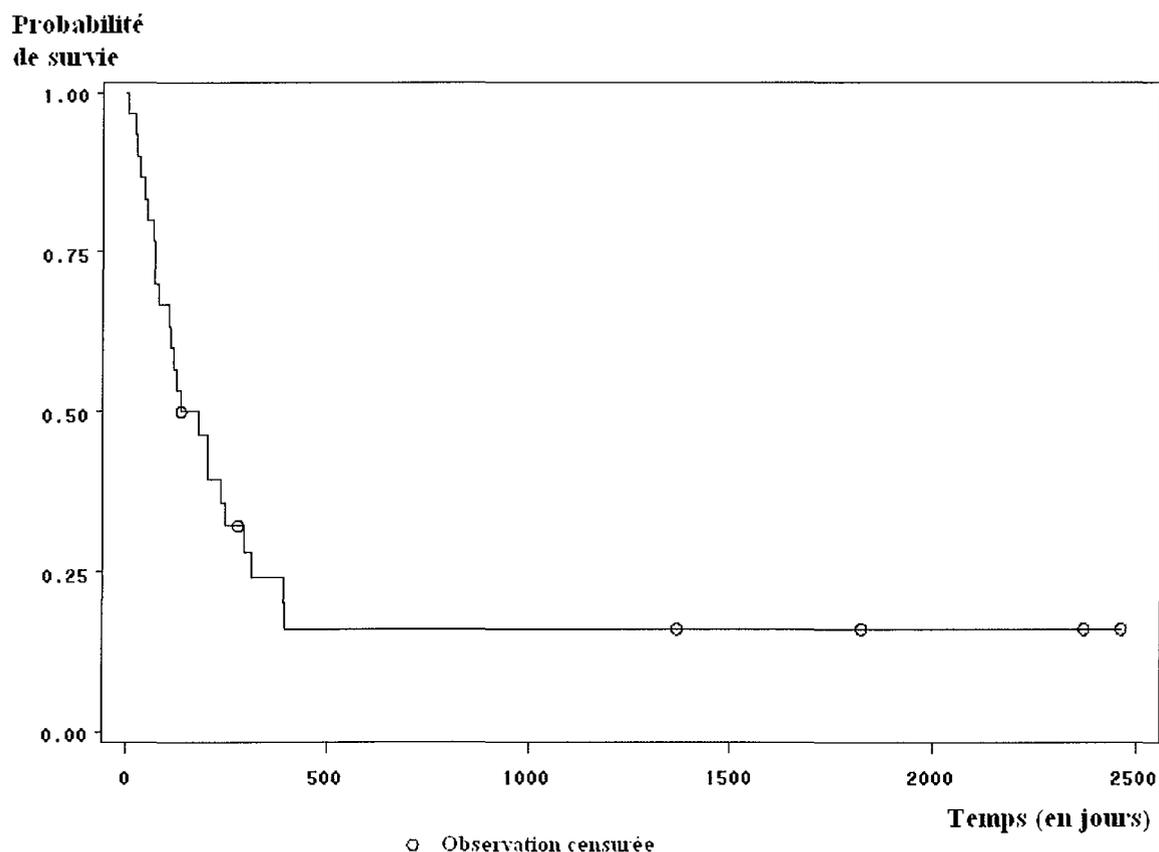
g. Survie

Parmi les patients, deux avaient été perdus de vue après respectivement 4,5 et 9,1 mois. Tous deux étaient UDVI.

1) Données générales

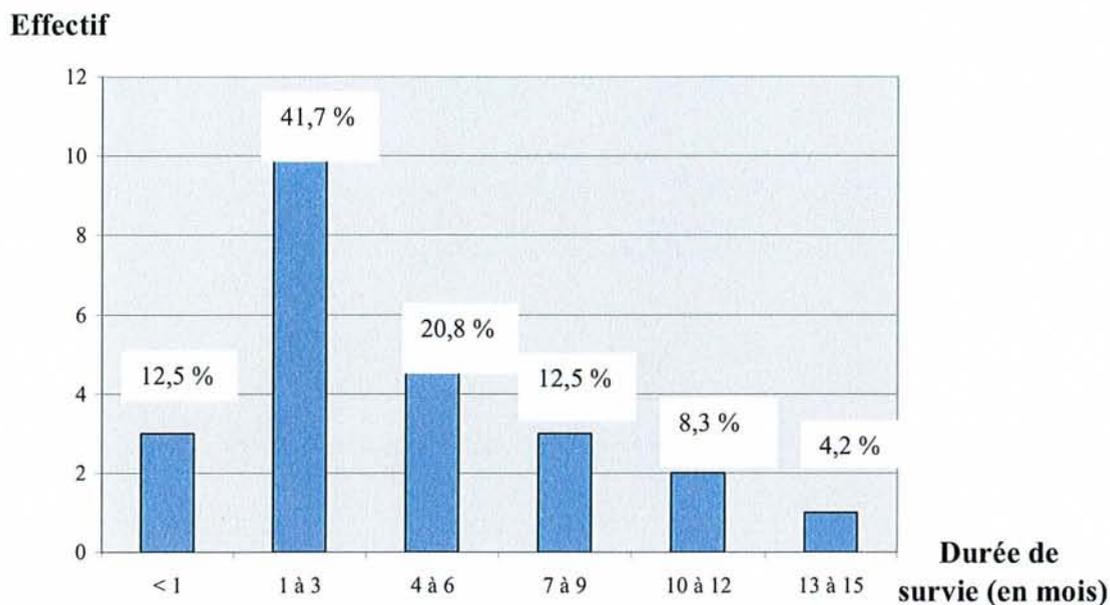
Au 31 décembre 2002, la médiane de survie pour l'ensemble des sujets était de 4,4 mois. La figure 3.I.14 représente leur probabilité de survie en fonction du temps.

Figure 3.I.14 : Probabilité de survie des patients atteints d'un CDS (méthode de Kaplan-Meier).



Vingt-quatre des 30 malades (80 %) étaient décédés dans un délai allant de moins d'un mois à 13 mois après le diagnostic. La médiane de survie correspondante était de 3,7 mois et la moyenne de 4,8 mois.

Figure 3.I.15: Durée de survie après le diagnostic chez les patients décédés.



Quatre personnes seulement étaient encore vivantes au 31 décembre 2002. La durée d'évolution de leur CDS était alors comprise entre 3,8 et 6,7 années, avec une médiane de 5,7 années. Pour trois d'entre elles, cette maladie avait constitué la pathologie indicatrice du sida.

Le tableau 3.I.8 présente leurs principales caractéristiques.

Tableau 3.I.8 : Caractéristiques des patients vivants au 31 décembre 2002.

Nombre de lymphocytes T CD4/mm ³ au moment du diagnostic	Charge virale plasmatique au moment du diagnostic (en log ₁₀)	Stade	Type de traitement antirétroviral dans les 6 mois précédant le diagnostic	Prise en charge	Durée d'évolution du CDS (en mois)
49	4,8	B3	aucun	trithérapie : d4T + ddl + NFV	45
0	5,4	C3	aucun	trithérapie (avec une période de quelques mois de quadrithérapie)	81
94	3,1	B3	trithérapie : d4T + ddl + IDV (depuis 1 an)	trithérapie	60
91	5	B3	trithérapie : AZT + ddl + RTV (< 1 mois et vraisemblablement non suivie)	trithérapie	78

Le détail des schémas thérapeutiques successifs des trois derniers sujets est mentionné respectivement dans les observations numéros 5, 3 et 4. Nous ne les donnons pas ici pour ne pas alourdir le tableau.

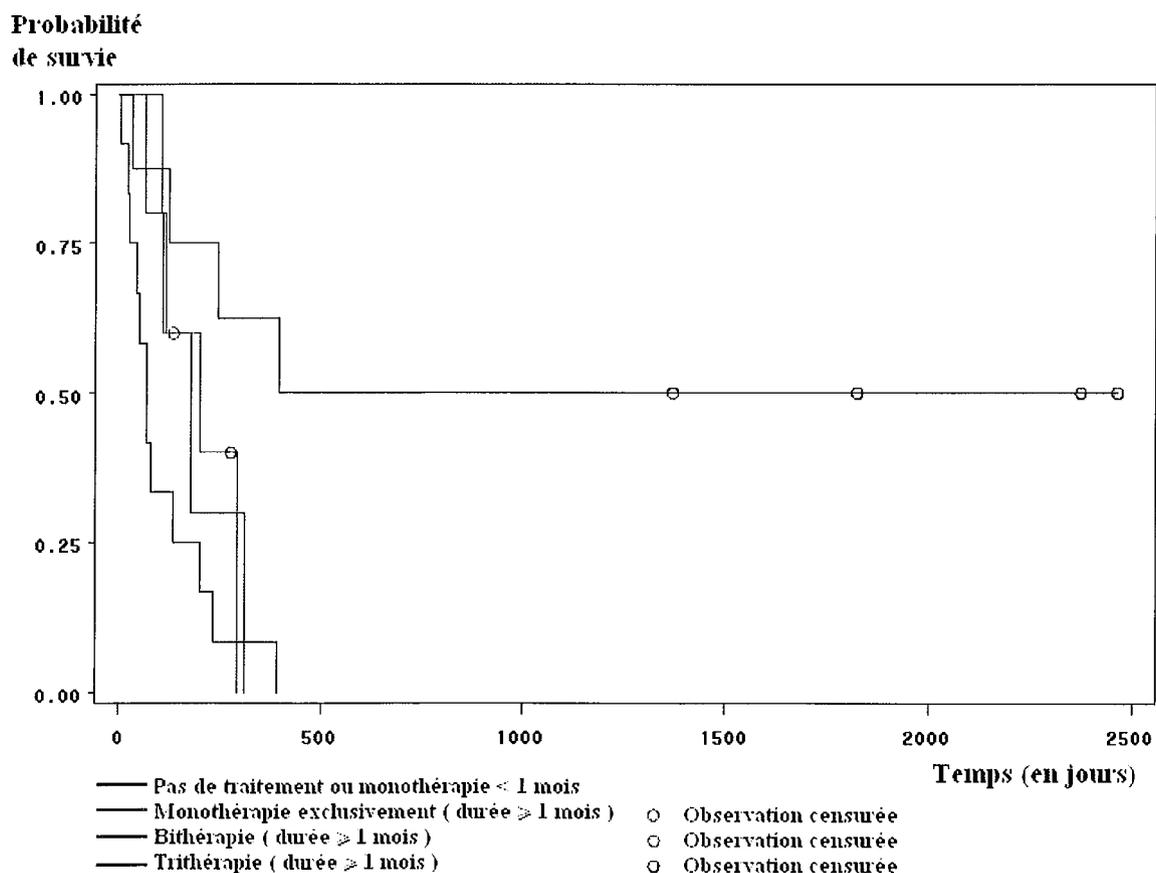
2) Survie en fonction du traitement

Nous indiquons, dans un tableau, les médianes de survie pour chacun des différents groupes distingués précédemment en fonction de la nature de la prise en charge. La figure 3.I.16 représente, quant à elle, la probabilité de survie au cours du temps pour chacun d'entre eux.

Tableau 3.I.9 : Durée de survie après le diagnostic en fonction du type de traitement antirétroviral reçu.

Type de traitement antirétroviral reçu	Effectif	Médiane de survie (en mois)
Pas de traitement ou monothérapie < 1 mois	12	2,2
Monothérapie exclusivement (durée ≥ 1 mois)	5	6,5
Bithérapie (durée ≥ 1 mois)	5	4,5
Trithérapie (durée ≥ 1 mois)	8	29

Figure 3.I.16 : Probabilité de survie en fonction de la stratégie thérapeutique mise en œuvre (méthode de Kaplan-Meier).



La probabilité de survie dans le groupe sous trithérapie est supérieure de façon significative à celles qui correspondent aux autres prises en charge (test log-rank ; $p = 0,007$).

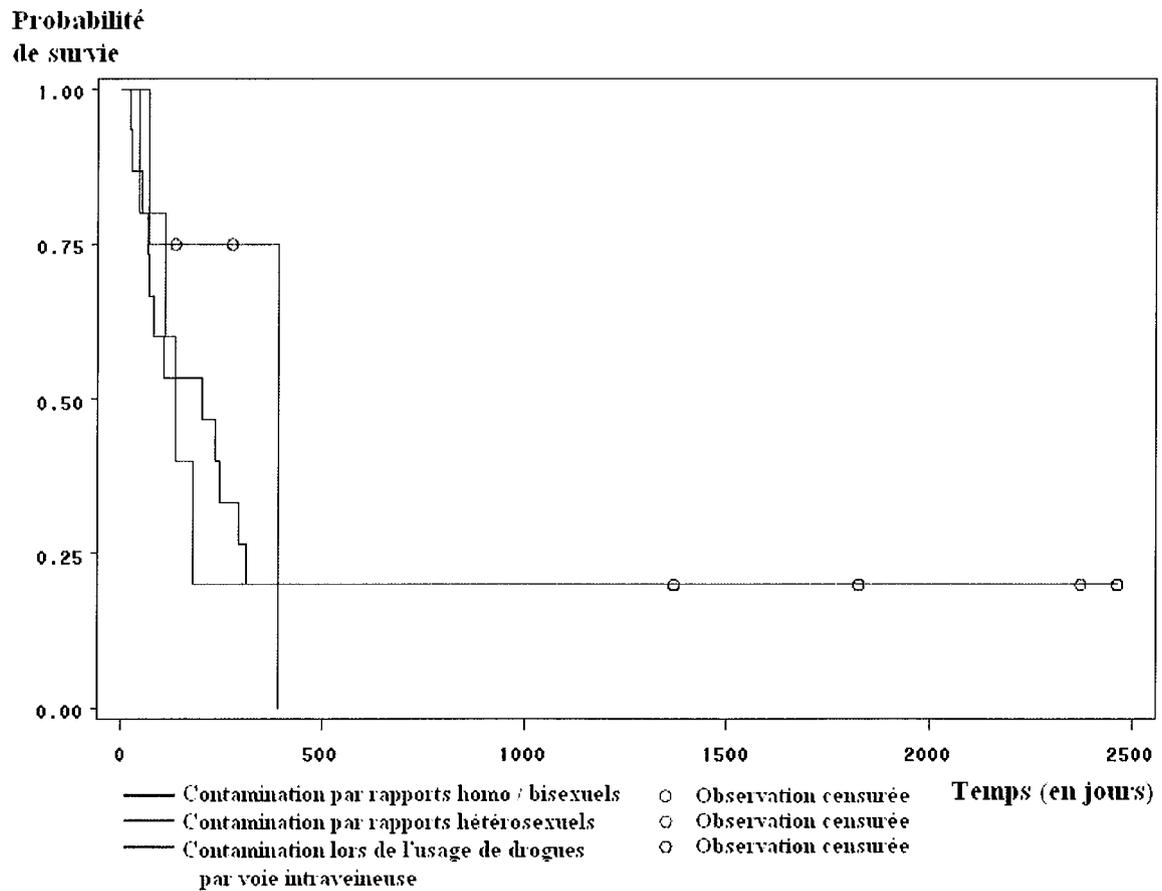
3) Survie en fonction du mode de contamination

Nous n'avons pris en compte ici que les trois modes de contamination les plus fréquents dans la population étudiée. La figure 3.I.17 montre, pour chacun d'entre eux, l'évolution de la probabilité de survie au cours du temps. Les médianes de survie sont précisées dans le tableau 3.I.10.

Tableau 3.I.10 : Durée de survie après le diagnostic en fonction du mode de contamination.

Mode de contamination	Effectif	Médiane de survie (en mois)
Rapports homo/bisexuels	15	6,5
Rapports hétérosexuels	5	4,4
Usage de drogues par voie intraveineuse	4	6,8

Figure 3.I.17 : Probabilité de survie en fonction du mode de contamination (méthode de Kaplan-Meier).



Nous avons comparé les probabilités de survie à l'aide du test log-rank. Aucune différence significative n'a été établie ($p = 0,691$).

4) Survie dans le groupe où le complexe démentiel du sida était inaugural

Chez les 13 personnes pour qui le CDS était le mode d'entrée dans le sida, la survie médiane était de 4,4 mois et la moyenne de 4,1 mois pour celles qui étaient décédées. Parallèlement, la survie moyenne après le diagnostic de sida était de 19,5 mois pour l'ensemble des patients du CISIH de Nancy.

h. Examen anatomopathologique du cerveau post-mortem

Nous avons collecté les comptes-rendus de ces examens. Ce contrôle avait été effectué à Nancy, chez 11 des 24 malades pour lesquels la date de décès était connue, soit chez 45,8 % de ceux-ci.

Dans deux cas, aucune lésion significative n'avait été mise en évidence. L'un d'eux était le seul sujet sous trithérapie chez qui une nécropsie avait été pratiquée. Une EVIH avait été retrouvée quatre fois, dont deux en association avec une autre pathologie (ventriculite à CMV, encéphalite à papovavirus). Enfin, à cinq reprises, un autre diagnostic avait été porté. Il s'agissait deux fois de foyers de nécrose en rapport avec une toxoplasmose, de lésions anciennes de la capsule blanche interne d'origine indéterminée, d'une LEMP, ou encore d'une encéphalite toxoplasmique combinée à un aspect évocateur de leuco-encéphalopathie artériopathique débutante.

C. DISCUSSION

1. CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE

D'une part, avant que la technique de PCR ne soit disponible, des patients ont pu être considérés comme atteints d'un CDS, alors qu'ils souffraient d'une autre affection du SNC. Toutefois, l'inverse a pu se produire également en présence d'images radiologiques atypiques. Il est probable que ces deux types d'erreur se soient compensés. D'autre part, notre effectif total était relativement faible, ce qui a diminué la puissance des tests statistiques. Néanmoins, l'évolution des données analysées est en accord avec celle qui est relevée dans des recherches conduites sur des cohortes plus importantes.

2. CONDITIONS DE SURVENUE DU COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA

a. Caractéristiques démographiques

La répartition par sexe dans notre série est comparable à celle qui est notée chez les sidéens du CISIH. Dans les premières publications, la prédominance masculine était écrasante [537, 538, 600, 708, 769].

Depuis quelques années, les femmes représentent une proportion de plus en plus grande des cas de sida déclarés [349]. Parallèlement, le sexe féminin se classe parmi les facteurs de risque de CDS [130, 730]. De fait, le sex-ratio est en baisse chez les patients pour qui le CDS est la pathologie indicatrice du sida. Avant 1990, dans l'enquête multicentrique européenne de Chiesi *et al*, il était de

4,8 (244/51) [130], alors qu'il était de 3,9 (356/92) dans la région Europe de l'OMS entre le 1^{er} janvier 2001 et le 30 juin 2002 [118]. Pour toute la période de notre étude, il était de 2,25. En tenant compte des trois dossiers écartés pour défaut information concernant la thérapeutique, ce chiffre était de 3. Toutefois, comparativement, notre effectif était très limité.

L'âge moyen dans notre population de malades était de 38,4 ans. Dans la littérature, il est compris entre 35,1 et 40 ans [537, 600, 708, 769].

Dans le groupe où le CDS marquait l'entrée dans le sida, il était de 40,3 ans. Ce dernier est supérieur à celui qui a été calculé à ce moment pour l'ensemble des cas de sida notifiés à Nancy entre 1988 et 2002. Ce constat est à rapprocher du fait qu'un âge avancé accroît la probabilité de développer un CDS [129, 130, 354, 487, 620]. Dans deux recherches portant sur des données antérieures à 1994, il était de 33,2 ans [129] et de 36,1 ans [130]. La hausse de l'âge moyen au moment du diagnostic de sida qui a été mise en évidence entre 1990 et 2001, en France, a pu contribuer en partie à l'écart observé [349].

b. Mode de contamination

Si nous nous référons à la totalité de notre série, les proportions des principaux modes de contamination et celles qui sont enregistrées dans la cohorte de sidéens du CISIH sont superposables.

En revanche, si nous nous limitons aux cas où le CDS était l'atteinte définissant le sida, une différence majeure apparaît, la transmission hétérosexuelle arrivant là en tête et atteignant une valeur inégalée [130]. L'augmentation avec le temps des contaminations dues à des rapports hétérosexuels [349] et le poids des faibles variations numériques sur de petits effectifs peuvent expliquer ce phénomène.

c. Stade de l'infection lors du diagnostic de complexe démentiel du sida

Le CDS était le mode d'entrée dans le sida de 13 patients sur 30, soit chez 43,3 % d'entre eux. Dans les écrits scientifiques où ce point a été examiné, ce pourcentage va de 15 à 63,3 % [537, 600, 769].

d. Antécédents liés au VIH

Dix-sept personnes étaient déjà sidéennes au moment où le CDS a été découvert. Les pathologies indicatrices du sida les plus fréquemment rapportées (pneumocystose pulmonaire, candidose oesophagienne) sont aussi celles qui sont le plus souvent rencontrées en France. Par contre, nous n'avions relevé aucun cas de tuberculose, alors qu'elle figure au troisième rang au plan national [349].

e. Autres antécédents

1) Antécédents psychiatriques

Même si la moitié des malades avait signalé au moins un antécédent psychiatrique, cette valeur est peut-être sous-estimée. En effet, il est vraisemblable que ceux-ci ne sont pas toujours systématiquement demandés. D'ailleurs, cette rubrique n'est pas individualisée dans les dossiers cliniques.

En outre, si la prévalence des troubles dépressifs majeurs chez les sujets séropositifs s'inscrit dans une fourchette très large allant de 0 à 47,8 % selon Ciesla et Roberts [132], celle que nous avons relevée est dans la moyenne.

La dépression est un élément d'autant plus important à rechercher qu'elle fait partie des facteurs de risque de CDS [730], tout comme l'usage de drogues par voie intraveineuse [129, 130, 643].

Concernant la consommation excessive de drogues et/ou d'alcool, la fréquence dans notre population est en accord avec celle qu'indiquent Lyketsos *et al* [459]. En revanche, elle est très en deçà de celles qui sont mentionnées dans deux autres analyses américaines (48 % et 75 %) [19, 651].

2) Sérologies

La proportion de patients qui avaient déclaré une syphilis dans leurs antécédents est le double de celle dont font état Greenberg *et al* [308].

Dans notre étude, une co-infection par le virus de l'hépatite B était retrouvée dans 50 % des cas. Cette séroprévalence est nettement plus basse que celle qui a été mesurée dans une très large cohorte (70 %) [180].

Quant à celle de l'hépatite C, elle n'atteint pas celle qui émane des enquêtes hospitalières françaises (25 à 28 %) [180].

f. Indice de Karnofsky

Dans 13 des 21 cas où l'IK avait été évalué, le score était inférieur ou égal à 40 %. En d'autres termes, l'équipe infirmière estimait que la personne était dépendante, handicapée et nécessitait une aide et des soins particuliers.

Par conséquent, au moment du diagnostic de CDS, la moitié de l'effectif total avait un état de santé très dégradé. Rappelons que chez 9 malades, l'IK n'avait pas été apprécié ; aussi, il est vraisemblable que la proportion ait été en réalité plus élevée.

g. Marqueurs immunologique et virologiques

1) Lymphocytes T CD4

Dans notre série, le nombre moyen de lymphocytes T CD4 était de $55,7/\text{mm}^3$. Par comparaison, dans deux publications de 1993 et 1996, il était respectivement de 109 et de $81/\text{mm}^3$ [130, 600]. Cette différence est due au fait que les trois quarts de nos patients étaient à un stade d'immunodépression très avancé au moment du diagnostic de CDS (nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à $50/\text{mm}^3$).

Or, les travaux de Qureshi *et al* ont mis en évidence un accroissement de la probabilité de développer cette pathologie, à mesure que le taux de lymphocytes T CD4 s'effondre. Ainsi, quand il est inférieur à $100/\text{mm}^3$, elle est 2,5 fois plus élevée que quand il dépasse 200 [620].

2) Marqueurs virologiques

En 1996, la mesure de l'antigénémie p24 a été supplantée par celle de la charge virale plasmatique [102]. Compte tenu de son apparition relativement récente, cette dernière n'avait été effectuée que chez 8 sujets.

Six d'entre eux avaient un nombre de copies d'ARN VIH plasmatique supérieur à 30 000/ml, ce qui correspond au seuil pour lequel Childs *et al* considèrent que le risque d'être atteint d'un CDS est multiplié par 8,5 (en prenant comme valeur de référence 3 000 copies/ml) [131].

Plusieurs facteurs ont pu concourir à de tels résultats. Premièrement, deux de ces personnes ignoraient leur séropositivité avant le diagnostic de la maladie. Deuxièmement, deux autres ne recevaient aucun antirétroviral, faute de suivi.

i. Traitements antirétroviraux reçus avant le diagnostic de complexe démentiel du sida

Durant les six mois précédant le diagnostic, 60 % de l'effectif n'avaient pris aucun traitement ou seulement de façon irrégulière. Avant 1995, nous disposions d'une panoplie de médicaments très limitée et des intolérances successives aux IN disponibles pouvaient conduire à des impasses thérapeutiques.

La faible part des bithérapies peut être due à l'espace de temps court (moins d'un an) pendant lequel ce type de schéma a été préconisé.

Quant aux trithérapies, leur faible proportion n'est pas en adéquation avec le nombre de CDS découverts depuis le second semestre 1996. A ceci plusieurs explications : 4 des 9 cas identifiés au cours de cette période l'avaient été chez des patients qui avaient cessé toute prise en charge ou dont la séropositivité VIH était méconnue et 3 autres étaient sous bithérapie ou bien bénéficiaient d'une association de trois antirétroviraux depuis moins d'un mois.

3. LE COMPLEXE DEMENTIEL DU SIDA

a. Présentation clinique

Notre recherche étant rétrospective, il est possible que certains symptômes aient été sous-représentés. Ils ont pu ne pas être inscrits dans l'observation, soit parce qu'ils étaient de faible poids au regard d'une situation préoccupante, soit encore parce qu'ils demandaient une évaluation beaucoup plus poussée (domaine des fonctions cognitives).

Ainsi, les troubles de la concentration étaient peu cités, alors qu'ils font partie des signes précoces retrouvés par Navia *et al* 11 fois sur 29 [537]. Dans une étude prospective portant sur 111 malades, leur fréquence avoisine 80 %. Celle du déficit mnésique est similaire [89] et est un peu supérieure à celle qu'indiquent McArthur *et al* [486]. Par contre, dans notre revue de dossiers, la mémoire était altérée chez 16 sujets sur 30.

A contrario, nous observons que certaines manifestations couramment signalées (agitation, agressivité) ne paraissent pas aussi importantes dans d'autres séries [89, 537]. Quoique la différence ne soit pas aussi nette, cette remarque s'applique au tableau de délire et/ou d'hallucinations [537].

Sur le plan moteur, deux tiers des personnes présentaient des troubles de l'équilibre et/ou des difficultés à la marche. Cette proportion est proche de celle relevée par Brew (75 %) [89]. De même, celle des crises d'épilepsie sans antécédent de comitialité (5/30 soit 16,6 %) est comparable à celle qui avait été enregistrée par Navia *et al* (20 %) [537].

b. Examens complémentaires

1) Evaluation neuropsychologique

Une telle évaluation avait été réalisée seulement chez 9 patients et dans trois cas, elle ne s'appuyait que sur le MMSE. Or, celui-ci est considéré comme insuffisamment sensible quand il est employé dans le cadre du CDS [361, 607, 736]. Ceci souligne à quel point il est important de disposer d'un autre test rapide, reproductible et pouvant être facilement pratiqué.

La BEC 96 est, elle, un outil plus complet qui explore les activités mnésiques, organisatrices, verbales et perceptivomotrices grâce à huit épreuves [711]. Dans l'idéal, elle devrait être complétée par une évaluation de la rapidité psychomotrice.

2) Examens portant sur le liquide céphalorachidien

La fréquence de l'hypercellularachie chez les malades de Nancy était voisine de celle relevée par de Gans et Portegies [175]. Par contre, celle de l'élévation de la protéinorachie, observée moins d'une fois sur deux, était supérieure dans d'autres enquêtes [175, 537, 538, 600].

L'antigène p24 était moins souvent détecté dans le LCR des sujets traités par antirétroviraux, ce qui est en accord avec les conclusions de plusieurs équipes [599, 657].

Concernant la charge virale, la valeur de 20 620 copies/ml enregistrée dans le LCR suggère une diminution de la sensibilité des souches de VIH dans ce compartiment.

3) Electroencéphalogramme

Contrairement à Navia et Price qui n'avaient retrouvé aucun tracé normal [538], nous en avons compté trois.

Quoiqu'il en soit, en général, l'EEG apporte peu d'éléments. En revanche, il est plus utile en cas de crise d'épilepsie.

4) Imagerie cérébrale

L'atrophie cérébrale était l'anomalie prédominante, comme dans plusieurs enquêtes antérieures [99, 175, 537, 538, 600].

Quant aux lésions de la substance blanche, elles étaient plus souvent mises en évidence à l'IRM, celle-ci ayant une meilleure sensibilité que la

tomodensitométrie [51, 329]. C'est précisément ce qui fait l'intérêt de cet examen dans ce cadre.

Les fréquences que nous avons notées à l'IRM pour les deux types d'atteinte sont comprises dans les fourchettes indiquées dans une revue de la littérature (respectivement entre 36 et 100 % et entre 43 et 100%) [51].

c. Prise en charge

1) Traitements

❖ Antirétroviraux

La part des personnes n'ayant pas reçu de traitement ou bien seulement une monothérapie pendant moins d'un mois était élevée. Rappelons que 21 des 30 diagnostics de CDS avaient été établis avant le 30 juin 1996. Or, avant l'ère des IP, l'arsenal thérapeutique était limité et des manifestations d'intolérance pouvaient encore réduire les choix. D'autre part, plus de la moitié des patients avait eu une survie ne dépassant pas 3 mois et, pour 12,5 % d'entre eux, elle n'avait pas atteint un mois. Par ailleurs, dans deux cas, d'autres médicaments avaient été employés.

Concernant les bithérapies, leur proportion modérée est directement liée au remplacement rapide de ce schéma.

Quant aux trithérapies, leur nombre montre que les sidéens ayant présenté un CDS avaient bénéficié des progrès thérapeutiques au même titre que les autres malades.

❖ Psychotropes

Notre analyse des prescriptions indiquait que des psychotropes avaient été employés plus de deux fois sur trois. Dans une population de 119 sidéens, dont les dossiers d'hospitalisation du second semestre 1986 avaient été pris en compte, Ochitill *et al* faisaient état, eux, d'un pourcentage de 89 % [557]. Ces valeurs soulignent la nécessité qu'a tout médecin (et en particulier tout psychiatre) de bien connaître les interactions de ces molécules avec celles qui sont administrées concomitamment. En effet, une étude menée après l'avènement des IP a montré que les ADT, les ISRS et les benzodiazépines sont souvent incriminés dans ce type de situation [608].

2) Hospitalisations dans une unité de psychiatrie

Quatre patients seulement l'avaient été. Ces résultats traduisent le fait que les équipes du service de maladies infectieuses ne les transféraient qu'en dernier recours, quand le maintien dans leur structure n'était plus possible en raison des troubles du comportement. Les recommandations formulées par les experts français étaient donc respectées [204].

A notre connaissance, cet aspect de la prise en charge n'est pas documenté dans la littérature et il n'est donc pas possible de faire de comparaison.

3) Séjours à l'hôpital local de Pompey

Dans notre enquête, aucune hospitalisation dans cet établissement n'avait été enregistrée après le troisième trimestre 1999.

Cette évolution est probablement consécutive à la diffusion des trithérapies. En effet, premièrement, ces puissantes combinaisons d'antirétroviraux ont entraîné une baisse de l'incidence du CDS [154, 161, 662, 663], y compris à Nancy. Deuxièmement, dans plus de la moitié des cas, elles parviennent à améliorer l'état de santé des personnes souffrant de cette affection [206] et elles permettent à certaines de recouvrer un degré d'autonomie compatible avec un retour à domicile [481].

d. Survie

1) Données générales

Un délai moyen de 4,8 mois séparait le diagnostic du décès. Cette valeur est très proche de celle relevée par Navia *et al* (4,2 mois), dans leur article princeps [537]. En revanche, elle est inférieure à celles qui sont notées dans d'autres publications précédant l'arrivée des trithérapies (7,9 et 9,3 mois) [289, 538]. La même remarque s'applique à la médiane de survie de la totalité de notre série. Elle est plus faible que celle qui a été communiquée par McArthur *et al* (4,4 mois versus 6 mois) [487].

Plusieurs explications peuvent être proposées. D'une part, une forte proportion de diagnostics a été portée, alors que la maladie était à une phase avancée, comme en témoigne l'indice de Karnofsky. Le stade clinique selon la classification de Price et Brew [609] aurait été très instructif mais il n'avait pas été déterminé. Or, plus la gravité est importante, plus l'espérance de vie est réduite. De 4,6 mois en moyenne au stade 2, elle chute à 1,4 mois pour les stades 3 et 4 réunis [89]. D'autre part, un nombre de lymphocytes T CD4 bas au moment du diagnostic est corrélé à une progression plus rapide de l'affection

[72] et celui que nous avons indiqué l'était particulièrement. En outre, au cours de la prise en charge, 40 % des sujets n'avaient pas reçu de traitement antirétroviral ou bien seulement une monothérapie pendant moins d'un mois.

2) Survie en fonction du mode de contamination

Les effectifs correspondants aux trois principaux modes de contamination étaient modestes et aucune différence significative n'a pu être dégagée. Cependant, plusieurs équipes accordent à l'usage de drogues par voie intraveineuse un caractère péjoratif [72, 206]. Ainsi, les antécédents d'injection de drogues sont liés à une atteinte d'évolution plus rapide.

3) Survie dans le groupe où le complexe démentiel du sida était inaugural

Concernant les patients pour qui le CDS était le mode d'entrée dans le sida, un écart est observé entre la médiane de survie dans notre recherche (4,4 mois) et celles qui sont issues d'autres travaux (8 et 11 mois) [129, 130].

Les causes précédemment exposées au début de cette rubrique peuvent être à nouveau invoquées. Par ailleurs, si nous nous rappelons que les CDC ne considèrent le CDS comme une pathologie définissant le sida que pour un stade supérieur ou égal à 2 [613, 614], et qu'à partir de celui-ci la médiane de survie est au mieux de 4,6 mois [90], nous constatons que notre valeur est tout à fait conforme.

La survie moyenne était, elle, très en deçà de celle de l'ensemble des sidéens du CISIH, ce qui traduit le mauvais pronostic associé à cette affection jusqu'à une période récente.

e. Examen anatomopathologique du cerveau post-mortem

Il avait été pratiqué dans 45,8 % des cas. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce pourcentage : certaines personnes étaient mortes à l'extérieur et d'autres étaient opposées à cette procédure. En outre, depuis l'avènement des puissantes combinaisons thérapeutiques, le nombre de nécropsies réalisées a diminué à Nancy. La même évolution a été notée en région parisienne [305] et dans d'autres pays (Italie, Etats-Unis) [477, 541, 779].

Chez deux malades, lors de l'étude histologique, aucune lésion significative n'avait été identifiée, ce qui ne remet pas en cause le diagnostic. En effet, un CDS peut se développer en l'absence d'altération neuropathologique marquée [535].

Une EVIH était relevée 4 fois sur 11, alors que dans les résultats de Dunlop *et al*, elle était retrouvée 8 fois sur 15 [211].

Par contre, la LVIH ne figurait pas au rang des atteintes rencontrées.

Dans notre analyse, un seul sujet ayant pris un traitement composé de trois antirétroviraux avait eu un contrôle post-mortem et celui-ci n'avait mis en évidence aucune anomalie particulière. Il ne nous est donc pas possible d'établir de comparaison.

f. Impact des trithérapies

En France, à partir du second semestre 1996, les prescriptions d'associations de trois agents anti-VIH se sont répandues [70]. Depuis lors, nous avons enregistré une diminution du nombre absolu de CDS. Les effectifs modestes de notre enquête n'ont pas permis de dégager de différence statistiquement significative. Cependant, le nombre de cas observés est inférieur au nombre estimé par calcul. Plusieurs recherches menées sur des populations plus importantes ont montré une diminution de l'incidence du CDS [154, 161, 662, 663]. Aux Etats-Unis, au sein de la cohorte de la MACS, elle a atteint 50 % entre 1990-1992 et 1996-1998 [663]. Néanmoins, quand la maladie est à un stade avancé, la fréquence de l'atteinte cognitivomotrice n'est pas modifiée [665].

Nous avons également rendu compte d'une augmentation contemporaine de la proportion de CDS au moment du diagnostic de sida ($p = 0,001$). Une évolution similaire a été rapportée en Australie, où le pourcentage est passé de 5,2 à 6,8 %, entre les périodes 1993-1995 et 1996-2000 [202]. Bien qu'ayant modifié le cours de l'infection par le VIH [191, 434, 496, 585, 598], les trithérapies semblent donc relativement moins efficaces dans la prévention du CDS que dans celle des autres affections. Ceci peut être dû, en premier lieu, à la mauvaise diffusion de certains antirétroviraux dans le SNC [28, 168, 405, 726]. En outre, des résistances peuvent y émerger de façon indépendante [160, 731]. Des mécanismes pathogéniques différents pourraient également intervenir comme le suggèrent von Giesen *et al*, après avoir remarqué que chez une partie des patients les stratégies thérapeutiques actuelles n'ont aucun effet prophylactique vis-à-vis du ralentissement psychomoteur [796].

Concernant la comparaison du nombre de lymphocytes T CD4 au moment du diagnostic en fonction du traitement, la petite taille des groupes et le fait que la distribution varie de l'un à l'autre peuvent expliquer que la différence constatée ait été non significative. Contrairement à nous, Dore *et al* ont décelé une hausse significative ($p = 0,012$), mais leur analyse a été conduite

exclusivement sur des personnes pour qui le CDS était la pathologie indicatrice du sida [202].

Chez les huit malades ayant reçu une trithérapie, cette prise en charge a entraîné une chute de la charge virale plasmatique et une amélioration du statut immunitaire dans les sept cas où il a été contrôlé. Les profils évolutifs sont très divers, les réponses immunovirologiques et les résultats cliniques étant parfois discordants.

Sur les huit sujets, quatre étaient encore en vie au 31 décembre 2002. Trois d'entre eux avaient recouvré un degré d'autonomie compatible avec une vie à domicile. Pour le quatrième, les séquelles étaient très importantes et s'inscrivaient, de surcroît, sur un trouble de la personnalité, rendant nécessaire son hospitalisation en milieu spécialisé.

A notre connaissance, le devenir des patients atteints d'un CDS traités par de puissantes combinaisons d'antirétroviraux n'a été étudié qu'une seule fois. Les outils d'évaluation utilisés étaient l'échelle de démence VIH et la classification par stade clinique de Price et Brew. Une amélioration clinique a été notée chez 18 des 30 personnes (60 %), alors que chez les autres l'affection s'est aggravée. Les médianes de survie respectives étaient de 13 et 25 mois [206]. Certes, ce bilan est meilleur que celui que nous avons dressé. Toutefois, notre travail présente plusieurs différences : un effectif de taille nettement inférieur et une médiane de survie supérieure.

L'augmentation de la survie après le diagnostic de la maladie est une autre conséquence favorable. Celle-ci a été plus longue dans le groupe où une association de trois médicaments anti-VIH a été administrée ($p = 0,001$). Dore *et al*, les premiers, ont fait état de cette répercussion : en Australie, la médiane de survie est passée de 11,9 à 48,2 mois entre les périodes 1993-1995 et 1996-2000 [202]. Cependant, ils n'ont pris en compte que les CDS marquant l'entrée dans le sida et non ceux qui sont survenus ultérieurement. Notre recrutement et notre faible nombre de sujets ont pu contribuer à minorer la valeur que nous avons relevée (29 mois).

II – OBSERVATIONS CLINIQUES

Après avoir mis en évidence les effets des trithérapies au sein de notre série, nous avons choisi de montrer comment ils se traduisent à l'échelon individuel en relatant le parcours de cinq personnes, la première étant décédée avant l'introduction de ces stratégies thérapeutiques. Ces observations illustrent différents profils évolutifs et appelleront quelques commentaires.

A. OBSERVATION N°1

Monsieur A., ingénieur en informatique, est célibataire. Bisexuel, ce patient a découvert sa séropositivité pour le VIH, à l'âge de 38 ans, en février 1989, lors d'un dépistage après un rapport hétérosexuel.

Il est régulièrement suivi dans le service de maladies infectieuses et tropicales de Nancy, à partir de mars 1990. En juin 1990, une pneumocystose pulmonaire se déclare et le fait entrer dans la phase de sida. En juillet, la zidovudine, ainsi qu'une prophylaxie secondaire de la pneumocystose par aérosols mensuels de pentamidine sont débutées. En dépit de ces mesures, une récurrence survient en octobre 1992. Un relais par triméthoprime-sulfaméthoxazole sera alors pris. La zidovudine, elle, est remplacée par la didanosine en mars 1991.

En dehors de ces événements majeurs, Monsieur A. a eu plusieurs épisodes de candidose oropharyngée et de leucoplasie chevelue de la langue. Il a subi une intervention chirurgicale sur la main droite en 1981 et n'a pas d'antécédent psychiatrique.

En mai 1993, il est hospitalisé quelques jours pour une pneumopathie aiguë.

Le mois suivant, au cours de la consultation, le médecin relève un déficit de la mémoire des faits récents et des difficultés d'attention. Le reste de l'examen neurologique est normal. Le patient est alors au stade C3 de la classification des CDC.

Le 13 juillet, il se présente à l'hôpital de jour et demande une prolongation d'arrêt de travail. Il parle fort et le contact est familier (il tutoie le personnel). Son état est décrit comme étant proche de l'excitation maniaque. Par ailleurs, l'infirmière de la médecine du travail prend contact avec l'équipe et signale l'existence de troubles de la mémoire qui ont été repérés dans le cadre professionnel. Monsieur A. a alors un entretien avec le psychiatre de l'unité. Ce dernier lui prescrit un neuroleptique (cyamémazine).

Le 25 juillet, le patient est amené par ses parents, dans le service, à la Tour Drouet. En effet, son comportement les inquiète. Monsieur A. refuse de

rester et se montre agressif verbalement. Les modalités d'une hospitalisation sous contrainte sont alors expliquées à la famille.

Quelques jours plus tard, un état d'agitation motive l'appel des pompiers et le malade arrive à l'unité d'accueil des urgences psychiatriques. Depuis le début du mois, les perturbations du comportement sont manifestes : achats inconsidérés, vol d'argent, nervosité. En outre, il ne prend plus aucun traitement. Une injection de loxapine doit être administrée pour obtenir une sédation. Le lendemain, Monsieur A. est calme, mais ne reconnaît pas ses troubles et rationalise. Il accepte d'être transféré dans le service de maladies infectieuses et tropicales, pour bénéficier d'un scanner cérébral. Une sauvegarde de justice est établie.

Lors de l'admission, le patient est apyrétique, en bon état général. Il présente une nervosité, une agitation psychomotrice, une toux sèche persistante. L'examen neurologique et l'auscultation pulmonaire sont normaux.

Le bilan biologique montre une élévation des transaminases, probablement d'étiologie iatrogène (environ 100 mU/ml) et une immunodépression profonde, le taux de lymphocytes T CD4 étant de 2% (soit $19/\text{mm}^3$). La concentration d'antigène p24 dans le sérum dépasse 100 pg/ml.

Monsieur A. tente de fuguer du service à plusieurs reprises et doit être très étroitement surveillé. Il manifeste assez facilement une agressivité verbale et des signes d'incontinence urinaire apparaissent.

Devant cette symptomatologie, une ponction lombaire est pratiquée. Les résultats de l'analyse cytochimique du LCR sont normaux. La concentration de l'antigène p24 y atteint 30 pg/ml. Le sérodiagnostic de toxoplasmose est négatif. De plus, l'hypothèse d'une cryptococcose neuroméningée est écartée devant l'absence d'antigènes solubles *Cryptococcus*. Les cultures, elles, ne donnent rien. La tomodensitométrie céphalique ne révèle qu'une atrophie cérébrale.

Après quelques jours de traitement par neuroleptiques per os (d'abord cyamémazine seule à raison de 75 mg/jour, puis 50 mg/jour avec 20 mg/jour de thioridazine), l'avis du psychiatre du service de consultations de psychologie médicale est demandé. Si l'intensité des troubles s'est atténuée, le patient reste hypomane et une hospitalisation en milieu spécialisé est préconisée pour assurer la poursuite des soins.

Le malade est alors transféré au CPN, le 5 août, après qu'une infection urinaire à *Escherichia coli* ait été diagnostiquée et l'antibiothérapie adaptée débutée. Il y séjourne jusqu'au 12, puis est adressé, à nouveau, au CHU. Sous halopéridol (6 mg/jour) et lévomépromazine (40 mg/jour), une stabilisation du comportement a été obtenue. Cependant, une perte d'autonomie liée à un affaiblissement intellectuel avec confusion, déficit mnésique, désorientation temporo-spatiale, troubles du jugement et du raisonnement est rapportée. Elle rend nécessaire son placement en institution. Par ailleurs, les démarches de mise sous tutelle ont été entreprises.

A l'entrée, dans le service, les réflexes ostéotendineux sont très vifs, symétriques ; les réflexes cutanés plantaires sont en flexion ; la force musculaire est normale. Monsieur A. n'est pas désorienté. Une fatigabilité de l'attention et une impossibilité à enchaîner les gestes, ainsi qu'une dysgraphie sont notées.

Cette hospitalisation est émaillée par une fugue, au cours de laquelle le patient se rend au centre ville. Ensuite, son comportement devient plus calme (les neuroleptiques sont maintenus) et un transfert en maison de repos est décidé. Le malade a alors besoin d'une stimulation pour l'alimentation et la toilette. Le traitement de sortie, le 31 août, associe didanosine, halopéridol (6 mg/jour), lévomépromazine (40 mg/jour), tropatépine (1 comprimé/jour), triméthoprime-sulfaméthoxazole, fluconazole et amoxicilline, en raison d'une pneumopathie à pneumocoque.

Au total, le tableau clinique, les résultats des examens microbiologiques sur le LCR, ceux du scanner cérébral font évoquer un CDS.

Le 22 octobre, l'établissement où Monsieur A. poursuivait sa convalescence le transfère au CHU, devant l'installation d'une fièvre, d'une déshydratation et d'une toux productive. Le bilan entrepris met en évidence une nouvelle pneumopathie à pneumocoque. Sur le plan neurologique, une confusion, une désorientation temporo-spatiale, des troubles de l'attention, des propos incohérents sont relevés à l'admission. Le score obtenu au MMSE est de 9/30. Un scanner cérébral est alors effectué. Il montre une atrophie cérébrale et des lésions compatibles avec une encéphalite à VIH. Pendant ce séjour, les neuroleptiques sont remplacés par un anxiolytique qui est rapidement stoppé.

A la mi-novembre, le patient regagne la maison de repos qui assure sa prise en charge et où il a trouvé ses repères.

Dans les mois qui suivent, Monsieur A. revient régulièrement en consultation. A cette occasion, sont constatées, en février 1994, de grandes difficultés de compréhension qui se surajoutent aux troubles déjà mentionnés. En mars, le patient ne fournit plus que des réponses stéréotypées aux questions.

Globalement, l'évolution est marquée par une dégradation importante de l'état général, la survenue de troubles de la déglutition, un hoquet invincible, une anorexie et une perte d'autonomie le confinant au lit.

Le 10 avril 1994, le malade est adressé dans le service à cause d'une détresse respiratoire aiguë. En dépit des mesures de réanimation respiratoire, une aggravation due à une infection à *Pseudomonas* survient. Malgré l'antibiothérapie, celle-ci conduit à un coma et Monsieur A. décède le 18 avril.

Lors de l'examen anatomopathologique du cerveau post-mortem, des lésions anciennes de la capsule blanche interne, dont l'étiologie est indéterminée, sont observées. La recherche de l'antigène p24 est positive.

B. OBSERVATION N°2

Monsieur T., âgé de 53 ans, divorcé, arrive en septembre 1998, dans le service de maladies infectieuses et tropicales de Nancy, après un transfert de Martinique, motivé par un rapprochement familial.

Le patient vient de passer trois mois au CHU de Fort-de-France. Il y avait été adressé par un neurologue, consulté pour la première fois en avril, pour le bilan d'une altération des fonctions cognitives, associée à une dysarthrie. Celle-ci est telle que les échanges avec la famille se font par écrit. Les premiers signes seraient apparus en mai 1997. Devant ce tableau qui s'aggrave, une sérologie VIH est pratiquée en juin 1998. Elle se révèle positive. Le mode de contamination n'est pas connu.

Monsieur T. présente, depuis trois ans, un diabète non-insulinodépendant. Il n'a pas d'antécédent psychiatrique, hormis un épisode dépressif après un accident de la voie publique survenu en 1997. Depuis lors, son activité professionnelle (routier) est interrompue et il est désormais au chômage.

L'examen clinique réalisé lors de son admission à l'hôpital à la Martinique, le 19 juin, montre une détérioration importante des fonctions supérieures, une dysarthrie, un ralentissement idéomoteur, des troubles phasiques (manque du mot important, incapacité à répéter, compréhension très limitée), des signes de syndrome frontal (réflexe de succion, comportement de préhension). La marche est possible, mais est ralentie, à petits pas. Les réflexes ostéotendineux sont normaux et symétriques, sauf les achilléens qui sont diminués. Il n'existe pas de signe de Babinski.

Toute une série d'investigations est alors entreprise. Le taux de lymphocytes T CD4 est de 10%, soit $323/\text{mm}^3$. La charge virale plasmatique est de 538 000 copies/ml ($5,73 \log_{10}$). Dans le LCR, une hypercellulorachie et une protéinorachie modérément augmentée sont notées. La recherche de cryptococque et celle de bacilles acido-alcoolrésistants sont négatives. Celle de papovavirus n'est pas effectuée. Sinon, une anémie et une accélération de la vitesse de sédimentation sont présentes. Les bilans hépatique et rénal sont dans la limite de la normale. Le compte-rendu d'IRM céphalique mentionne la présence d'hypersignaux multiples, grossièrement symétriques de la substance blanche supratentorielle, sans effet de masse, ni prise de contraste, compatibles avec une encéphalite à VIH.

L'équipe de neurologie de Fort-de-France conclut à un CDS probable, une LEMP n'étant pas formellement éliminée, mais la durée d'évolution plaide contre. En dépit de la prescription d'une trithérapie par zidovudine, lamivudine, et nelfinavir, les troubles phasiques, l'atteinte des fonctions supérieures restent stables.

Pendant l'hospitalisation à Nancy à partir du 10 septembre, une nouvelle ponction lombaire est pratiquée et l'hypothèse d'une LEMP peut être écartée, devant l'absence d'ADN de papovavirus dans le LCR. Les résultats de la sérologie syphilitique et du dosage des hormones thyroïdiennes sont, quant à eux, normaux. Sur les clichés d'IRM cérébrale de contrôle, les lésions de la substance blanche ne varient pas. Malgré son efficacité virologique (charge virale plasmatique abaissée à 1 899 copies/ml, le 10 septembre), le traitement antirétroviral doit être modifié à cause d'une neutropénie. A partir du 22 septembre, Monsieur T. reçoit de la stavudine, de la didanosine et du nelfinavir.

Son état n'autorisant pas un retour à domicile et la seule famille qui se soit manifestée ne pouvant pas le prendre en charge de façon continue, un transfert à l'hôpital de Pompey est décidé. Le malade quitte le service le 02 octobre.

Il est vu en consultation à l'hôpital de jour, le mois suivant.

Le 18 décembre, son retour à la Tour Drouet est précipité par la survenue d'une crise d'épilepsie avec signes de focalisation, dans un contexte fébrile. Lors de l'examen neurologique, une somnolence, une hypertonie du membre inférieur gauche sont retrouvées. En outre, un érythème scarlatiniforme généralisé, des lésions cutanées sur la face antérieure des deux jambes très évocatrices de maladie de Kaposi, ainsi qu'un panaris du troisième doigt gauche sont relevés.

Une ponction lombaire est pratiquée. Elle ramène un liquide clair. La chimie est normale et l'examen direct est négatif. La sérologie de toxoplasmose l'est également et le scanner cérébral ne montre pas d'évolution des lésions connues.

L'instauration d'une antibiothérapie adaptée est rapidement suivie d'une apyrexie. Les lésions dermatologiques accompagnées de prurit font suspecter un effet indésirable des antirétroviraux. Leur persistance après arrêt du nelfinavir conduit à les suspendre tous. Cette mesure amène une disparition complète de l'érythème. Celui-ci est alors imputé à la combinaison des deux IN. Ensuite, une thérapie antirétrovirale est reprise : elle comporte, cette fois, du nelfinavir et l'association zidovudine-lamivudine en un seul comprimé.

Par ailleurs, une maladie de Kaposi est diagnostiquée lors de l'examen anatomopathologique des biopsies cutanées réalisées au niveau des deux jambes. Aucune chimiothérapie ne sera entreprise.

Finalement, Monsieur T. quitte le service le 08 février 1999 dans le même état neurologique qu'avant l'hospitalisation. Il est transféré à Pompey.

Pendant la période qui suit, il consulte tous les mois à l'hôpital de jour et aucun changement clinique n'est signalé. L'évolution de sa charge virale plasmatique et celle de son taux de lymphocytes T CD4 sont représentées sur la figure 3.II.1.

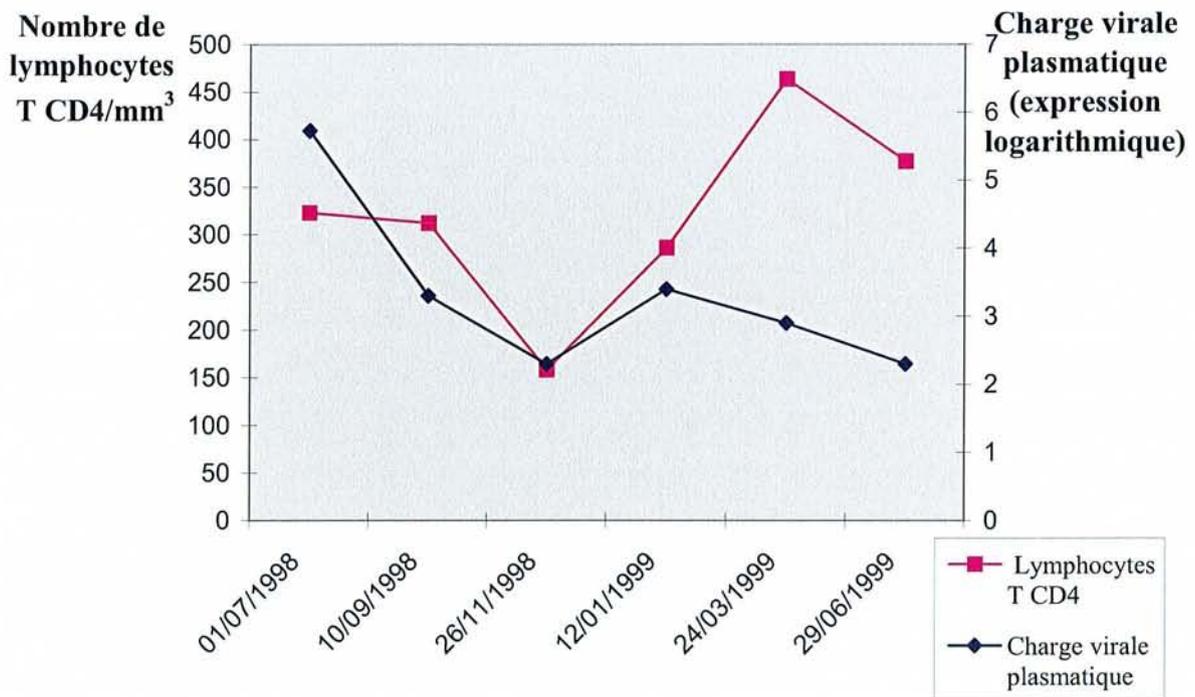
Le 05 juillet, il est adressé au CHU par l'établissement où il séjourne, après la survenue d'une nouvelle crise d'épilepsie, dans un contexte d'hyperthermie. A l'entrée, le patient est cachectique et présente une hémiplégié droite. L'examen cyto bactériologique des urines met en évidence une infection à *Providentia stuartii* qui est traitée.

Le scanner cérébral conclut à une atrophie cortico-sous-corticale et à une atrophie cérébelleuse, sans nouvelle lésion pouvant expliquer la symptomatologie. Les tracés électroencéphalographiques sont, quant à eux, peu voltés, souvent ralentis et paraissent asymétriques aux dépens de la région temporale gauche, du fait d'un aspect de sous-voltage relatif à ce niveau.

Compte tenu de la situation, l'abstention de toute investigation invasive est choisie.

Après quelques semaines de soins palliatifs, Monsieur T. meurt le 31 juillet.

Figure 3.II.1 : Evolution des marqueurs virologique et immunologique après le diagnostic de CDS, chez Monsieur T..



Dates de début des traitements :

AZT + 3TC + NFV	01/07/1998
d4T + ddi + NFV	22/09/1998
AZT + 3TC (en un seul comprimé) + NFV	25/01/1999

C. OBSERVATION N°3

La séropositivité de Monsieur D. est découverte en 1984, à l'occasion du bilan d'une gonococcie, au cours duquel un chancre syphilitique est également diagnostiqué. Cette personne est alors âgée de 22 ans.

Ses autres antécédents médicochirurgicaux comprennent une blastocystose digestive (en 1989), une pyodermite à staphylocoque (en 1989), une hépatite B, l'exérèse d'un kyste à la base du cou, une intervention de réparation après la section d'un tendon à l'avant-bras droit.

Ce jeune homme, bisexuel, qui a connu une période de prostitution homosexuelle, est suivi de façon plus ou moins régulière en fonction de ses déplacements. Il présente un trouble de la personnalité de type antisocial.

A la mi-novembre 1991, Monsieur D., sans emploi, est hospitalisé brièvement dans le service de maladies infectieuses et tropicales, à Nancy, pour un zona intercostal, alors qu'un traitement par zidovudine a été débuté en septembre. Il sort contre avis médical.

En juin 1992, le patient préférant un suivi ambulatoire met un terme à son séjour au bout de 48 heures. Il avouera avoir fait monter lui-même la température de son thermomètre. A l'examen clinique, une leucoplasie chevelue de la langue a été constatée et une pneumocystose pulmonaire suspectée.

Entre août 1992 et septembre 1993, Monsieur D. suspend sa prise en charge.

A son retour à l'hôpital de jour, il reçoit une prescription de zidovudine et de pentamidine. Ce dernier traitement sera remplacé par du triméthoprime-sulfaméthoxazole, en avril 1994. Ultérieurement, la prévention des infections opportunistes sera complétée par de la rifabutine à partir d'août 1995, avec un relais par azithromycine en mai 1996.

Concernant la stratégie antirétrovirale, la zidovudine seule est maintenue jusqu'en avril 1995 (soit au total pendant 19 mois), puis lui succède une bi-thérapie jusqu'en mai 1996, c'est-à-dire pendant une durée de 13 mois. Celle-ci est alors stoppée et remplacée par la didanosine, à laquelle viendront s'ajouter de la stavudine et du ritonavir, en juillet 1996. Cette trithérapie est poursuivie jusqu'en novembre 1996, date à laquelle le patient décide d'arrêter le ritonavir.

Ensuite, il reste sous stavudine et didanosine, puis l'indinavir est associé en janvier 1997. A partir de ce moment, Monsieur D. entame donc une nouvelle période de trithérapie.

Par ailleurs, il reçoit assez régulièrement un traitement anxiolytique et hypnotique, les psychotropes employés changeant souvent.

Sur le plan clinique, entre octobre 1993 et décembre 1998, les épisodes infectieux liés au VIH se résument à quelques candidoses oropharyngées.

Les premiers troubles de la mémoire sont signalés en mars 1994 et le patient les imputant à la zidovudine, l'arrête. Après une interruption d'un mois, celle-ci sera reprise. L'évolution est marquée par la survenue d'un syndrome anxiodépressif et la persistance d'une altération de la mémoire. Ce tableau motive une hospitalisation en septembre 1996. A cette époque, Monsieur D. est agent d'entretien.

Les doléances se limitent à une asthénie depuis plusieurs mois et à une baisse de l'appétit. Une humeur dépressive, une anxiété, une perturbation du sommeil avec des difficultés d'endormissement, un ralentissement idéomoteur net avec apathie, des troubles de l'attention et de la mémoire à court terme sont relevés. Le reste de l'examen neurologique est normal. Le bilan réalisé ne révèle aucune cause organique. Le psychiatre du service entreprend alors un traitement par amisulpride (150 mg/jour) qui n'est pas renouvelé en octobre.

Ensuite, au cours de l'année 1997, les comptes-rendus de consultations mentionnent, tour à tour, une légère confusion, une désorientation, un ralentissement psychomoteur, mais parallèlement, le patient abuse des benzodiazépines. De plus, une thymie dépressive réapparaît en juin, après que Monsieur D., mis à la porte par son amie, se retrouve seul et dans l'incapacité de s'occuper de lui-même. Le médecin lui prescrit alors de la fluoxétine. A ce moment, le stade de l'infection, selon la classification des CDC, est B3.

Début décembre, une hospitalisation à Pompey est décidée, puis, devant la sévérité du déficit cognitif, toute une série d'investigations est mise en œuvre. Le taux de lymphocytes T CD4 est alors de 7% (soit $75/\text{mm}^3$), tandis que la charge virale plasmatique mesurée en novembre est de 1 350 copies/ml ($3,1 \log_{10}$). L'antigénémie pp65 est négative ; les bilans hydro-électrolytique, rénal et hépatique sont normaux. La ponction lombaire pratiquée ramène un liquide clair, avec une hypercellulorachie et une hyperprotéinorachie. L'examen anatomopathologique n'identifie pas de cellule suspecte de malignité. L'examen direct, la culture, la recherche d'ADN de toxoplasme par PCR, celle de papovavirus sont négatifs. La concentration d'IFN- α n'est pas augmentée et le nombre de copies d'ARN VIH dans le LCR est de 20 620/ml ($4,3 \log_{10}$).

L'IRM céphalique montre, quant à elle, une pathologie nécrosante atteignant la substance blanche de façon diffuse, prédominant nettement au niveau temporal gauche.

Une évaluation neuropsychologique est effectuée grâce à la BEC 96 et le score obtenu est de 60/96, traduisant un déficit cognitif sévère.

Selon les conclusions des radiologues, l'aspect de l'imagerie cérébrale correspond plus à une LEMP qu'à une encéphalite à VIH. Cependant, le fait que le virus JC n'ait pas été mis en évidence n'est pas en faveur de la première hypothèse. Au total, le diagnostic de CDS probable est retenu.

L'IRM céphalique de contrôle, en janvier 1998, relève une stabilité des lésions déjà détectées auparavant, ainsi que l'apparition de deux anomalies supplémentaires en regard du carrefour ventriculaire gauche.

Le score de la BEC 96 du 16 février, lui, est identique à celui du précédent test. L'orthophoniste qui la lui fait passer, note que Monsieur D. présente une détérioration cognitive sévère avec manque du mot, troubles de la mémoire auditive et visuelle. Cependant, le ralentissement psychomoteur et la désinhibition sont accentués. A ce moment, la patient est incapable de gérer son traitement : il ignore le nom, la posologie, l'heure des prises de ses médicaments ; par exemple, il prend du nitrazépam à la place de la zidovudine.

Dans ces conditions, une hospitalisation est programmée, afin de permettre l'observation de la trithérapie. D'autre part, la proposition de biopsie cérébrale ayant été refusée par les neurochirurgiens, un traitement d'épreuve antitoxoplasmique par pyriméthamine et sulfadiazine est débuté. Celui-ci sera stoppé au bout de quelques semaines, en raison d'une mauvaise tolérance.

Dans un premier temps, le malade est transféré à Pompey, puis la visite biquotidienne d'une infirmière est organisée, pour assurer la prise des médicaments, à son domicile, au foyer, où il réside.

Globalement, au cours de l'année 1998, le patient se repère mieux dans l'espace et dans le temps, mais le déficit mnésique reste stable. Peu à peu, le tableau se complète avec une marche qui devient hésitante. En outre, une leucoplasie chevelue de la langue est diagnostiquée en novembre.

Sur le plan thérapeutique, en mars 1998, l'indinavir est remplacé par du nelfinavir à cause de vomissements, puis la prophylaxie des infections à mycobactéries atypiques est changée en juin. Cette dernière sera stoppée en février 1999, en même temps que la fluoxétine qui sera rapidement réintroduite.

En mars 1999, Monsieur D. apprenant qu'il va devoir purger une peine de prison de plusieurs mois, quitte le foyer, où il est hébergé. Le non-respect du contrat de soins justifie une hospitalisation à Pompey pour veiller au suivi du traitement. De façon contemporaine, des troubles de l'équilibre qui s'aggravent sont signalés.

Ensuite, les difficultés d'observance à domicile, en dépit des visites de l'infirmière, conduisent à simplifier le schéma thérapeutique en choisissant la névirapine et l'association zidovudine-lamivudine en un seul comprimé (en juillet 1999).

L'apparition de vertiges, puis de chutes répétées, motivent la réalisation d'un scanner cérébral en novembre. Les clichés montrent de multiples séquelles nécrotiques temporales gauches et une atteinte de la substance blanche hémisphérique gauche, sans évolution visible. Un bilan plus approfondi a lieu dans le cadre d'une hospitalisation, alors que le patient est incarcéré. A l'issue de l'examen clinique sont rapportés une agraphie, une acalculie, une légère dysarthrie, un syndrome cérébelleux statique, mais surtout cinétique. Devant la négativité des résultats des investigations, l'équipe médicale conclut à des chutes probablement en rapport avec l'évolution du CDS.

Par la suite, la symptomatologie s'améliore transitoirement, avant de s'accentuer en mars 2000. Aucune nouvelle image pathologique n'est alors relevée sur le scanner cérébral. Suite à une altération de l'état général, Monsieur D., qui a recouvré la liberté, est hospitalisé au CPN. Sa sortie est prononcée au bout de six semaines.

Reste que sa perte d'autonomie (présence d'un syndrome frontal, d'un syndrome cérébelleux, d'un ralentissement idéomoteur) nécessite une prise en charge. A nouveau, des soins infirmiers à domicile sont organisés, afin de pourvoir à l'hygiène corporelle et à la prise des médicaments.

Ces mesures s'avèrent insuffisantes et l'état du patient impose une surveillance plus intensive. Dans ces conditions, il est adressé au CPN, en HDT, en juillet 2000. Dans le pavillon où il séjourne, son comportement est calme et l'observation du traitement est assurée.

Parallèlement, le malade revient régulièrement en consultation, à l'hôpital de jour du service de maladies infectieuses. Après un entretien, en avril 2001, l'orthophoniste constate que le ralentissement idéatoire semble majoré, les autres manifestations (troubles de l'attention et de la mémoire, hypophonie) étant stables. Si Monsieur D. est bien orienté dans le temps et dans l'espace, il a un déficit mnésique qui porte sur la mémoire de travail, la mémoire sémantique et épisodique, rétrograde et antérograde. Il reste incapable de décrire ses médicaments, d'indiquer le nom de son médecin. En outre, il évoque des pulsions sexuelles.

En dépit de cette situation, de la présence de troubles du comportement graves et des antécédents judiciaires sérieux de cette personne, l'ensemble étant rappelé au cours d'une rencontre entre les deux équipes, les psychiatres projettent de la laisser sortir dans le courant du mois de juin. Devant cette initiative dangereuse pour le patient lui-même et pour les autres, Monsieur le

Professeur May avertit le Procureur de la République. Finalement, la levée de la mesure d'HDT n'aura pas lieu.

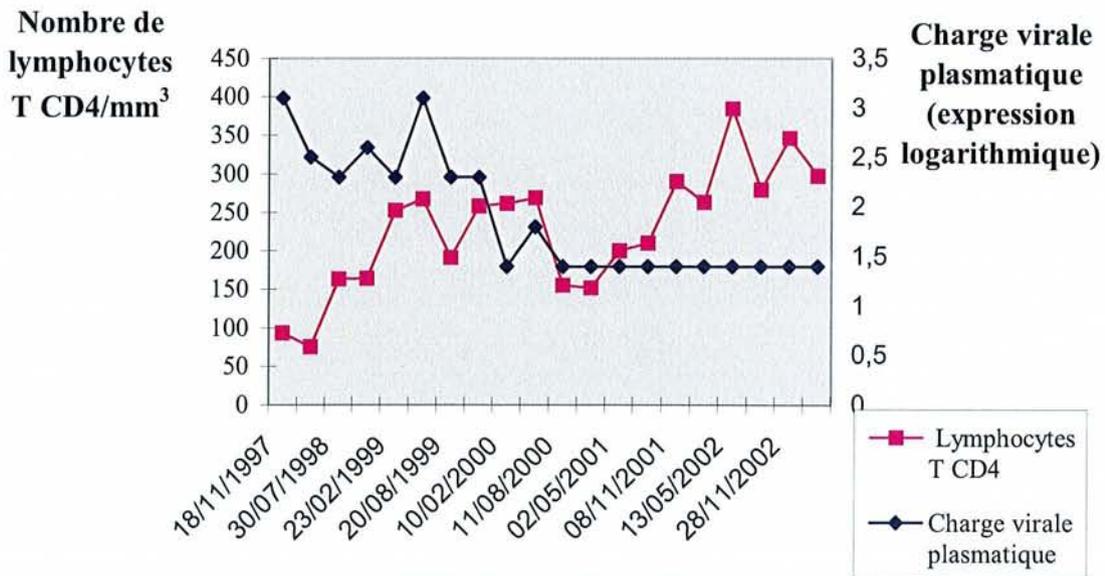
L'hospitalisation au CPN est donc poursuivie avec des consultations mensuelles dans le service de maladies infectieuses. L'état de santé du malade reste stationnaire sous trithérapie par névirapine et zidovudine-lamivudine.

Celle-ci permet un contrôle optimal de la charge virale (inférieur au seuil de détection de 25 copies/ml, en février 2003) et le maintien d'un taux de lymphocytes T CD4 (21% soit 297/mm³) qui autorise l'arrêt du triméthoprime-sulfaméthoxazole. La figure 3.II.2 retrace l'évolution des marqueurs virologique et immunologique.

La seule complication de la thérapie antirétrovirale a été la survenue d'une hyperlipidémie mixte qui a justifié une prise en charge médicamenteuse d'octobre 2000 à février 2002.

Par ailleurs, après avoir pris de la fluoxétine (20 mg/jour) pendant 28 mois d'affilée (de mars 1999 à juillet 2001), Monsieur D. reçoit un neuroleptique (cyamémazine) depuis décembre 2002.

Figure 3.II.2 : Evolution des marqueurs virologique et immunologique après le diagnostic de CDS, chez Monsieur D..



Dates de début des traitements :

ddI + d4T + IDV	23/01/1997
ddI + d4T + NFV	19/03/1998
AZT + 3TC (en un seul comprimé) + NVP	22/07/1999

D. OBSERVATION N°4

La première hospitalisation de Monsieur I., dans le service de maladies infectieuses et tropicales, a lieu au début de l'année 1984. A cette époque, il est âgé de 27 ans. Une méningopolyradiculonévrite virale est diagnostiquée et, lors d'une consultation de contrôle, en mars, l'existence d'adénopathies multiples est mise en évidence.

La positivité de la sérologie VIH est découverte en septembre 1989 ; elle est consécutive à des rapports hétérosexuels.

Le patient n'a comme autre antécédent connu qu'une appendicectomie. Il est marié, a un enfant.

Sa première consultation, à la Tour Drouet, dans le cadre de l'infection par le VIH, a lieu en novembre 1992. Une candidose oropharyngée est signalée. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole et la zidovudine sont débutés respectivement en décembre 1992 et en janvier 1993.

Ensuite, pendant deux ans, la personne interrompt son suivi. A son retour, en avril 1996, une nouvelle candidose oropharyngée est notée. En juin, celle-ci est toujours présente et une hyperréflexie ostéotendineuse, un élargissement du polygone de sustentation sont constatés. La charge virale plasmatique est alors de 99 020 copies/ml (5 log₁₀). Une bithérapie par zidovudine et didanosine est entamée. De plus, le patient est mis sous triméthoprime-sulfaméthoxazole et azithromycine. Le ritonavir est introduit, lui, au début de juillet. A ce moment, Monsieur I., électricien de profession, est au stade B3 de la classification des CDC.

Le 17 juillet, l'évolution depuis quelques jours, de troubles des fonctions supérieures et du comportement (agressivité) conduisent sa famille à demander une hospitalisation dans le service. A l'entrée, l'injection d'une ampoule de dropéridol est nécessaire pour contrôler un état d'agitation important avec opposition, passage à l'acte sur des objets. Une obnubilation de la conscience, une labilité de l'attention, une humeur instable, une hyperréflexie ostéotendineuse, ainsi qu'un élargissement du polygone de sustentation sont relevés. Il n'existe pas de signe méningé, ni de signe de focalisation. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le taux de lymphocytes T CD4 est alors de 15%, soit 91/mm³. L'ionogramme sanguin, les bilans hépatique et rénal sont normaux. Dans le sérum, l'antigène pp65 n'est pas isolé. Une ponction lombaire est effectuée. La cytologie et la chimie du LCR sont sans anomalie. A l'examen anatomopathologique, seule une discrète inflammation à caractère lymphocytaire est signalée. La concentration d'IFN- α n'est pas augmentée. Les cultures, la recherche de cryptocoque, celle de CMV par PCR, ainsi que celle de polyomavirus, sont négatives.

L'IRM cérébrale conclut à des lésions de la substance blanche, évocatrices de LEMP, associées à une atrophie cortico-sous-corticale.

Cependant, l'absence de virus JC dans le LCR rend l'hypothèse évoquée peu probable.

L'évaluation neuropsychologique est impossible, en raison de propos délirants centrés sur la négation de l'infection et à tonalité mégalomaniacque. Ainsi, le patient serait séronégatif : un piranha aurait mangé ses virus et celui-ci serait dans un aquarium, recouvert de chaux vive...Il lui aurait arraché les yeux...

Par ailleurs, au cours de l'hospitalisation, une dermite séborrhéique est diagnostiquée.

Le traitement neuroleptique entrepris, associant halopéridol et cyamémazine, amène rapidement une sédation.

La mise en place d'une mesure de protection juridique est envisagée.

Un retour à domicile n'étant pas possible et la mère de Monsieur I. ne pouvant le prendre en charge, celui-ci est transféré au centre hospitalier d'Epinal pour rapprochement familial, en attendant qu'un hébergement dans une structure adaptée soit trouvé.

Le malade quitte le service avec une prescription de zidovudine, didanosine, ritonavir, triméthoprime-sulfaméthoxazole, azithromycine, halopéridol (3 mg/jour) et cyamémazine (75 mg/jour).

Pendant son séjour à Epinal, son état nécessite une hospitalisation au centre psychothérapique de Ravenel. Lors de l'admission, le 6 août, le psychiatre note des troubles des fonctions supérieures, une labilité de l'attention, une amnésie de fixation, une instabilité thymique, un délire discret avec thèmes flous familiaux, une incontinence nécessitant le port d'une couche.

Une augmentation légère des posologies de neuroleptiques et l'administration de flunitrazépam en raison de perturbations du sommeil entraînent une stabilisation du comportement. Néanmoins, les déficits attentionnel et mnésique persistent. Le sommeil est restauré grâce à l'hypnotique.

Dans ces conditions, le maintien dans une unité de psychiatrie est difficile, compte tenu notamment de la désinhibition de certains malades.

Monsieur I. regagne alors le centre hospitalier d'Epinal, le 23 août. Dans le service de médecine, les troubles du comportement et la confusion s'accroissent. A un état confusodélirant viennent s'ajouter des fugues répétées. Au cours de l'une d'elles, le patient tente d'acheter une voiture.

De plus, l'observance du traitement est difficile, l'équipe soignante devant vérifier systématiquement les prises. La situation est encore compliquée par l'échec des recherches menées pour trouver un établissement d'accueil de long séjour.

Devant cette aggravation, un nouveau transfert à Ravenel est programmé, mais le malade fugue du service juste avant son départ.

Après cette période très mouvementée, nous retrouvons Monsieur I. à Nancy, en septembre 1997. Entre temps, il a été suivi à Tarbes. En juillet 1997, l'augmentation de la charge virale plasmatique accompagnée d'une chute du taux de lymphocytes T CD4 a motivé un changement de trithérapie. L'association choisie est composée de stavudine, de lamivudine, et de nelfinavir.

A partir de septembre, la prise en charge ambulatoire à l'hôpital de jour de maladies infectieuses reprend. L'état du patient s'est nettement amélioré. Il ne se plaint que de troubles de la mémoire portant sur les faits récents. A l'examen neurologique, seules quelques dyskinésies siégeant aux membres supérieurs sont signalées. Le traitement psychotrope se limite désormais à un anxiolytique.

L'évolution est simplement marquée par la survenue d'une dermite séborrhéique du visage en avril 1998 et par des épisodes récurrents de candidose oropharyngée.

Les symptômes qui avaient motivé sa mise sous tutelle s'étant amendés, Monsieur I. demande la levée de la mesure de protection des biens. Celle-ci est transformée en curatelle au début de l'année 1999.

En mai 1998, la prophylaxie des infections à mycobactéries atypiques est modifiée, avant d'être stoppée en même temps que le triméthoprime-sulfaméthoxazole en décembre 1998, le statut immunitaire le permettant.

En janvier 2001, devant la diminution de l'efficacité virologique de la trithérapie, un test génotypique de résistance est effectué. Après avoir analysé ses conclusions, l'équipe médicale décide, en mars, d'adopter une stratégie reposant sur la stavudine, la didanosine et l'éfavirenz. Celle-ci permet rapidement un contrôle de la charge virale plasmatique qui passe sous le seuil de détection.

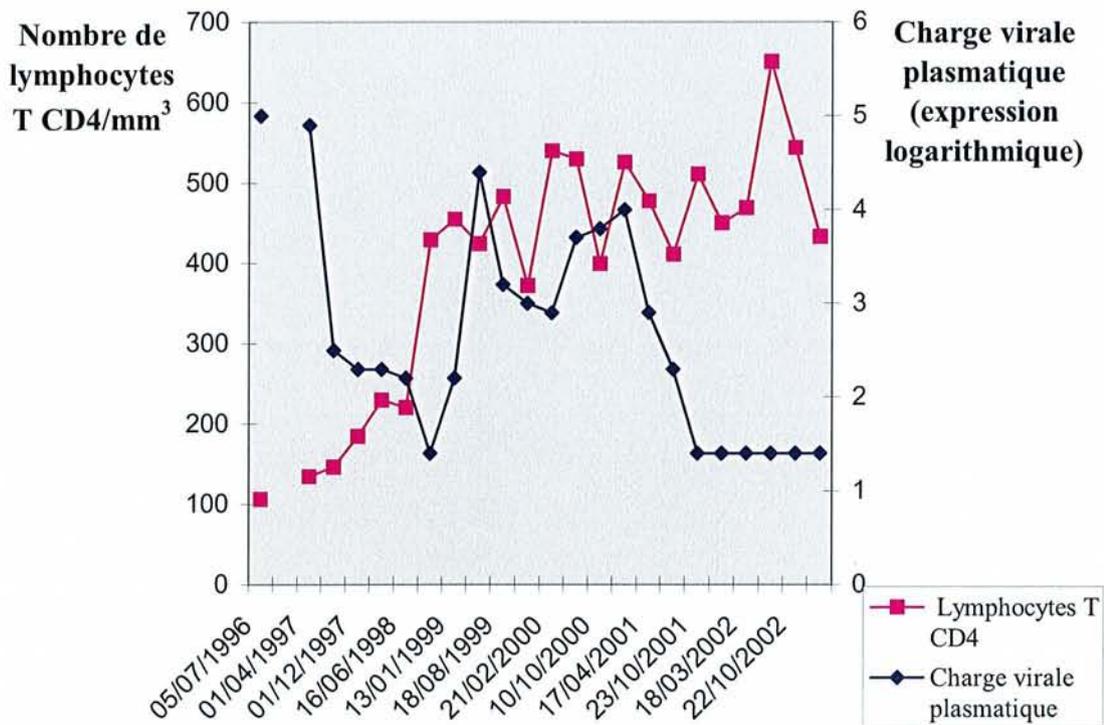
En mai 2002, des manifestations de lipodystrophie (fonte musculaire importante au niveau des muscles fessiers et sillon nasogénien très marqué) font envisager un changement de traitement, la combinaison de stavudine et de didanosine étant incriminée. Celui-ci sera effectif lors de la consultation

suivante en juillet et Monsieur I. reçoit depuis lors l'association de zidovudine-lamivudine-abacavir en un seul comprimé.

De juillet 2002 jusqu'en mars 2003, les seuls évènements infectieux liés au VIH qui sont survenus sont un zona thoracique et une candidose oropharyngée récurrente.

En outre, cette trithérapie donne des résultats virologique et immunologique très satisfaisants. La figure 3.II.3 retrace l'évolution des marqueurs au cours du temps.

Figure 3.II.3 : Evolution des marqueurs virologique et immunologique après le diagnostic de CDS, chez Monsieur I..



Dates de début des traitements :

AZT + ddI + RTV	05/07/1996
d4T + 3TC + NFV	fin 07/97
d4T + ddI + EFV	16/03/2001
AZT + 3TC + ABC	23/07/2002

E. OBSERVATION N°5

Monsieur C., vendeur, est âgé de 25 ans, au moment de la découverte de sa séropositivité, en novembre 1988. Bisexuel, il vit alors avec son amie et est père d'un enfant dont la sérologie s'avérera négative. Il n'a pas d'antécédents, en particulier psychiatriques.

Après une brève hospitalisation en novembre 1989, au cours de laquelle une pneumopathie bactérienne est traitée, il bénéficie d'une prise en charge ambulatoire dans le service de maladies infectieuses et tropicales. La zidovudine et le triméthoprime-sulfaméthoxazole sont débutés respectivement en juin et en août 1990, puis la zalcitabine et la rifabutine sont ajoutées en mars 1995.

De novembre 1993 à mars 1995, seuls quelques épisodes de candidose oropharyngée sont signalés.

En mai 1995, le patient interrompt son suivi.

Lors de son retour, en mars 1996, l'oesogastroduodénoscopie, réalisée en raison d'une altération de l'état général, montre une candidose oesophagienne et il existe également une candidose oropharyngée. A ce moment, Monsieur C. entre dans le stade C3 de l'infection, selon la classification des CDC.

Un mois plus tard, un syndrome infectieux aigu motive son hospitalisation. Une pneumopathie à pneumocoque et une leucoplasie chevelue de la langue sont diagnostiquées. L'examen neurologique ne retrouve pas de troubles de la conscience, ni de l'équilibre, ni de signes de focalisation. Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques. En fait, le tableau psychiatrique est au premier plan. L'orientation dans l'espace est bonne ; par contre, l'orientation dans le temps est altérée. Le déficit mnésique est important. Le patient exprime des idées délirantes et son comportement est gravement perturbé, avec une impulsivité, des actes incongrus (il urine dans un verre, défèque dans le lavabo, se promène sans slip dans le couloir, ...). Un traitement par alimémazine, rapidement relayé par de la cyamémazine (75 mg/jour) est commencé.

Le taux de lymphocytes T CD4 est alors inférieur à 1%. L'antigénémie p24 est de 20 pg/ml. La β_2 microglobulinémie est de 3,6 mg/l. L'examen cytochimique du LCR est normal. La concentration d'antigène p24 dans ce compartiment est de 13 pg/ml. Les cultures, ainsi que la recherche de cryptocoque sont négatifs.

Sur les clichés de tomographie cérébrale, aucun processus tumoral ou infectieux n'est décelé, mais un élargissement des sillons corticaux est signalé.

Devant ce tableau clinique, le médecin adresse Monsieur C, avec un premier certificat d'HDT, au CPN. L'hospitalisation est refusée par le psychiatre

du service d'accueil des urgences, si bien que le malade revient à la Tour Drouet. Finalement, un transfert à Pompey est organisé le 09 mai et les démarches pour mettre en place une mesure de protection des biens sont enclenchées.

En avril et en mai, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, puis la bithérapie par zidovudine et zalcitabine sont repris. La charge virale plasmatique est de 273 640 copies/ml (5,4 log₁₀). Le mois suivant, la zidovudine doit être arrêtée, en raison d'une anémie et d'une neutropénie. En juillet, la zalcitabine est abandonnée au profit d'une trithérapie par lamivudine, stavudine et ritonavir. En septembre, cette association et la poursuite du traitement neuroleptique permettent de constater une nette amélioration de la symptomatologie. Cette évolution s'accompagne de bons résultats immunovirologiques (charge virale plasmatique de 935 copies/ml et taux de lymphocytes T CD4 de 3%, soit 89 /mm³). Cependant, un effet secondaire conduit à suspendre le ritonavir et à le remplacer par l'indinavir. Le 29 octobre, le patient quitte l'hôpital de Pompey. Fin janvier 1997, l'ensemble des antirétroviraux est interrompu devant la survenue d'une neuropathie périphérique. Finalement, la stavudine est incriminée et un nouveau schéma thérapeutique est retenu. Il comporte de la zidovudine, de la lamivudine et de l'indinavir. Sur le plan infectieux, l'évolution n'est marquée que par des épisodes récurrents de candidose oropharyngée, une pneumopathie de la base droite (en février 1997) et un zona thoracique (en novembre 1997).

Alors qu'il reçoit régulièrement un anxiolytique (oxazépam) depuis l'arrêt de la cyamémazine en décembre 1996, et que du tiapride a été ajouté depuis quelques mois, Monsieur C. fait une première tentative de suicide en juin 1998. Après une hospitalisation de six jours à Pompey, son humeur s'améliore. Un antidépresseur également actif sur les algies post-zostériennes est prescrit (amitriptyline : 45mg/jour) et une poursuite des consultations chez le psychiatre qui le prend en charge depuis plusieurs mois est prévue.

En avril 1999, un échappement thérapeutique confirmé conduit le médecin à proposer au patient de participer à l'essai Narval. Celui-ci compare l'efficacité de nouvelles stratégies dont le choix est guidé ou non par un résultat de test de résistance phénotypique ou génotypique. En mai, l'association amprénavir, didanosine et névirapine est alors prescrite.

Face à une absence de réponse virologique et le malade ayant été inclus dans le bras contrôle, des tests de résistance sont effectués. Ils permettent de sélectionner une nouvelle multithérapie (composée de stavudine, de didanosine et d'abacavir), à laquelle vient s'ajouter deux semaines plus tard de l'éfavirenz (septembre-octobre 1999).

Au cours des consultations suivantes, Monsieur C. déclare se sentir anxieux et avoir des cauchemars pendant son sommeil. Il lui est alors conseillé de prendre l'éfavirenz, le soir. Cette mesure permet une diminution de ceux-ci.

Mais voilà que début décembre, la survenue d'une intoxication médicamenteuse volontaire précipite son retour à la Tour Drouet. Il y est transféré après un bref séjour au centre hospitalier de sa ville de résidence. Au cours de celui-ci, il a verbalisé des idées suicidaires. A son arrivée dans le service, le patient est parfaitement orienté dans le temps et dans l'espace. Il se plaint d'une amnésie antérograde, d'une dysarthrie et de tremblements fins des extrémités. L'examen neurologique ne relève qu'un syndrome vestibulaire périphérique incomplet. Un MMSE est pratiqué : il met en évidence une acalculie, une difficulté à l'écriture et le score obtenu est de 24/30.

Les résultats du bilan qui est réalisé sont négatifs et l'hypothèse d'un probable effet indésirable de l'éfavirenz est retenue, ce qui conduit à l'arrêter. (Il sera toutefois repris à distance pendant une courte période). Les cauchemars disparaissent alors. Parallèlement, un suivi psychologique est organisé au centre médicopsychologique de son secteur et l'amitriptyline est maintenue jusqu'en mai 2000.

Dans les mois qui suivent, deux épisodes de candidose oropharyngée surviennent. En septembre 2000, le taux de lymphocytes T CD4 est de 6%, soit $132/\text{mm}^3$ et la charge virale plasmatique est de 21 400 copies/ml ($4,3 \log_{10}$).

Après la consultation d'octobre, Monsieur C. interrompt sa prise en charge pendant un an.

Une probable intoxication médicamenteuse volontaire avec consommation importante d'alcool motive son transfert à Nancy, après une première phase de soins dans le centre hospitalier de sa ville. A l'entrée, l'examen neurologique est sans particularité et une candidose oropharyngée est constatée.

Le taux de lymphocytes T CD4 est effondré (inférieur à 1%) et la charge virale plasmatique est élevée (246 000 copies/ml). Le scanner cérébral est normal.

Une nouvelle trithérapie est débutée. Elle comprend l'association zidovudine-lamivudine en un seul comprimé et le lopinavir/r. Parallèlement, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et l'azithromycine sont repris. Sur l'ordonnance figure aussi du lorazépam (1 mg/jour au coucher). La psychothérapie, elle, est à nouveau menée chez un psychiatre libéral.

Par ailleurs, le patient bénéficie de la visite d'une infirmière à domicile, une fois par jour, pour la prise de son traitement.

Néanmoins, il se sent isolé, se plaint d'une anxiété, d'un manque d'occupation. De plus, il décrit des difficultés relationnelles avec sa famille et une impression d'irritabilité avec ses amis. En réponse à ses doléances, il lui est

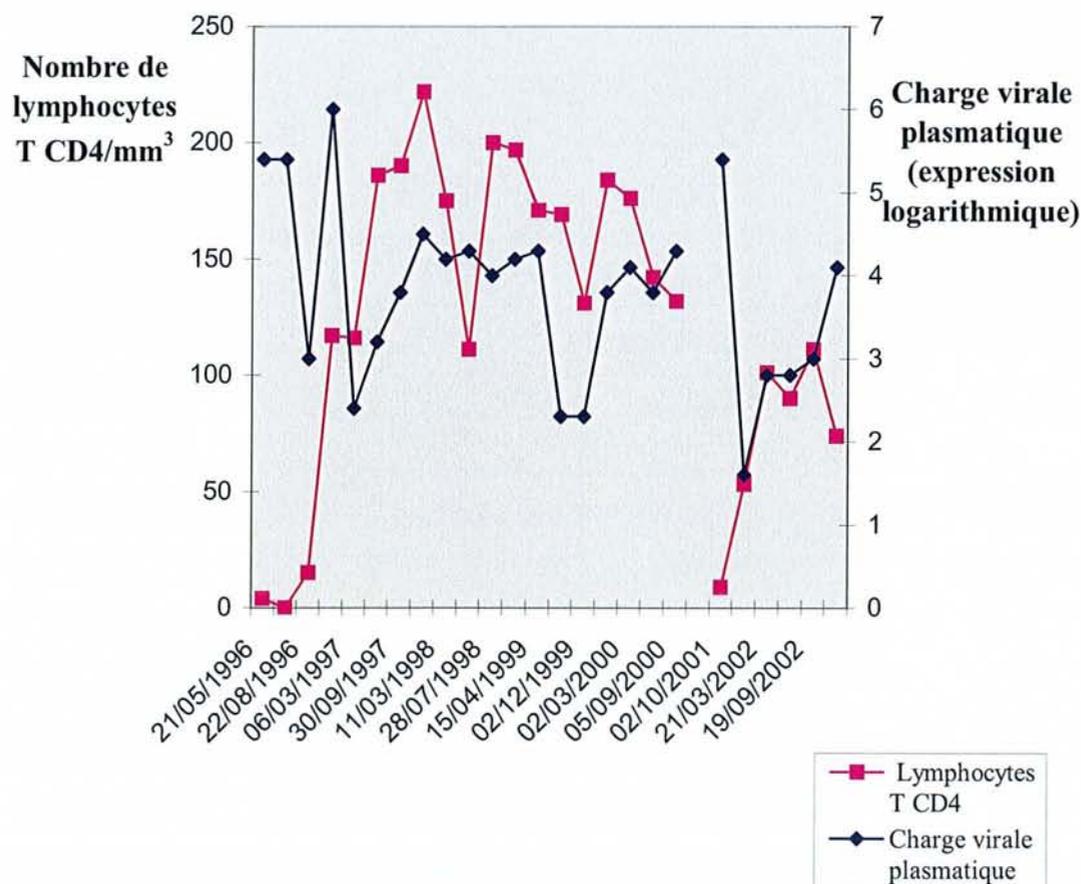
proposé de fréquenter le centre d'accueil à temps partiel de son lieu de résidence et un anxiolytique est prescrit (oxazépam : 25 mg le soir). Grâce à la psychothérapie et au traitement médicamenteux, l'anxiété s'amende.

L'évolution ultérieure, neuropsychologique et infectieuse, est favorable et le régime thérapeutique introduit en octobre 2001 est poursuivi.

Cette association a induit une lipodystrophie avec fonte adipeuse au niveau des joues et des fesses et une accumulation de graisse localisée à l'abdomen.

En avril 2003, le taux de lymphocytes T CD4 est de 5%, soit 87 /mm³ et la charge virale plasmatique est de 15 500 copies/ml (4,2 log₁₀). Les valeurs des marqueurs virologique et immunologique mesurées au cours de la prise en charge sont indiquées sur la figure 3.II.4.

Figure 3.II.4 : Evolution des marqueurs virologique et immunologique après le diagnostic de CDS, chez Monsieur C..



Dates de début des traitements :

(pas de traitement	11/03/1996)
AZT + ddC	21/05/1996
ddC	13/06/1996
3TC + d4T + RTV	18/07/1996
3TC + d4T + IDV	26/09/1996
3TC +AZT+ IDV	16/02/1997
3TC + AZT (en un seul comprimé) + IDV	14/05/1998
APV + ddI + NPV	27/05/1999
d4T + ddI + ABC	30/09/1999
d4T + ddI + ABC + EFV	13/10/1999
d4T + ddI + ABC	02/12/1999
d4T + ddI + ABC + EFV	03/01/2000
d4T + ddI + ABC	02/03/2000
AZT + 3TC (en un seul comprimé) + LPV/r	02/10/2001

F. COMMENTAIRES

En premier lieu, ces observations montrent que les présentations cliniques sont variables. Elles décrivent également deux situations, où l'imagerie cérébrale était atypique et pour tout dire trompeuse. En effet, les comptes-rendus d'IRM céphalique étaient en faveur de lésions de LEMP. Les résultats négatifs de la recherche d'ADN viral de virus JC dans le LCR ont permis de trancher et de conclure à un CDS probable.

Par ailleurs, parmi les quatre sujets ayant reçu une trithérapie au moment de la survenue du CDS, deux venaient de reprendre depuis quelques semaines un traitement après une interruption de suivi et un autre était naïf. Ces circonstances ont pu contribuer à une meilleure réponse immunovirologique [180, 820].

Aux difficultés classiquement rencontrées dans la prise en charge (observance relative, compliquée encore ici par la détérioration cognitive ; échappement thérapeutique ; apparition d'effets indésirables), s'ajoutent celles qui sont liées à la présence de troubles psychiatriques. Pour trois malades, un transfert en milieu spécialisé a effectivement été réalisé, l'un d'entre eux étant même hospitalisé en HDT depuis plusieurs années. Un autre patient est, lui, suivi en ambulatoire.

Soulignons ici la place qu'a jouée l'accueil à l'hôpital local de Pompey. Trois personnes y ont séjourné, Monsieur C. après que son admission au CPN ait été refusée, Monsieur T. pendant plus de six mois jusqu'à son décès et Monsieur D. à plusieurs reprises. Cette structure de proximité est un atout indéniable. Ailleurs, la recherche d'un hébergement en unité de suite peut rester vaine (cf l'observation de Monsieur I.).

Les quatre cas cliniques les plus récents relatent des profils évolutifs divers :

- une absence d'amélioration clinique, suivie du décès ;
- des résultats immunovirologiques très satisfaisants avec un tableau de séquelles invalidantes et une lente aggravation ;
- un succès thérapeutique complet ;
- un autre un peu moins marqué, chez un sujet d'une grande fragilité psychologique.

Si nous comparons les associations d'antirétroviraux prescrites au cours de la première année après le diagnostic, nous constatons qu'elles comportaient toutes de la zidovudine ou de la stavudine, deux IN qui ont avec l'abacavir la meilleure diffusion dans le LCR [168, 504, 506] et le rapport concentration dans le LCR/CI₅₀ le plus élevé [427]. Concernant les IP, nous savons aujourd'hui que l'indinavir a les caractéristiques pharmacocinétiques les plus favorables à une efficacité dans le SNC [405, 427, 428, 726]. Mais ces données ont été établies à distance de la mise sur le marché de cette classe de médicaments et à cette époque, elles n'étaient pas connues. Quoiqu'il en soit, deux malades ont reçu de l'indinavir au cours de la période considérée, l'un pendant quelques mois seulement, à cause d'effets indésirables.

Néanmoins, bénéficier d'un traitement optimal est une chose, le prendre en respectant les consignes en est une autre. L'intervention d'une infirmière à domicile est un moyen de favoriser l'observance et cette mesure a été mise en place pour deux personnes.

Outre les antirétroviraux, l'administration de neuroleptiques est notée dans quatre observations. A chaque fois, elle a été effectuée en utilisant une posologie réduite et a été globalement bien tolérée : seules quelques dyskinésies sont signalées chez un sujet.

CONCLUSION



« Quand est-ce qu'un Oppenheimer trouvera l'arme terrible qui (...) mettra le virus à genoux ? A quand notre Hiroshima, le remède de cheval que l'on nous promet et qui ne manquera pas lui aussi d'avoir des retombées toxiques ? »

DREUILHE A E.
Corps à corps. Journal de sida.
Paris : Gallimard, 1987 : 204.

Notre étude est, à notre connaissance, la première en France à avoir évalué l'impact des trithérapies sur le CDS avec un recul de six ans. Elle a mis en évidence leurs effets bénéfiques, à savoir un nombre de cas observés inférieur au nombre estimé par calcul, une amélioration clinique durable chez la majorité des patients en vie au 31 décembre 2002 et une augmentation significative de la survie.

Il ne faudrait pas croire pour autant que cette pathologie appartient à une époque révolue. Elle reste la première cause de démence chez les 25-40 ans [196]. L'allongement de la durée de vie au stade de sida [434, 496, 585, 598] et le fait que la maladie apparaisse le plus souvent au cours de cette période [130, 802] font craindre une hausse de sa prévalence. Or, celle-ci semble se confirmer d'après des données américaines [486]. En outre, le fait que la fréquence de survenue du CDS chez des sujets à la phase avancée de l'infection ne soit pas modifiée [665] et qu'il progresse chez une partie d'entre eux [206] montre les limites des stratégies thérapeutiques actuelles.

Si sous l'influence des trithérapies, globalement le cours de l'affection a changé, ne négligeons pas le défi posé par les évolutions défavorables. Quels sont donc les paramètres qui déterminent la réponse au traitement ? Comment accroître celle-ci ? Des facteurs génétiques de l'hôte interviennent-ils ?

L'arrivée de nouvelles molécules agissant sur d'autres cibles, comme le T20 par exemple, laisse espérer une meilleure efficacité. Par ailleurs, étant donné que la BHE limite la pénétration des antirétroviraux dans le SNC, il est important de développer des agents agissant sur d'autres voies que la réplication virale.

En pratique, pour le moment, faute de marqueur prédictif spécifique, un test d'évaluation neuropsychologique devrait être pratiqué régulièrement chez toute personne sidéenne ou ayant un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$. A cet effet, l'échelle de démence VIH [607] ou sa version simplifiée [171] paraissent tout à fait adaptées. Elles sont simples, de passation rapide, reproductibles et plus appropriées que le MMSE.

Une fois la détérioration cognitive diagnostiquée, la prescription d'une combinaison d'antirétroviraux ayant une bonne diffusion dans le LCR sera privilégiée. Sa composition est laissée à la libre appréciation du praticien, aucune recommandation officielle n'ayant été établie dans ce domaine.

Tout cet exposé ne doit pas nous faire oublier que seule une fraction de la population infectée a accès aux traitements...

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Achim CL, Heyes MP, Wiley CA. Quantitation of human immunodeficiency virus, immune activation factors, and quinolinic acid in AIDS brains. *J Clin Invest* 1993;91:2769-75.
- 2- Adamson DC, Kopnisky KL, Dawson TM, Dawson VL. Mechanisms and structural determinants of HIV-1 coat protein, gp41-induced neurotoxicity. *J Neurosci* 1999;19(1):64-71.
- 3- Adamson DC, McArthur JC, Dawson TM, Dawson VL. Rate and severity of HIV-associated dementia (HAD) : correlations with gp41 and iNOS. *Mol Med* 1999;5:98-109.
- 4- Adamson DC, Wildemann B, Sasaki M, Glass JD, McArthur JC, Christov VI, *et al.* Immunologic NO synthase : elevation in severe AIDS dementia and induction by HIV-1 gp41. *Science* 1996;274:1917-21.
- 5- Adle-Biassette H, Chrétien F, Wingertsman L, Héry C, Ereau T, Scaravilli F, *et al.* Neuronal apoptosis does not correlate with dementia in HIV infection but is related to microglial activation and axonal damage. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25:123-33.
- 6- Adle-Biassette H, Levy Y, Colombel M, Poron F, Natchev S, Keohane C, *et al.* Neuronal apoptosis in HIV infection in adults. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995;21:218-27.
- 7- Adle-Biassette H, Wingertsman L, Authier FJ, Kondo H, Poron F, Hery C, *et al.* Apoptose neuronale dans le système nerveux central et périphérique au cours de l'infection par le VIH. *Arch Anat Cytol Pathol* 1997;45(2-3):86-93.
- 8- Agora Réseau Ville Hôpital m&m. Statuts. 1995.6p.
- 9- Agut H, Calvez V, Gautheret-Dejean A. Virologie médicale et infection VIH. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:11-20.
- 10- Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskötter T, *et al.* Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998;12:1149-54.
- 11- Albright AV, Shieh JTC, Itoh T, Lee B, Pleasure D, O'Connor MJ, *et al.* Microglia express CCR5, CXCR4, and CCR3, but of these, CCR5 is the principal coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 dementia isolates. *J Virol* 1999;73(1):205-13.
- 12- Alfonso CA, Cohen MA. HIV-dementia and suicide. *Gen Hosp Psychiatry* 1994;16:45-6.
- 13- Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease : epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS* 2003;17:1-9.
- 14- Alpha International Coordinating Committee. The Alpha trial : European/Australian randomized double-blind trial of two doses of didanosine in zidovudine-intolerant patients with symptomatic HIV disease. *AIDS* 1996;10:867-80.
- 15- Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 1999;13:957-62.
- 16- American Psychiatric Association. DSM-III-R. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 1989:624.
- 17- American Psychiatric Association. DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 1996:1008.

- 18- An SF, Groves M, Giometto B, Beckett AAJ, Scaravilli F. Detection and localisation of HIV-1 DNA and RNA in fixed adult AIDS brain by polymerase chain reaction/ in situ hybridisation technique. *Acta Neuropathol* 1999;98:481-7.
- 19- Angelino AF, Treisman GJ. Management of psychiatric disorders in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;33:847-56.
- 20- Annexes. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:495-528.
- 21- Antinori A, Giancola ML, Griseti S, Soldani F, Alba L, Liuzzi G, *et al.* Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002;16:1867-76.
- 22- Appit. Infection à VIH et sida. Dans : Appit, ed. E. Pilly, Montmorency : 2M2 Ed ; 2000:pages 396-412.
- 23- Appit. VIH et personnels de santé. Dans : Appit, ed. E. Pilly, Montmorency : 2M2 Ed ; 2000:pages 585-6.
- 24- Aquaro S, Panti S, Caroleo MC, Balestra E, Cenci A, Forbici F, *et al.* Primary macrophages infected by human immunodeficiency virus trigger CD95-mediated apoptosis of uninfected astrocytes. *J Leukoc Biol* 2000;68:429-35.
- 25- Arendt G, von Giesen HJ. Antiretroviral therapy regimens for neuro-AIDS. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002;2:187-92.
- 26- Ataman-Önal Y, Biron F, Verrier B. Evolution des réactifs de détection des anticorps anti-VIH. *Med Mal Infect* 1998;28:496-504.
- 27- Atkinson JH, Grant I. Natural history of neuropsychiatric manifestations of HIV disease. *Psychiatr Clin North Am* 1994;17(1):17-33.
- 28- Aweeka F, Jayewardene A, Straprans S, Bellibas SE, Kearney B, Lizak P, *et al.* Failure to detect nelfinavir in the cerebrospinal fluid of HIV-1-infected patients with and without AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:39-43.
- 29- Ayache P. Myélopathies. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:132-7.
- 30- Ayuso JL. Use of psychotropic drugs in patients with HIV infection. *Drugs* 1994;47(4):599-610.
- 31- Ayuso Mateos JL, Singh AN, Catalan J. Drug treatment of HIV associated neuropsychiatric syndromes. *Neurología* 2000;15:164-71.
- 32- Bacellar H, Muñoz A, Miller EN, Cohen BA, Besley D, Selnes OA, *et al.* Temporal trends in the incidence of HIV-1- related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994;44:1892-900.
- 33- Bagasra O, Lavi E, Bobroski L, Khalili K, Pestaner JP, Tawadros R, *et al.* Cellular reservoirs of HIV-1 in the central nervous system of infected individuals : identification by the combination of *in situ* polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *AIDS* 1996;10:573-85.
- 34- Baldeweg T, Catalan J, Gazzard BG, Weiss RA, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and protection from HIV dementia [letter]. *Science* 1998;280:362.

- 35- Baldeweg T, Catalan J, Gazzard BG. Risk of HIV dementia and opportunistic brain disease in AIDS and zidovudine therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:34-41.
- 36- Baldeweg T, Catalan J, Lovett E, Gruzelier J, Riccio M, Hawkins D. Long-term zidovudine reduces neurocognitive deficits in HIV-1 infection. *AIDS* 1995;9:589-96.
- 37- Baldeweg T, Gruzelier JH. Alpha EEG activity and subcortical pathology in HIV infection. *Int J Psychophysiol* 1997;26:431-42.
- 38- Barin F. *Retroviridae* : les virus de l'immunodéficience humaine (HIV). Dans : Mammette A. *Virologie Médicale*. Collection Azay. Lyon : Presses Universitaires de Lyon, 2002:569-94.
- 39- Barker PB, Lee RR, McArthur JC. AIDS dementia complex : evaluation with proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1995;195:58-64.
- 40- Barks JDE, Liu X-H, Sun R, Silverstein FS. Gp120, a human immunodeficiency virus-1 coat protein, augments excitotoxic hippocampal injury in perinatal rats. *Neuroscience* 1997;76(2):397-409.
- 41- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.
- 42- Barré-Sinoussi F. Les VIH, rappel virologique. Dans : Rozenbaum W (sous la direction de). *Guide SIDA* 1997. Paris : Impact-Médecin, 1997:11-20.
- 43- Barré-Sinoussi F. *Virologie fondamentale de l'infection VIH*. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. *VIH*. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:3-10.
- 44- Beach JW. Chemotherapeutic agents for human immunodeficiency virus infection : mechanism of action, pharmacokinetics, metabolism, and adverse reactions. *Clin Ther* 1998;20(1):2-25.
- 45- Beauverie P, Bouchez J, Poisson N, Jacquot C, Comité de Rédaction. Opiacés dans la prise en charge des toxicomanes. *Dossier du CNIMH* 1995;XVI(4) :7-53.
- 46- Beauverie P, Taburet A-M, Dessalles M-C, Furlan V, Touzeau D. Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors [letter]. *AIDS* 1998;12(18):2510-1.
- 47- Belec L, Martin PMV, Georges-Courbot MC, Brogan T, Gresenguet G, Mathiot CC, *et al.* Dementia as the primary manifestation of HIV2 infection in a central african patient. *Ann Inst Pasteur Virol* 1988;139:291-4.
- 48- Bélec L. Physiopathologie de l'encéphalite à VIH. Dans : Mréjen S, Moulignier A. *Atteintes neurologiques et infection par le VIH*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:26-39.
- 49- Bell JE, Donaldson YK, Lowrie S, McKenzie CA, Elton RA, Chiswick A, *et al.* Influence of risk group and zidovudine therapy on the development of HIV encephalitis and cognitive impairment in AIDS patients. *AIDS* 1996;10:493-9.
- 50- Belzie LR. Risperidone for AIDS-associated dementia : a case series. *AIDS Patient Care STDS* 1996;10(4):246-9.
- 51- Bencherif B, Rottenberg DA. Neuroimaging of the AIDS dementia complex. *AIDS* 1998;12:233-44.

- 52- Berger EA, Doms RW, Fenyö E-M, Korner BTM, Littman DR, Moore JP, *et al.* A new classification for HIV-1. *Nature* 1998;391:240.
- 53- Berger JR, Arendt G. HIV dementia : the role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *J Psychopharmacol* 2000;14(3):214-21.
- 54- Berger JR, Nath A, Greenberg RN, Andersen AH, Greene RA, Bogner A, *et al.* Cerebrovascular changes in the basal ganglia with HIV dementia. *Neurology* 2000;54:921-6.
- 55- Berghuis JP, Uldall KK, Lalonde B. Validity of two scales in identifying HIV-associated dementia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:134-40.
- 56- Bernstein WB, Scherokman B. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Neurol Scand* 1986;73:636-7.
- 57- Bertherat J, Sicard D, Baetz A, Mas JL. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine type 2 découverte devant une démence chez un hétérosexuel français. *Presse Med* 1988;17(43):2305.
- 58- Biti R, French R, Young J, Bennetts B, Stewart G. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nat Med* 1997;3(3):252-3.
- 59- Bjugstad KB, Flitter WD, Garland WA, Su GC, Arendash GW. Preventive actions of a synthetic antioxidant in a novel animal model of AIDS dementia. *Brain Res* 1998;795:349-57.
- 60- Blanc D. Les microbicides, prévention du futur ? *ANRS Information* 2002;37:40-2.
- 61- Blanch J, Corbella B, García F, Parellada E, Gatell J-M. Manic syndrome associated with efavirenz overdose [letter]. *Clin Infect Dis* 2001;33:270-1.
- 62- Blanche S. Infection VIH chez l'enfant. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:287-99.
- 63- Blangy H, Lœuille D, Chary-Valckenaere I, Christian B, May T, Gillet P. Osteonecrosis of the femoral head in HIV-1 patients : four additional cases [letter]. *AIDS* 2000;14(14):2214-5.
- 64- Blas C, Meary E. La neuro-imagerie dans les infections par le VIH et les infections opportunistes. Dans : Said G, Saimot AG. Manifestations neurologiques et infections rétrovirales. Sida et autres rétrovirus. Paris : Pradel, 1991 :77-97.
- 65- Boccellari A, Zeifert P. Management of neurobehavioral impairment in HIV-1 infection. *Psychiatr Clin North Am* 1994;17(1):183-203.
- 66- Boccellari AA, Dille JW. Management and residential placement problems of patients with HIV-related cognitive impairment. *Hosp Community Psychiatry* 1992;43(1):32-7.
- 67- Bossi P, Dupin N, Coutellier A, Bricaire F, Lubetzki C, Katlama C, *et al.* The level of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA in cerebrospinal fluid as a marker of HIV encephalitis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1072-3.
- 68- Bossi P, Dupré S, Dupin N, Coutellier A, Bricaire F, Lubetzki C, *et al.* Intérêt clinique de la quantification de l'ARN VIH -1 dans le liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic des encéphalites VIH. *Path Biol* 1998;46(6):423-5.

- 69- Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N, Deveau C, Persoz A, Jadand C, *et al.* Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. *J Infect Dis* 1995;171:1190-5.
- 70- Bourdillon F, Courtial-Destembert S, Cavaignac L, Nadal J-M. Traitements antirétroviraux : évolution des prescriptions 1993-1997. *Le Journal du sida* 1997;97-98:26-7.
- 71- Bourdillon F. Accès aux traitements : de Durban à Barcelone, un bilan très contrasté. *ANRS Information* 2002;37:2-5.
- 72- Bouwman FH, Skolasky RL, Hes D, Selnes OA, Glass JD, Nance-Sproson TE, *et al.* Variable progression of HIV-associated dementia. *Neurology* 1998;50:1814-20.
- 73- Boven LA, Gomes L, Hery C, Gray F, Verhoef J, Portegies P, *et al.* Increased peroxynitrite activity in AIDS dementia complex : implications for the neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Immunol* 1999;162:4319-27.
- 74- Boven LA, Middel J, Verhoef J, De Groot CJA, Nottet HSLM. Monocyte infiltration is highly associated with loss of the tight junction protein zonula occludens in HIV-1-associated dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000;26:356-60.
- 75- Boven LA, van der Bruggen T, Sweder van Asbeck B, Marx JJM, Nottet HSLM. Potential role of CCR5 polymorphism in the development of AIDS dementia complex. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:243-7.
- 76- Boven LA. Macrophages and HIV-1-associated dementia. *Arch Immunol Ther Exp* 2000;48:273-9.
- 77- Brack-Werner R. Astrocytes : HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. *AIDS* 1999;13:1-22.
- 78- Bragard JS. L'éthique commune prévaudra-t-elle dans les psychothérapies des démences ? Dans : Grosclaude M (directeur). *Psychothérapies des démences. Quels fondements ? Quels objectifs ?* Paris : John Libbey Eurotext, 1997:14-8.
- 79- Brasseur G. Image de soi : le lourd préjudice des lipodystrophies. *Le Journal du sida* 2000;125:13-4.
- 80- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, *et al.* A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-7.
- 81- Breitbart W, Marotta RF, Call P. AIDS and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1988;2:1488-9.
- 82- Brenneman DE, Westbrook GL, Fitzgerald SP, Ennist DL, Elkins KL, Ruff MR, *et al.* Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature* 1988;335:639-42.
- 83- Brew BJ, Bhalla RB, Fleisher M, Paul M, Khan A, Schwartz MK, *et al.* Cerebrospinal fluid β_2 microglobulin in patients infected with human immunodeficiency virus. *Neurology* 1989;39:830-4.
- 84- Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Sidtis JJ, Keilp JJ, Sadler AE, *et al.* Cerebrospinal fluid β_2 -microglobulin in patients with AIDS dementia complex : an expanded series including response to zidovudine treatment. *AIDS* 1992;6:461-5.
- 85- Brew BJ, Corbeil J, Pemberton L, Evans L, Saito K, Penny R, *et al.* Quinolinic acid production is related to macrophage tropic isolates of HIV-1. *J Neurovirol* 1995;1:369-74.

- 86- Brew BJ, Evans L, Byrne C, Pemberton L, Hurren L. The relationship between AIDS dementia complex and the presence of macrophage tropic and non syncytium inducing isolates of human immunodeficiency virus type 1 in the cerebrospinal fluid. *J Neurovirol* 1996;2:152-7.
- 87- Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Infect Dis* 1997;175:963-6.
- 88- Brew BJ, Rosenblum M, Cronin K, Price RW. AIDS dementia complex and HIV-1 brain infection : clinical-virological correlations. *Ann Neurol* 1995;38:563-70.
- 89- Brew BJ. AIDS dementia complex. In : Brew BJ, editor. *HIV Neurology. Contemporary neurology series*, volume 61. New York : Oxford University Press, 2001:53-90.
- 90- Brew BJ. AIDS dementia complex. *Neurol Clin* 1999;17(4):861-81.
- 91- Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM , Smeitink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998;12:1735-44.
- 92- Broche S, Sonigo P. Origine et évolution du VIH et des lentivirus. *Med Ther* 2002;8(numéro spécial 1):5-8.
- 93- Brooke S, Chan R, Howard S, Sapolsky R. Endocrine modulation of the neurotoxicity of gp120 : implications for AIDS-related dementia complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:9457-62.
- 94- Brooke SM, Sapolsky RM. The effects of steroid hormones in HIV-related neurotoxicity : a mini review. *Biol Psychiatry* 2000;48:881-93.
- 95- Brouillette M-J, Chouinard G, Lalonde R. Didanosine-induced mania in HIV infection [letter]. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1839-40.
- 96- Brouwers P, Hendricks M, Lietzau JA, Pluda JM, Mitsuya H, Broder S, *et al.* Effect of combination therapy with zidovudine and didanosine on neuropsychological functioning in patients with symptomatic HIV disease : a comparison of simultaneous and alternating regimens. *AIDS* 1997;11:59-66.
- 97- Brouwers P, Moss H, Wolters P, Eddy J, Balis F, Poplack DG, *et al.* Effect of continuous-infusion zidovudine therapy on neuropsychologic functioning in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990;117:980-5.
- 98- Brücker G, Tubiana R. Prévention des risques professionnels et règles de désinfection. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. *VIH. Edition 2001.* Paris : Doin, 2000:449-63.
- 99- Brugières P, Combes C, Ricolfi F, Houhou S, Sadik JC, Thomas P, *et al.* Imagerie des encéphalites du virus de l'immunodéficience humaine (V.I.H.). *J Neuroradiol* 1995;22:163-8.
- 100- Brun-Vezinet F, Damond F, Descamps D, Simon F. Virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies Infectieuses*, 8-050-B-15,2000, 10p.
- 101- Brun-Vezinet F, Descamps D. Résistance aux antirétroviraux. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. *VIH. Edition 2001.* Paris : Doin, 2000:337-49.
- 102- Brun-Vezinet F, Dormont J (sous la présidence de). *Mesure de la charge virale dans le suivi des patients atteints par le VIH. Méthodes et indications.* Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1996:47.

- 103- Budka H, Wiley CA, Kleihues P, Artigas J, Asbury AK, Cho E-S, *et al.* HIV-associated disease of the nervous system : review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. *Brain Pathol* 1991;1:143-52.
- 104- Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol* 1991;1:163-75.
- 105- Buhrich N, Judd FK. HIV and psychiatric disorders. *Med J Aust* 1996;164:422-4.
- 106- Burger DM, Kraaijeveld CL, Meenhorst PL, Mulder JW, Koks CHW, Bult A, *et al.* Penetration of zidovudine into the cerebrospinal fluid of patients infected with HIV. *AIDS* 1993;7:1581-7.
- 107- Burger DM, Kraayeveld CL, Meenhorst PL, Mulder JW, Hoetelmans RMW, Koks CHW, *et al.* Study on didanosine concentrations in cerebrospinal fluid. Implications for the treatment and prevention of AIDS dementia complex. *Pharm World Sci* 1995;17(6):218-21.
- 108- Carcelain G, Autran B. Histoire naturelle et immunologique. Dans : Rozenbaum W (sous la direction de). *Guide SIDA 1997*. Paris : Impact-Médecin, 1997:91-100.
- 109- Carcelain G, Autran B. Mécanismes immunopathologiques de l'infection VIH. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. *VIH*. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:21-34.
- 110- Carr A, Emery S, Lloyd A, Hoy J, Garsia R, French M, *et al.* Outpatient continuous intravenous interleukin-2 or subcutaneous, polyethylene glycol-modified interleukin-2 in human immunodeficiency virus-infected patients : a randomized, controlled, multicenter study. *J Infect Dis* 1998;178:992-9.
- 111- Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.
- 112- Catani MV, Corasaniti MT, Navarra M, Nisticò G, Finazzi-Agrò A, Melino G. Gp120 induces cell death in human neuroblastoma cells through the CXCR4 and CCR5 chemokine receptors. *J Neurochem* 2000;74:2373-9.
- 113- Cavelier A, Poinsard R, Loygue P. Centres de dépistage anonyme et gratuit. Bilan de deux centres parisiens. *Bull Epidemiol Hebd* 1988;44:173-4.
- 114- Cazzullo CL, Bessone E, Bertrando P, Pedrazzoli L, Cusini M. Treatment of depression in HIV-infected patients. *J Psychiatry Neurosci* 1998;23(5):293-7.
- 115- Ceccaldi M, Habib M, Poncet M. Le concept de démence sous-corticale. *Confront Psychiatr* 1991;33:147-72.
- 116- Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36(suppl 1):3S-15S.
- 117- Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du Sida. Surveillance du VIH/SIDA en Europe. Rapport du 2^{ème} semestre 2001 (n°66). Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, 2002:60.
- 118- Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du Sida. Surveillance du VIH/SIDA en Europe. Rapport du 1^{er} semestre 2002 (n°67). Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, 2002:60.
- 119- Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, Walot I, Singer E. Cerebral metabolite abnormalities correlate with clinical severity of HIV-1 cognitive motor complex. *Neurology* 1999;52:100-8.

- 120- Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, Witt M, Speck O, Walot I, *et al.* Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia. *Neurology* 1999;53:782-9.
- 121- Charmasson C. Les constats. Dans : Charmasson C. *Psychiatrie et VIH. Mission d'étude pour améliorer les liaisons entre les services de médecine et les services et établissements psychiatriques.* Paris : Ministère du Travail et des Affaires Sociales, 1995:13-33.
- 122- Chen H, Wood C, Petit CK. Comparisons of HIV-1 viral sequences in brain, choroid plexus and spleen : potential role of choroid plexus in the pathogenesis of HIV encephalitis. *J Neurovirol* 2000;6:498-506.
- 123- Chen Z, Luckay A, Sodora DL, Telfer P, Reed P, Gettie A, *et al.* Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) seroprevalence and characterization of a distinct HIV-2 genetic subtype from the natural range of simian immunodeficiency virus-infected sooty mangabeys. *J Virol* 1997;71(5):3953-60.
- 124- Chêne G, Angelini E, Cotte L, Lang J-M, Morlat P, Rancinan C, *et al.* Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:649-57.
- 125- Cheng J, Nath A, Knudsen B, Hochman S, Geiger JD, Ma M. Neuronal excitatory properties of human immunodeficiency virus type 1 Tat protein. *Neurosci* 1998;82(1):97-106.
- 126- Chesebro B, Wehrly K, Nishio J, Perryman S. Macrophage-tropic human immunodeficiency virus isolates from different patients exhibit unusual V3 envelope sequence homogeneity in comparison with T-cell-tropic isolates : definition of critical amino acids involved in cell tropism. *J Virol* 1992;66(11):6547-54.
- 127- Chesebro B, Wehrly K, Nishio J, Perryman S. Mapping of independent V3 envelope determinants of human immunodeficiency virus type 1 macrophage tropism and syncytium formation in lymphocytes. *J Virol* 1996;70(12):9055-9.
- 128- Chesney MA . Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 2:S171-6.
- 129- Chiesi A, Seeber AC, Dally LG, Froridia M, Rezza G, Vella S. AIDS dementia complex in the Italian National AIDS Registry : temporal trends (1987-93) and differential incidence according to mode of transmission of HIV-1 infection. *J Neurol Sci* 1996;144:107-13.
- 130- Chiesi A, Vella S, Dally LG, Pedersen C, Danner S, Johnson AM, *et al.* Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;11:39-44.
- 131- Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, Chen B, Miller EN, Cohen BA, *et al.* Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999;25:607-13.
- 132- Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):725-30.
- 133- Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients : cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997;11:1-17.
- 134- Cinque P, Vago L, Ceresa D, Mainini F, Terreni MR, Vagani A, *et al.* Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels : correlation with HIV encephalitis. *AIDS* 1998;12:389-94.

- 135- Cinque P, Vago L, Mengozzi M, Torri V, Ceresa D, Vicenzi E, *et al.* Elevated cerebrospinal fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 correlate with HIV-1 encephalitis and local viral replication. *AIDS* 1998;12:1327-32.
- 136- Circulaire DH-DGS n° 000612 du 4 juin 1991 relative à la mise en place des réseaux ville-hôpital dans le cadre de la prévention et de la prise en charge sanitaire et sociale des personnes atteintes d'infection à VIH.
- 137- Clapham PR, Weiss RA. Spoilt for choice of co-receptors. *Nature* 1997;388:230-1.
- 138- Clarke S, Mulcahy F, Back D, Gibbons S, Tjia J, Barry M. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors : guidelines for clinical practice. Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2000 [abstract 88].
- 139- Clifford DB, McArthur JC, Schifitto G, Kieburtz K, McDermott MP, Letendre S, *et al.* A randomized clinical trial of CPI-1189 for HIV-associated cognitive-motor impairment. *Neurology* 2002;59:1568-73.
- 140- Clifford DB. AIDS dementia. *Med Clin North Am* 2002;86:537-50.
- 141- Cloos D. Réseau ville-hôpital : réflexions et évaluations dans le département de l'Aube. 119p. Th : Méd. : Reims : 1997; M051.
- 142- Cohen BA. Neurologic complications of HIV infection. *Prim Care* 1997;24(3):575-95.
- 143- Cohen RA, Boland R, Paul R, Tashima KT, Schoenbaum EE, Celentano DD, *et al.* Neurocognitive performance enhanced by highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women. *AIDS* 2001;15:341-5.
- 144- Commission d'experts. Rapport de la Commission d'experts pour la révision de la loi fédérale du 3 octobre 1951 sur les stupéfiants : à l'attention de la cheffe du Département fédéral de l'intérieur. Berne : Office fédéral de la santé publique ; 1996:84.
- 145- Conant K, Garzino-Demo A, Nath A, McArthur J, Halliday W, Power C, *et al.* Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in HIV-1 Tat-stimulated astrocytes and elevation in AIDS dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3117-21.
- 146- Concorde Coordinating Committee. Concorde : MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.
- 147- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
- 148- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1- infected individuals. *J Exp Med* 1997;185(4):621-8.
- 149- Conrad AJ, Schmid P, Syndulko K, Singer EJ, Nagra RM, Russell J, *et al.* Quantifying HIV-1 RNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and serum of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;10:425-35.
- 150- Cooper ER, Hanson C, Diaz C, Mendez H, Abboud R, Nugent R, *et al.* Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1998;132:808-12.

- 151- Corasaniti MT, Bagetta G, Rotiroti D, Nisticò G. The HIV envelope protein gp120 in the nervous system. Interactions with nitric oxide, interleukin-1 β and nerve growth factor signalling, with pathological implications in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 1998;56(2):153-6.
- 152- Corder EH, Robertson K, Lannfelt L, Bogdanovic N, Eggertsen G, Wilkins J, *et al.* HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nat Med* 1998;4(10):1182-4.
- 153- Cornelisse PGA, Montessori V, Yip B, Craib KJP, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. The impact of zidovudine on dementia-free survival in a population of HIV-positive men and women on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2000;11:52-6.
- 154- Costagliola D. Trends in incidence of clinical manifestations of HIV infection and antiretroviral prescriptions in french university hospitals. Fifth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 1998 [abstract 182].
- 155- Couturier E, Damond F, Roques P, Fleury H, Barin F, Brunet J-B, *et al.* HIV- 1 diversity in France, 1996-1998. *AIDS* 2000;14:289-96.
- 156- Couturier E, Dupin N, Janier M, Halioua B, Yazdanpanah Y, Mertz J-P, *et al.* Résurgence de la syphilis en France, 2000-2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2001;35:168-9.
- 157- Cummings JL, Benson F. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984;41:874-9.
- 158- Cummings MA, Cummings KL, Rapaport MH, Atkinson JH, Grant I. Acquired immunodeficiency syndrome presenting as schizophrenia. *West J Med* 1987;146(5):615-8.
- 159- Cunningham AL, Naif H, Saksena N, Lynch G, Chang J, Li S, *et al.* HIV infection of macrophages and pathogenesis of AIDS dementia complex : interaction of the host cell and viral genotype. *J Leukoc Biol* 1997;62:117-25.
- 160- Cunningham PH, Smith DG, Satchell C, Cooper DA, Brew B. Evidence for independent development of resistance to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors in the cerebrospinal fluid. *AIDS* 2000;14:1949-54.
- 161- D'Arminio Monforte A, Duca PG, Vago L, Grassi MP, Moroni M. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology* 2000;54:1856-9.
- 162- Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, *et al.* Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001;134:25-9.
- 163- Dal Canto MC. Mechanisms of HIV infection of the central nervous system and pathogenesis of AIDS dementia complex. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7(2):231-41.
- 164- Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, *et al.* Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals : results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 1992;42:2125-30.
- 165- Dallasta LM, Pisarov LA, Esplen JE, Werley JV, Moses AV, Nelson JA, *et al.* Blood-brain barrier tight junction disruption in human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Am J Pathol* 1999;155(6):1915-27.
- 166- Daniel H, Crepel F. Monoxyde d'azote (NO). Dans : Epelbaum J (coordinateur). *Neuropeptides et neuromédiateurs*. Paris : INSERM, 1995:179-85.

- 167- Dariosecq J-M, Girard P-M. Interactions médicamenteuses. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:403-18.
- 168- Dariosecq J-M, Taburet A-M, Girard P-M. Infection VIH. Mémento thérapeutique 2003. Paris : Doin, 2003:358.
- 169- Dauncey K. Mania in the early stages of AIDS [letter]. Br J Psychiatry 1988;152:716-7.
- 170- Davey RT, Chait DJ, Reed GF, Freimuth WW, Herpin BR, Metcalf JA, *et al.* Randomized, controlled phase I/II trial of combination therapy with delavirdine (U-90152S) and conventional nucleosides in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1996;40(7):1657-44.
- 171- Davis HF, Skolasky RL, Selnes OA, Burgess DM, McArthur JC. Assessing HIV-associated dementia : modified HIV Dementia Scale versus the Grooved Pegboard. AIDS Read 2002;12:29-38.
- 172- Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, Palmer DL, Llewellyn AL, Merlin TL, *et al.* Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. Neurology 1992;42:1736-9.
- 173- De Broucker T, Lacroix C. Néoplasies du système nerveux central chez les patients infectés par le VIH. Dans : Said G, Saimot AG. Manifestations neurologiques et infections rétrovirales. Sida et autres rétroviroses. Paris : Pradel, 1991:111-21.
- 174- De Broucker T, Matheron S. Infections opportunistes du système nerveux central au cours de l'infection par le VIH. Dans : Said G, Saimot AG. Manifestations neurologiques et infections rétrovirales. Sida et autres rétroviroses. Paris : Pradel, 1991:55-76.
- 175- De Gans J, Portegies P. Neurological complications of infection with human immunodeficiency virus type 1. A review of literature and 241 cases. Clin Neurol Neurosurg 1989;91(3):199-219.
- 176- De Truchis P, Gray F, Perronne C. Virus varicelle-zona. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:87-92.
- 177- Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, *et al.* Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996;273:1856-62.
- 178- Decorps M. -Spectroscopie RMN : du spectre aux images métaboliques.- Editions Techniques- Encyl Med Chir. (Paris, France), Radiodiagnostic- Principes et techniques d'imagerie, 35-257-A-10, 1994, 11p.
- 179- Décret n° 2002-723 du 3 mai 2002 relatif aux analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles effectués sur les prélèvements de sang et de ses composants et modifiant le code de la santé publique (troisième partie : décrets). Journal Officiel de la République Française du 4 mai 2002;104:8340.
- 180- Delfraissy JF (sous la direction de). Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2002. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2002:384.
- 181- Delfraissy JF (sous la direction de). Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1999:231.
- 182- Delfraissy JF (sous la direction de). Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Mise à jour 2000. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:84.
- 183- Delfraissy J-F. Infection VIH et grossesse. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:275-86.

- 184- Delmas M-C. La prévention. Dans : Rozenbaum W (sous la direction de). Guide SIDA 1997. Paris : Impact-Médecin, 1997:33-40.
- 185- Delmas M-C. Modes de transmission du VIH. Dans : Rozenbaum W (sous la direction de). Guide SIDA 1997. Paris : Impact-Médecin, 1997:27-31.
- 186- Des interruptions thérapeutiques prolongées à la recherche vaccinale. Le Journal du sida et de la Démocratie sanitaire 2002;(147 suppl):V-VI.
- 187- Des Jarlais DC. Structural interventions to reduce HIV transmission among injecting drug users. AIDS 2000;14 Suppl 1:S41-6.
- 188- Desenclos JC. Le retour de la syphilis en France : un signal de plus pour renforcer la prévention ! Bull Epidemiol Hebd 2001;35:167-8.
- 189- Desi M, Seibel N, Korezlioglu J, Silvestre D, Linard F. Troubles cognitifs au cours de l'infection par le VIH. Validation d'une batterie courte d'évaluation neuropsychologique. Encephale 1995;XXI:289-94.
- 190- Desi M. Syndromes démentiels et atteintes des fonctions supérieures au cours de l'infection par le VIH chez l'adulte. Dans : Saïd G, Saimot AG. Manifestations neurologiques et infections rétrovirales. Sida et autres rétroviroses. Paris : Pradel, 1991:23-40.
- 191- Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, *et al.* Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. JAMA 1998;280(17):1497-503.
- 192- Dettling M, Müller-Oerlinghausen B, Britsch P. Clozapine treatment of HIV-associated psychosis- too much bone marrow toxicity ? Pharmacopsychiatry 1998;31:156-7.
- 193- Di Sclafani V, Mackay RDS, Meyerhoff DJ, Norman D, Weiner MW, Fein G. Brain atrophy in HIV infection is more strongly associated with CDC clinical stage than with cognitive impairment. JINS 1997;3:276-87.
- 194- Di Stefano M, Monno L, Fiore JR, Angarano G. In vivo evidence of HIV -1 productive infection in cerebrospinal fluid of patients with HIV -1 encephalitis [letter]. AIDS 1997;11(1):133-5.
- 195- Di Stefano M, Wilt S, Gray F, Dubois-Dalcq M, Chiodi F. HIV type 1 V3 sequences and the development of dementia during AIDS. AIDS Res Hum Retroviruses 1996;12(6):471-6.
- 196- Diesing TS, Swindells S, Gelbard H, Gendelman HE. HIV-1-associated dementia : a basic science and clinical perspective. AIDS Read 2002;12:358-68.
- 197- Ding M, St Pierre BA, Parkinson JF, Medberry P, Wong JL, Rogers NE, *et al.* Inducible nitric-oxide synthase and nitric oxide production in human fetal astrocytes and microglia. A kinetic analysis. J Biol Chem 1997;272(17):11327-35.
- 198- Dodds JP, Nardone A, Mercey DE, Johnson AM. Increase in high risk sexual behaviour among homosexual men, London 1996-8 : cross sectional, questionnaire study. BMJ 2000;320:1510-1.
- 199- Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 1999;13:1249-53.

- 200- Dore GJ, Grulich A, Law MG, Brew BJ, Kaldor JM. Kaposi's sarcoma and protection from AIDS dementia complex [letter]. *AIDS* 1998;12(17):2354-5.
- 201- Dore GJ, Hoy JF, Mallal SA, Li Y, Mijch AM, French MA, *et al.* Trends in incidence of AIDS illnesses in Australia from 1983 to 1994 : the Australian AIDS cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;16:39-43.
- 202- Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:388-95.
- 203- Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, *et al.* Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission. *JAMA* 2002;288:189-98.
- 204- Dormont J. Aide psychologique, soins psychiatriques et VIH. Dans : Dormont J (sous la direction de). *Prise en charge des personnes atteintes par le VIH*. Paris : Ministère du Travail et des Affaires Sociales, 1996:90-3.
- 205- Dorrucchi M, Rezza G, Vlahov D, Pezzotti P, Sinicco A, Nicolosi A, *et al.* Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrome among injecting drug users. *AIDS* 1995;9:597-604.
- 206- Dougherty RH, Skolasky RL, McArthur JC. Progression of HIV-associated dementia treated with HAART. *AIDS Read* 2002;12:69-74.
- 207- Drancourt M, Tiran JC, Nicolino-Peltier C, Heim M, Simonin R. Syndrome malin des neuroleptiques et sérologie HIV positive. A propos d'un cas. *Sem Hôp Paris* 1987;63(20):1625-6.
- 208- Dreyer EB, Kaiser PK, Offermann JT, Lipton SA. HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists. *Science* 1990;248:364-7.
- 209- Drucker E, Lurie P, Wodak A, Alcabes P. Measuring harm reduction: the effects of needle and syringe exchange programs and methadone maintenance on the ecology of HIV. *AIDS* 1998;12 Suppl A:S217-30.
- 210- Dukers NHTM, Stolte IG, Albrecht N, Coutinho RA, de Wit JBF. The impact of experiencing lipodystrophy on the sexual behaviour and well-being among HIV-infected homosexual men. *AIDS* 2001;15(6):812-3.
- 211- Dunlop O, Bjørklund R, Bruun JN, Evensen R, Goplen AK, Liestøl K, *et al.* Early psychomotor slowing predicts the development of HIV dementia and autopsy-verified HIV encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2002;105:270-5.
- 212- Dupin N, Marcelin A-G, Caumes E, Barete S, Ardoub ZA, Bossi P, *et al.* Relationship between Kaposi's sarcoma, Kaposi's sarcoma-associated herpes virus and AIDS dementia complex [letter]. *AIDS* 2000;14(3):333-5.
- 213- Dupont B. Infections fongiques. Dans : Mréjen S, Moulignier A. *Atteintes neurologiques et infection par le VIH*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:99-103.
- 214- Duran S, Savès M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, *et al.* Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy : the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2441-4.

- 215- Dworkin MS, Wan P-CT, Hanson DL, Jones JL, and the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. Progressive multifocal leukoencephalopathy : improved survival of human immunodeficiency virus-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis* 1999;180:621-5.
- 216- Eberly LE, Ohman PA, Neaton JD, Price RW, Abrams DI for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Kaposi's sarcoma and central nervous system disease : a real association or an artifact of the control group ? *AIDS* 2000;14:995-1000.
- 217- Elliott AJ, Roy-Byrne PP. Mirtazapine for depression in patients with human immunodeficiency virus [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):265-7.
- 218- Elliott AJ, Uldall KK, Bergam K, Russo J, Claypoole K , Roy-Byrne PP. Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients. *Am J Psychiatry* 1998;155:367-72.
- 219- Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, Spector SA, Hsia K, Wolfson T, *et al.* Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology* 2000;54:927-36.
- 220- Elovaara I, Iivanainen M, Valle S-L, Suni J, Tervo T, Lähdevirta J. CSF protein and cellular profiles in various stages of HIV infection related to neurological manifestations. *J Neurol Sci* 1987;78:331-42.
- 221- Elovaara I, Poutiainen E, Lähdevirta J, Hokkanen L, Raininko R, Mattinen S, *et al.* Zidovudine reduces intrathecal immunoactivation in patients with early human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Neurol* 1994;51:943-50.
- 222- Elovaara O, Poutiainen E, Raininko R, Valanne L, Virta A, Valle S-L, *et al.* Mild brain atrophy in early HIV infection : the lack of association with cognitive deficits and HIV-specific intrathecal immune response. *J Neurol Sci* 1990;99:121-36.
- 223- Emery S, Lane HC. Immune-based therapies in HIV infection : recent developments. *AIDS* 1996;10 Suppl A:S159-63.
- 224- Emilie D, Capitant C, Lévy Y. Quel avenir pour les traitements immunostimulants ? L'exemple de l'interleukine-2 dans la reconstitution immunitaire de l'infection par le VIH. *Med Sci* 1999;15(6-7):911-4.
- 225- Emmanuelli J, Lert F, Valenciano M. Caractéristiques sociales, consommations et risques chez les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringues en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2000;13:53-5.
- 226- Emmanuelli J. Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques sanitaires chez les usagers de drogues intraveineux. *Bull Epidemiol Hebd* 2001;5:21-3.
- 227- Emmanuelli J. Le sida et la prévention en milieu carcéral. *Transcriptase* 1998;64:16-9.
- 228- Enting RH, Hoetelmans RMW, Lange JMA, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS* 1998;12:1941-55.
- 229- Epstein LG, Gendelman HE. Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms. *Ann Neurol* 1993;33:429-36.
- 230- Epstein LG, Sharer LR, Carleton Gajdusek D. Hypothesis : AIDS encephalopathy is due to primary and persistent infection of the brain with a human retrovirus of the lentivirus subfamily. *Med Hypotheses* 1986;21:87-96.

- 231- European Collaborative Study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001;15:761-70.
- 232- Everall IP, Glass JD, McArthur J, Spargo E, Lantos P. Neuronal density in the superior frontal and temporal gyri does not correlate with the degree of human immunodeficiency virus-associated dementia. *Acta Neuropathol* 1994;88:538-44.
- 233- Everall IP, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ, McCutchan JA, Atkinson JH, *et al.* Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. *Brain Pathol* 1999;9:209-17.
- 234- Everall IP, Luthert PJ, Lantos PL. Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *Lancet* 1991;337:1119-21.
- 235- Exhenry C, Nadal D. Vertical human immunodeficiency virus-1 infection : involvement of the central nervous system and treatment. *Eur J Pediatr* 1996;155:839-50.
- 236- Factor SA, Podskalny GD, Barron KD. Persistent neuroleptic-induced rigidity and dystonia in AIDS dementia complex : a clinico-pathological case report. *J Neurol Sci* 1994;127:114-20.
- 237- Fassin D. Aux marges de la santé publique. Les réseaux de prise en charge du sida dans le dispositif sanitaire français. *Santé Publique* 1996;1:5-15.
- 238- Fernandez F, Levy JK. Efficacy of venlafaxine in HIV-depressive disorders. *Psychosomatics* 1997;38(2):173-4.
- 239- Fernandez F, Levy JK. Psychopharmacology in HIV spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1994;17(1):135-48.
- 240- Ferrando S, van Gorp W, McElhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection : benefits for neuropsychological function. *AIDS* 1998;12:F65-70.
- 241- Ferrando SJ, Goldman JD, Charness WE. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of depression in symptomatic HIV infection and AIDS. Improvements in affective and somatic symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:89-97.
- 242- Ferrando SJ, Rabkin JG, de Moore GM, Rabkin R. Antidepressant treatment of depression in HIV-seropositive women. *J Clin Psychiatry* 1999;60:741-6.
- 243- Ferrando SJ, Wapenyi K. Psychopharmacological treatment of patients with HIV and AIDS. *Psychiatr Q* 2002;73(1):33-49.
- 244- Ferrarese C, Aliprandi A, Tremolizzo L, Stanzani L, De Micheli A, Dolara A, *et al.* Increased glutamate in CSF and plasma of patients with HIV dementia. *Neurology* 2001;57:671-5.
- 245- Fiala M, Gan X-H, Zhang L, House SD, Newton T, Graves MC, *et al.* Cocaine enhances monocyte migration across the blood-brain barrier. Cocaine's connection to AIDS dementia and vasculitis ? *Adv Exp Med Biol* 1998;437:199-205.
- 246- Filippi CG, Sze G, Farber SJ, Shahmanesh M, Selwyn PA. Regression of HIV encephalopathy and basal ganglia signal intensity abnormality at MR imaging in patients with AIDS after the initiation of protease inhibitor therapy. *Radiology* 1998;206:491-8.

- 247- Fine SM, Angel RA, Perry SW, Epstein LG, Rothstein JD, Dewhurst S, *et al.* Tumor necrosis factor α inhibits glutamate uptake by primary human astrocytes. Implications for pathogenesis of HIV-1 dementia. *J Biol Chem* 1996;271(26):15303-6.
- 248- Fischer CP, Gundersen HJG, Pakkenberg B. Preferential loss of large neocortical neurons during HIV infection : a study of the size distribution of neocortical neurons in the human brain. *Brain Res* 1999;828:119-26.
- 249- Fischer-Smith T, Croul S, Sverstiuk AE, Capini C, L'Heureux D, Régulier EG, *et al.* CNS invasion by CD14+/CD16+ peripheral blood-derived monocytes in HIV dementia : perivascular accumulation and reservoir of HIV infection. *J Neurovirol* 2001;7:528-41.
- 250- Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, Wulfsohn M, Hirsch MS, Collier AC, *et al.* A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:1009-14.
- 251- Fischl MA, Richman DD, Causey DM, Grieco MH, Bryson Y, Mildvan D, *et al.* Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. *JAMA* 1989;262:2405-10.
- 252- Fleury HJA. Les rétrovirus. Dans : Fleury HJA. *Virologie humaine*. Paris : Masson, 1997:149-69.
- 253- Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;338(18):1281-92.
- 254- Fonquernie L, Girard P-M. Classifications, définitions et facteurs prévisionnels de l'évolution de l'infection VIH-1 chez l'adulte. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. *VIH*. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:35-48.
- 255- Fujimura RK, Shapshak P, Segal DM, Crandall KA, Goodkin K, Page JB, *et al.* Viral and host determinants of neurovirulence of HIV-1 infection. *Adv Exp Med Biol* 1998;437:241-53.
- 256- Gabel RH, Barnard N, Norko M, O'Connell RA. AIDS presenting as mania. *Compr Psychiatry* 1986;27(3):251-4.
- 257- Galey D, Woodward J, Nath A. Regulation of cytokines and chemokines by HIV, Tat, and gp120 in astrocytes. Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 2001 [abstract 70].
- 258- Galgani S, Balestra P, Narciso P, Tozzi V, Sette P, Pau F, *et al.* Nimodipine plus zidovudine versus zidovudine alone in the treatment of HIV-1-associated cognitive deficits [letter]. *AIDS* 1997;11(12):1520-1.
- 259- García F, Niebla G, Romeu J, Vidal C, Plana M, Ortega M, *et al.* Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection : support for the hypothesis of local virus replication. *AIDS* 1999;13:1491-6.
- 260- Gartner S, Liu Y. Insights into the role of immune activation in HIV neuropathogenesis. *J Neurovirol* 2002;8:69-75.
- 261- Gartner S, Markovits P, Markovitz DM, Betts RF, Popovic M. Virus isolation from and identification of HTLV-III/LAV-producing cells in brain tissue from a patient with AIDS. *JAMA* 1986;256:2365-71.
- 262- Gartner S. HIV infection and dementia. *Science* 2000;287:602-4.
- 263- Gastaut J. Les encéphalites au cours de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Prat* 1992;42 (2):179-88.

- 264- Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, De Pascalis C, Bassetti M, Cruciani M, *et al.* The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects : implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS* 1999;13:2083-9.
- 265- Gelbard HA, Nottet HSLM, Swindells S, Jett M, Dzendo KA, Genis P, *et al.* Platelet-activating factor : a candidate human immunodeficiency virus type 1-induced neurotoxin. *J Virol* 1994;68(7):4628-35.
- 266- Gendelman HE, Persidsky Y, Ghorpade A, Limoges J, Stins M, Fiala M, *et al.* The neuropathogenesis of the AIDS dementia complex. *AIDS* 1997;11 Suppl A:S35-45.
- 267- Gendelman HE, Zheng J, Coulter CL, Ghorpade A, Che M, Thylin M, *et al.* Suppression of inflammatory neurotoxins by highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-associated dementia. *J Infect Dis* 1998;178:1000-7.
- 268- Gerard CL, Wirotius JM. Différentes procédures cognitives : sémiologie, exploration. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Psychiatrie, 37-131-A-10,1996,12p.
- 269- Ghorpade A, Xia MQ, Hyman BT, Persidsky Y, Nukuna A, Bock P, *et al.* Role of the β -chemokine receptors CCR3 and CCR5 in human immunodeficiency virus type 1 infection of monocytes and microglia. *J Virol* 1998;72(4):3351-61.
- 270- Gibb DM, Tess BH. Interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV infection : new developments and current controversies. *AIDS* 1999;13 Suppl A:S93-102.
- 271- Gibson DR, Flynn NM, McCarthy JJ. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 1999;13:1807-18.
- 272- Gibson DR, Flynn NM, Perales D. Effectiveness of syringe exchange programs in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 2001;15:1329-41.
- 273- Gilmer W, Ferrando S, Jong M, Goldman J. Risperidone in the treatment of psychiatric symptoms in patients with AIDS. 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Miami, May 1995 [poster NR407].
- 274- Gilmer WS, Busch KA. Neuropsychiatric aspects of AIDS and psychopharmacologic management. *Psychiatr Med* 1991;9(2):313-29.
- 275- Giometto B, An SF, Groves M, Scaravilli T, Geddes JF, Miller R, *et al.* Accumulation of β -amyloid precursor protein in HIV encephalitis : relationship with neuropsychological abnormalities. *Ann Neurol* 1997;42:34-40.
- 276- Girard P-M, Meynard J-L. Objectifs et principe du traitement antirétroviral. *Med Ther* 2002;8(numéro spécial 1):31-5.
- 277- Gisslén M, Hagberg L, Svennerholm B, Norkrans G. HIV-1 RNA is not detectable in the cerebrospinal fluid during antiretroviral combination therapy [letter]. *AIDS* 1997;11(9):1194.
- 278- Gisslén M, Norkrans G, Svennerholm B, Hagberg L. HIV-1 RNA detectable with ultrasensitive quantitative polymerase chain reaction in plasma but not in cerebrospinal fluid during combination treatment with zidovudine, lamivudine and indinavir [letter]. *AIDS* 1998;12(1):114-6.
- 279- Gisslén M, Norkrans G, Svennerholm B, Hagberg L. The effect on human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. *J Infect Dis* 1997;175:434-7.

- 280- Giulian D, Vaca K, Noonan CA. Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science* 1990;250:1593-6.
- 281- Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, McArthur JC. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain : correlations with dementia. *Ann Neurol* 1995;38:755-62.
- 282- Glass JD, Wesselingh SL, Selnes OA, McArthur JC. Clinical-neuropathologic correlation in HIV-associated dementia. *Neurology* 1993;43:2230-7.
- 283- Glass JD, Wesselingh SL. Microglia in HIV-associated neurological diseases. *Microsc Res Tech* 2001;54:95-105.
- 284- Glowa JR, Panlilio LV, Breneman DE, Gozes I, Fridkin M, Hill JM. Learning impairment following intracerebral administration of the HIV envelope protein gp120 or a VIP antagonist. *Brain Res* 1992;570:49-53.
- 285- Goethe KE, Mitchell JE, Marshall DW, Brey RL, Cahill WT, Leger GD, *et al.* Neuropsychological and neurological function of human immunodeficiency virus seropositive asymptomatic individuals. *Arch Neurol* 1989;46:129-33.
- 286- Gonzalez E, Rovin BH, Sen L , Cooke G, Dhanda R, Mummidi S, *et al.* HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(21):13795-800.
- 287- Gonzalez RG, Cheng LL, Westmoreland SV, Sakaie KE, Becerra LR, Lee PL, *et al.* Early brain injury in the SIV-macaque model of AIDS. *AIDS* 2000;14:2841-9.
- 288- Goodwin GM, Chiswick A, Egan V, St Clair D, Brett RP. The Edinburgh cohort of HIV-positive drug users : auditory event-related potentials show progressive slowing in patients with Centers for Disease Control stage IV disease. *AIDS* 1990;4:1243-50.
- 289- Goodwin GM, Pretsell DO, Chiswick A, Egan V, Brett RP. The Edinburgh cohort of HIV-positive injecting drug users at 10 years after infection : a case-control study of the evolution of dementia. *AIDS* 1996;10:431-40.
- 290- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1763-9.
- 291- Gorry PR, Taylor J, Holm GH, Mehle A, Morgan T, Cayabyab M, *et al.* Increased CCR5 affinity and reduced CCR5/CD4 dependence of a neurovirulent primary human immunodeficiency virus type 1 isolate. *J Virol* 2002;76(12):6277-92.
- 292- Gouëzel P. Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), bilan d'activité du dépistage du VIH, France, 2000. *Bull Epidemiol Hebd* 2002;43:213-6.
- 293- Goujard C. L'ANRS lance trois essais d'immunothérapie dans l'infection par le VIH. *ANRS Information* 2000;31:18-21.
- 294- Goujard C. Les anomalies métaboliques liées aux traitements antirétroviraux. *Med Ther* 2002;8(numéro spécial 1):64-8.
- 295- Goulet V, Sednaoui P, Massari V, Laurent E, *et al.* Confirmation de la recrudescence des gonococcies en France depuis 1998. *Bull Epidemiol Hebd* 2001;14:61-3.

- 296- Gourarier L, Edel Y. L'impact du développement des programmes de méthadone sur la progression de l'épidémie. *Transcriptase* 1994;22:9-11.
- 297- Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richmann DD, Spector SA, *et al.* Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 1987;107:828-36.
- 298- Grant I, Heaton RK, Atkinson JH, and the HNRC Group. Neurocognitive disorders in HIV-1 infection. In : Oldstone MBA, Vitkovic L. *HIV and dementia*. Berlin : Springer Verlag, 1995:11-32.
- 299- Grassi B, Gambini O, Garghentini G, Lazzarin A, Scarone S. Efficacy of paroxetine for the treatment of depression in the context of HIV infection. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:70-1.
- 300- Grassi B, Gambini O, Scarone S. Notes on the use of fluvoxamine as treatment of depression in HIV-1-infected subjects. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:93-4.
- 301- Grassi MP, Clerici F, Vago L, Perin C, Borella M, Nebuloni M, *et al.* Clinical aspects of the AIDS dementia complex in relation to histopathological and immunohistochemical variables. *Eur Neurol* 2002;47:141-7.
- 302- Gray F, Bélec L, Geny C, Schouman-Claeys E. Diagnostic des encéphalopathies diffuses de l'adulte au cours de l'infection à VIH. 2^{ème} partie. *Presse Med* 1993;22:1270-7.
- 303- Gray F, Bélec L, Geny C, Schouman-Claeys E. Diagnostic des encéphalopathies diffuses de l'adulte au cours de l'infection à VIH. 1^{ère} partie. *Presse Med* 1993;22:1226-31.
- 304- Gray F, Bélec L, Keohane C, de Truchis P, Clair B, Durignon M, *et al.* Zidovudine therapy and HIV encephalitis : a 10-year neuropathological survey. *AIDS* 1994;8:489-93.
- 305- Gray F, Chrétien F, Vallat-Decouvelaere AV, Scaravilli F. The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62(5):429-40.
- 306- Gray F, Mallat M. Lésions du système nerveux central liées au virus de l'immunodéficience humaine. *Med Ther* 1996;2(hors série):49-59.
- 307- Gray F. Démence et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Neurol* 1998;154 Suppl 2:S91-8.
- 308- Greenberg AE, Thomas PA, Landesman SH, Mildvan D, Seidlin M, Friedland GH, *et al.* The spectrum of HIV-1-related disease among outpatients in New York City. *AIDS* 1992;6:849-59.
- 309- Griffin DE, Wesselingh SL, McArthur JC. Elevated central nervous system prostaglandins in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann Neurol* 1994;35:592-7.
- 310- Griffin DE. Perspectives series : cytokines and the brain. Cytokines in the brain during viral infection : clues to HIV-associated dementia. *J Clin Invest* 1997;100(12):2948-51.
- 311- Grmek MD. Histoire du sida. Début et origine d'une pandémie actuelle (2^{ème} édition). Paris : Payot, 1995:492.
- 312- Grulich AE, Hendry O, Clark E, Kippax S, Kaldor JM. Circumcision and male-to-male sexual transmission of HIV [letter]. *AIDS* 2001;15(9):1188-9.

- 313- Guérin S, Meyer L, Theodorou I, Boufassa F, Magierowska M, Goujard C, *et al.* CCR5 Δ 32 deletion and response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients [letter]. *AIDS* 2000;14(17):2788-90.
- 314- Guiard-Schmid J-B. Pays en développement : le sida se soigne aussi par la politique. *Transcriptase* 2002;100:60-4.
- 315- Gyorkey F, Melnick JL, Gyorkey P. Human immunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. *J Infect Dis* 1987;155(5):870-6.
- 316- Hall M, Whaley R, Robertson K, Hamby S, Wilkins J, Hall C. The correlation between neuropsychological and neuroanatomic changes over time in asymptomatic and symptomatic HIV-1-infected individuals. *Neurology* 1996;46:1697-1702.
- 317- Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, Day PL, Diamond GR, Dickinson GM, *et al.* A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;326:437-43.
- 318- Hardy MA, Nardacci D. Does valproate pose a threat to human immunodeficiency virus-infected patients ? [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(2):189-90.
- 319- Harzic M, Doucet-Populaire F, Ingrand D. Biologie moléculaire et diagnostic microbiologique. Dans : Mréjen S, Moulignier A. *Atteintes neurologiques et infection par le VIH*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:225-31.
- 320- Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, *et al.* The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999;13:1099-107.
- 321- Hazuda DJ. Inhibitors of HIV integrase : antiviral activity and mechanism. Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections , San Francisco, February 2000 [abstract S2].
- 322- He J, Chen Y, Farzan M, Choe H, Ohagen A, Gartner S, *et al.* CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature* 1997;385:645-9.
- 323- Heard I. La prévention de la transmission mère-enfant dans les pays du Sud. *ANRS Information* 2000;32:7-10.
- 324- Heard I. Résultats des stratégies de prévention de la transmission mère-enfant. *ANRS Information* 2002;37:18-9.
- 325- Heaton RK, Velin RA, McCutchan JA, Gulevich SJ, Atkinson JH, Wallace MR, *et al.* Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infection : implications for employment. *Psychosom Med* 1994;56:8-17.
- 326- Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, *et al.* Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:1119-29.
- 327- Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, Dillon B, Chesney MA, Tian H, *et al.* Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;339(5):307-11.
- 328- Hengge UR, Brockmeyer NH, Esser S, Maschke M, Goos M. HIV -1 RNA levels in cerebrospinal fluid and plasma correlate with AIDS dementia [letter]. *AIDS* 1998;12(7):818-20.

- 329- Heran F, Trotot P, Williams M, Piekarski J-D. Démarche diagnostique devant une imagerie anormale. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:206-24.
- 330- Hernández JL, Palacios-Araus L, Echevarría S, Herrán A, Campo JF, Riancho JA. Neuroleptic malignant syndrome in the acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:779-84.
- 331- Heseltine PNR, Goodkin K, Atkinson JH, Vitiello B, Rochon J, Heaton RK, *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment. *Arch Neurol* 1998;55:41-51.
- 332- Hesselgesser J, Taub D, Baskar P, Greenberg M, Hoxie J, Kolson DL, *et al.* Neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 and the chemokine SDF-1 α is mediated by the chemokine receptor CXCR4. *Curr Biol* 1998;8:595-8.
- 333- Hestad K, McArthur JH, Dal Pan GJ, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Aylward E, *et al.* Regional brain atrophy in HIV-1 infection : association with specific neuropsychological test performance. *Acta Neurol Scand* 1993;88:112-8.
- 334- Heyes MP, Brew BJ, Martin A, Price RW, Salazar AM, Sidtis JJ, *et al.* Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection : relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 1991;29:202-9.
- 335- Hill JM, Mervis RF, Avidor R, Moody TW, Brenneman DE. HIV envelope protein-induced neuronal damage and retardation of behavioral development in rat neonates. *Brain Res* 1993;603:222-33.
- 336- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
- 337- Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, *et al.* Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:1493-7.
- 338- Ho DD. Dynamics of HIV-1 replication in vivo. *J Clin Invest* 1997;99(11):2565-7.
- 339- Hoen B. Primo-infection VIH. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:71-6.
- 340- Holland JC, Tross S. The psychosocial and neuropsychiatric sequelae of the acquired immunodeficiency syndrome and related disorders. *Ann Intern Med* 1985;103:760-4.
- 341- Holzemer WL, Corless IB, Nokes KM, Turner JG, Brown MA, Powell-Cope GM, *et al.* Predictors of self-reported adherence in persons living with HIV disease. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13(3):185-97.
- 342- Horuk R, Martin AW, Wang Z, Schweitzer L, Gerassimides A, Guo H, *et al.* Expression of chemokine receptors by subsets of neurons in the central nervous system. *J Immunol* 1997;158:2882-90.
- 343- Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC, Grundman M. Extrapyramidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991;148:1558-61.
- 344- Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, *et al.* The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996;2(11):1240-3.
- 345- Hubert J-B, Burgard M, Dussaix E, Tamalet C, Deveau C, Le Chenadec J, *et al.* Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. *AIDS* 2000;14:123-31.

- 346- Hubert P, Barré-Sinoussi F, Debré P. Physiopathologie du déficit immunitaire au cours de l'infection par le VIH. *Med Ther* 1996;2(hors série):32-41.
- 347- Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, *et al.* Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4⁺ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. *Ann Intern Med* 1997;126:929-38.
- 348- Hurtrel B, Boche D. Physiopathologie et modèles animaux de l'infection du système nerveux central par le VIH. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:7-17.
- 349- Institut de Veille Sanitaire. Surveillance du sida en France. Situation au 31 mars 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2002;27:133-9.
- 350- Institut de Veille Sanitaire. Surveillance du sida en France. Situation au 30 septembre 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2001;47:207-13.
- 351- Iyer AM, Brooke SM, Sapolsky RM. Glucocorticoids interact with gp120 in causing neurotoxicity in striatal cultures. *Brain Res* 1998;808:305-9.
- 352- Jacomet C. Les tests biologiques. Dans : Rozenbaum W (sous la direction de). Guide SIDA 1997. Paris : Impact-Médecin, 1997:77-89.
- 353- Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, Foa RP, McArthur JC, Price RW, *et al.* Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a working group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:778-85.
- 354- Janssen RS, Nwyanwu OC, Selik RM, Stehr-Green JK. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology* 1992;42:1472-6.
- 355- Jayle D, Broqua C, Rudelic-Fernandez D. Politiques de prévention. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:477-85.
- 356- Jennings HR, Romanelli F. The use of valproic acid in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother* 1999;33:1113-6.
- 357- Johnson RT, Glass JD, McArthur JC, Chesebro BW. Quantitation of human immunodeficiency virus in brains of demented and nondemented patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:392-5.
- 358- Johnson RT. The pathogenesis of HIV infections of the brain. In : Oldstone MBA, Vitkovic L. HIV and dementia. Berlin : Springer-Verlag, 1995:3-10.
- 359- Johnston JB, Jiang Y, van Marle G, Mayne MB, Ni W, Holden J, *et al.* Lentivirus infection in the brain induces matrix metalloproteinase expression : role of envelope diversity. *J Virol* 2000;74(16):7211-20.
- 360- Johnston JB, Zhang K, Silva C, Shalinsky DR, Conant K, Ni W, *et al.* HIV-1 Tat neurotoxicity is prevented by matrix metalloproteinase inhibitors. *Ann Neurol* 2001;49:230-41.
- 361- Jones BN, Lee Teng E, Folstein MF, Harrison KS. A new bedside test of cognition for patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1993;119:1001-4.

- 362- Jones E. Appendice A : extraits de la correspondance de Freud. Dans : Jones E. La vie et l'oeuvre de Sigmund Freud. 3/les dernières années 1919-1939 (2^{ème} édition). Paris : PUF, 1975:499-524.
- 363- Judd FK, Mijch AM, Cockram A. Fluoxetine treatment of depressed patients with HIV infection. Aust N Z J Psychiatry 1995;29:433-6.
- 364- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998;339(1):33-9.
- 365- Kanki PJ, Hamel DJ, Sankalé J-L, Hsieh C-C, Thior I, Barin F, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. J Infect Dis 1999;179:68-73.
- 366- Kaplan HI, Sadock BJ. Troubles liés à une substance. Dans : Kaplan HI, Sadock BJ. Livre de poche de psychiatrie clinique. Paris : Pradel, 1998:63-80.
- 367- Karlsen NR, Reinvang I, Frøland SS. A follow-up study of neuropsychological functioning in AIDS-patients. Prognostic significance and effect of zidovudine therapy. Acta Neurol Scand 1995;91:215-21.
- 368- Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Muñoz A, Saah AJ, *et al.* Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV- 1 infection. Nat Med 1996;2(4):405-11.
- 369- Katlama C, Pialoux G, Girard P-M. Thérapeutique antirétrovirale. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. SIDA. Edition 1998. Paris : Doin, 1998:287-311.
- 370- Katlama C, Pialoux G, Girard P-M. Traitements antirétroviraux. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:301-28.
- 371- Katlama C. Atteintes neurologiques. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:97-112.
- 372- Katlama C. Infection à cytomégalovirus. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:221-32.
- 373- Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. Nature 2001;410:988-94.
- 374- Kaul M, Lipton SA. Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:8212-6.
- 375- Kazatchkine M. Conférence de Philadelphie : le point sur la recherche vaccinale. Transcriptase 2001;97:25-6.
- 376- Kelder W, McArthur JC, Nance-Sproson T, McClernon D, Griffin DE. β - chemokines MCP-1 and RANTES are selectively increased in cerebrospinal fluid of patients with human immunodeficiency virus-associated dementia. Ann Neurol 1998;44:831-5.
- 377- Kelly JA, Hoffmann RG, Rompa D, Gray M. Protease inhibitor combination therapies and perceptions of gay men regarding AIDS severity and the need to maintain safer sex. AIDS 1998;12:F91-5.
- 378- Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR, Kalichman SC, Morgan MG, Stevenson LY, *et al.* Outcome of cognitive-behavioral and support group brief therapies for depressed, HIV-infected persons. Am J Psychiatry 1993;150:1679-86.

- 379- Kermani EJ, Borod JC, Brown PH, Tunnell G. New psychopathologic findings in AIDS : case report. *J Clin Psychiatry* 1985;46:240-1.
- 380- Kerr SJ, Armati PJ, Brew BJ. Neurocytotoxicity of quinolinic acid in human brain cultures. *J Neurovirol* 1995;1:375-80.
- 381- Kerr SJ, Armati PJ, Guillemin GJ, Brew BJ. Chronic exposure of human neurons to quinolinic acid results in neuronal changes consistent with AIDS dementia complex. *AIDS* 1998;12:355-63.
- 382- Khanna KV, Yu X-F, Ford DH, Ratner L, Hildreth JK, Markham RB. Differences among HIV-1 variants in their ability to elicit secretion of TNF- α . *J Immunol* 2000;164:1408-15.
- 383- Kiebertz KD, Epstein LG, Gelbard HA, Greenamyre JT. Excitotoxicity and dopaminergic dysfunction in the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Arch Neurol* 1991;48:1281-4.
- 384- Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, Roden DM, *et al.* The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998;101(2):289-94.
- 385- Kinloch-de Loës S, de Saussure P, Saurat J-H, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993;17:59-65.
- 386- Kitai R, Zhao M-L, Zhang N, Hua LL, Lee SC. Role of MIP-1 β and RANTES in HIV-1 infection of microglia : inhibition of infection and induction by IFN- β . *J Neuroimmunol* 2000;110:230-9.
- 387- Klesmer J, Badescu R. Pharmacologic treatment of mood disorders in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:222-7.
- 388- Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogués X, Díez A. Osteopenia in HIV-infected patients : is it the disease or is it the treatment ? [letter]. *AIDS* 2001;15(6):807-8.
- 389- Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, Dal Canto MC , Pezeshkpour GH, Yungbluth M, *et al.* Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986;233:1089-93.
- 390- Kohleisen B, Shumay E, Sutter G, Foerster R, Brack-Werner R, Nuesse M, *et al.* Stable expression of HIV-1 Nef induces changes in growth properties and activation state of human astrocytes. *AIDS* 1999;13:2331-41.
- 391- Koito A, Harrowe G, Levy JA, Cheng-Mayer C. Functional role of the V1/V2 region of human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein gp120 in infection of primary macrophages and soluble CD4 neutralization. *J Virol* 1994;68(4):2253-9.
- 392- Kolson DL, Lavi E, González-Scarano F. The effects of human immunodeficiency virus in the central nervous system. *Adv Virus Res* 1998;50:1-47.
- 393- Koot M, Keet IPM, Vos AHV, de Goede REY, Roos MTL, Coutinho RA, *et al.* Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4⁺ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993;118:681-8.
- 394- Korber BTM, Kunstman KJ, Patterson BK, Furtado M, McEvelly MM, Levy R, *et al.* Genetic differences between blood- and brain-derived viral sequences from human immunodeficiency virus type 1-infected patients : evidence of conserved elements in the V3 region of the envelope protein of brain-derived sequences. *J Virol* 1994;68(11):7467-81.

- 395- Kostrikis LG, Huang Y, Moore JP, Wolinsky SM, Zhang L, Guo Y, *et al.* A chemokine receptor CCR2 allele delays HIV -1 disease progression and is associated with a CCR5 promoter mutation. *Nat Med* 1998;4(3):350-3.
- 396- Krebs FC, Ross H, McAllister J, Wigdahl B. HIV-1-associated central nervous system dysfunction. *Adv Pharmacol* 2000;49:315-85.
- 397- Kruman II, Nath A, Mattson MP. HIV-1 protein Tat induces apoptosis of hippocampal neurons by a mechanism involving caspase activation, calcium overload, and oxidative stress. *Exp Neurol* 1998;154:276-88.
- 398- Kuiken CL, Goudsmit J, Weiller GF, Armstrong JS, Hartman S, Portegies P, *et al.* Differences in human immunodeficiency virus type 1 V3 sequences from patients with and without AIDS dementia complex. *J Gen Virol* 1995;76:175-80.
- 399- Kumar GN, Dykstra J, Roberts EM, Jayanti VK, Hickman D, Uchic J, *et al.* Potent inhibition of the cytochrome P-450 3A- mediated human liver microsomal metabolism of a novel HIV protease inhibitor by ritonavir : a positive drug-drug interaction. *Drug Metab Dispos* 1999;27(8):902-8.
- 400- Kure K, Lyman WD, Weidenheim KM, Dickson DW. Cellular localization of an HIV-1 antigen in subacute AIDS encephalitis using an improved double-labeling immunohistochemical method. *Am J Pathol* 1990;136(5):1085-92.
- 401- Labrosse-Solier N, Pachabézian V. Usages de drogues et réduction des risques. *ANRS Information* 2000;32:56-9.
- 402- Lacabartz-Porret C, Ngo N, Venet A, Rouzioux C. Aspects virologiques et immunologiques de la primo-infection par le VIH-1. *Med Ther* 2002;8(numéro spécial 1):17-24.
- 403- Lackritz EM. Prevention of HIV transmission by blood transfusion in the developing world : achievements and continuing challenges. *AIDS* 1998;12 Suppl A:S81-6.
- 404- Lacroix C. Aspects anatomopathologiques du système nerveux central de l'adulte au cours de l'infection par le VIH. Dans : Said G, Saimot AG. Manifestations neurologiques et infections rétrovirales. Sida et autres rétroviroses. Paris : Pradel, 1991:99-109.
- 405- Lafeuillade A, Solas C, Halfon P, Chadapaud S, Hittinger G, Lacarelle B. Differences in the detection of three HIV-1 protease inhibitors in non-blood compartments : clinical correlations. *HIV Clin Trials* 2002;3(1):27-35.
- 406- Lafrenie RM, Wahl LM, Epstein JS, Hewlett IK, Yamada KM, Dhawan S. HIV-1-Tat modulates the function of monocytes and alters their interactions with microvessel endothelial cells. A mechanism of HIV pathogenesis. *J Immunol* 1996;156:1638-45.
- 407- Lafrenie RM, Wahl LM, Epstein JS, Hewlett IK, Yamada KM, Dhawan S. HIV-1-Tat protein promotes chemotaxis and invasive behavior by monocytes. *J Immunol* 1996;157:974-7.
- 408- Lamotte C, Peytavin G, Farinotti R. Dosages pharmacologiques dans le suivi thérapeutique des inhibiteurs de protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:389-401.
- 409- Lang J-P, Halleguen O, Picard A, Lang JM, Danion J-M. A propos d'un état mélancolique atypique sous Sustiva® (Efavirenz). *Encephale* 2001;XXVII:290-3.

- 410- Langford TD, Letendre SL, Larrea GJ, Masliah E. Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. *Brain Pathol* 2003;13:195-210.
- 411- Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, Ellis RJ, McCutchan JA, Grant I, *et al.* Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:1019-29.
- 412- Lannuzel A, Barnier JV, Hery C, van Tan H, Guibert B, Gray F, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 and its coat protein gp120 induce apoptosis and activate JNK and ERK mitogen-activated protein kinases in human neurons. *Ann Neurol* 1997;42:847-56.
- 413- Laporte A, Lot F. Epidémiologie : situation actuelle et tendances. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:49-59.
- 414- Laporte A. Progrès thérapeutiques et relapse : pas de causalité. *ANRS Information* 2002;37:52-4.
- 415- Lavi E, Strizki JM, Ulrich AM, Zhang W, Fu L, Wang Q, *et al.* CXCR-4 (fusin), a co-receptor for the type 1 human immunodeficiency virus (HIV-1), is expressed in the human brain in a variety of cell types, including microglia and neurons. *Am J Pathol* 1997;151(4):1035-42.
- 416- Law MG, Li Y, McDonald AM, Cooper DA, Kaldor JM. Estimating the population impact in Australia of improved antiretroviral treatment for HIV infection. *AIDS* 2000;14:197-201.
- 417- Leblanc G, Courtial-Destembert S, Médé Moussa A, Nadal J-M, Bourdillon F. Activité liée au VIH dans 24 sites hospitaliers de France métropolitaine entre 1995 et 1999. *Bull Epidemiol Hebd* 2000;11:47-8.
- 418- Lebourgeois G, Taéron C. Immunothérapie et vaccinothérapie : patience et longueur de temps. *Le Journal du sida et de la Démocratie sanitaire* 2001;135:9-15.
- 419- Lee KC, McGill C. Confronting the lack of resources for patients with AIDS dementia complex. *Soc Work* 1991;36(6):473-5.
- 420- Lee MR, Cohen L, Hadley SW, Goodwin FK. Cognitive-behavioral group therapy with medication for depressed gay men with AIDS or symptomatic HIV infection. *Psychiatr Serv* 1999;50:948-52.
- 421- Lee SC, Dickson DW, Liu W, Brosnan CF. Induction of nitric oxide synthase activity in human astrocytes by interleukin-1 β and interferon- γ . *J Neuroimmunol* 1993;46:19-24.
- 422- Lefrère J-J, Roudot-Thoraval F, Mariotti M, Thauvin M, Lerable J, Salpérier J, *et al.* The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1998;177:1541-8.
- 423- Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999;14(1):128-31.
- 424- Lert F. Déterminants de l'incidence du VIH chez les usagers de drogues. *ANRS Information* 2002;37:47-8.
- 425- Les réseaux ville-hôpital à la croisée des chemins. Les enjeux d'un développement. Actes de la 2^{ème} rencontre nationale des réseaux. Paris : Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville, 1995:5-14.
- 426- Lesniewska HK. Prise en charge psychologique des patients déments en long séjour. Dans : Grosclaude M (directeur). Psychothérapies des démences. Quels fondements ? Quels objectifs ? Paris : John Libbey Eurotext, 1997:186-93.

- 427- Letendre S, Ellis R, Grant I, McCutchan A, the HNRC Group. The CSF concentration /IC₅₀ ratio : a predictor of CNS antiretroviral (ARV) efficacy. Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 2001 [abstract 614].
- 428- Letendre SL, Caparelli E, Ellis RJ, Dur D, McCutchan JA. Levels of serum and cerebrospinal fluid (CSF) indinavir (IDV) and HIV RNA in HIV-infected individuals. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January-February 1999 [abstract 407].
- 429- Letendre SL, Lanier ER, McCutchan JA. Cerebrospinal fluid β chemokine concentrations in neurocognitively impaired individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999;180:310-9.
- 430- Levine S, Anderson D, Bystritsky A, Baron D. A report of eight HIV-seropositive patients with major depression responding to fluoxetine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:1074-7.
- 431- Levine SH, Bystritsky A, Baron D, Jones LD. Group psychotherapy for HIV-seropositive patients with major depression. *Am J Psychother* 1991;XLV (3):413-24.
- 432- Lévy JP. Les stratégies de vaccination préventive à l'ANRS. *ANRS Information* 2000;31:11-2.
- 433- Lévy Y. Vaccination thérapeutique de l'infection par le VIH. *Med Ther* 2002;8(numéro spécial 1):80-7.
- 434- Li Y, McDonald AM, Dore GJ, Kaldor JM for the National HIV Surveillance Committee. Improving survival following AIDS in Australia, 1991-1996. *AIDS* 2000;14:2349-54.
- 435- Liestøl K, Goplen AK, Dunlop O, Bruun JN, Mæhlen J. Kaposi's sarcoma and protection from HIV dementia [letter]. *Science* 1998;280:361-2.
- 436- Limoges J, Persidsky Y, Bock P, Gendelman HE. Dexamethasone therapy worsens the neuropathology of human immunodeficiency virus type 1 encephalitis in SCID mice. *J Infect Dis* 1997;175:1368-81.
- 437- Limoges J, Persidsky Y, Poluektova L, Rasmussen J, Ratanasuwana W, Zelivyanskaya M, *et al.* Evaluation of antiretroviral drug efficacy for HIV-1 encephalitis in SCID mice. *Neurology* 2000;54:379-89.
- 438- Linard F, Beau P, Silvestre D. -Psychiatrie et infections à VIH chez l'adulte. -Editions Techniques-Encycl Med Chir (Paris - France), Psychiatrie, 37-550-A-20,1995,11p.
- 439- Linard F. Manifestations psychiatriques de l'infection par le VIH. Dans : Hefez S (sous la direction de). Sida et vie psychique. Approche clinique et prise en charge. Paris : La Découverte, 1996:40-9.
- 440- Lindbäck S, Broström C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below $200 \times 10^6/l$, AIDS, and death from AIDS ? *BMJ* 1994;309:1535-7.
- 441- Lindbäck S, Karlsson AC, Mittler J, Blaxhult A, Carlsson M, Briheim G, *et al.* Viral dynamics in primary HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2283-91.
- 442- Ling W, Rawson RA, Compton MA. Substitution pharmacotherapies for opioid addiction : from methadone to LAAM and buprenorphine. *J Psychoactive Drugs* 1994;26(2):119-28.
- 443- Lin-in Tseng A, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999;33:461-73.

- 444- Lipton SA, Gendelman HE. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(14):934-40.
- 445- Lipton SA, Sucher NJ, Kaiser PK, Dreyer EB. Synergistic effects of HIV coat protein and NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *Neuron* 1991;7:111-8.
- 446- Lipton SA. Neuronal injury associated with HIV-1 : approaches to treatment. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:159-77.
- 447- Lipton SA. Neuropathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome dementia. *Curr Opin Neurol* 1997;10:247-53.
- 448- Lipton SA. Similarity of neuronal cell injury and death in AIDS dementia and focal cerebral ischemia : potential treatment with NMDA open-channel blockers and nitric oxide-related species. *Brain Pathol* 1996;6:507-17.
- 449- Liu Y, Jones M, Hingtgen CM, Bu G, Larabee N, Tanzi RE, *et al.* Uptake of HIV-1 Tat protein mediated by low-density lipoprotein receptor-related protein disrupts the neuronal metabolic balance of the receptor ligands. *Nat Med* 2000;6(12):1380-7.
- 450- Liu Y, Tang XP, McArthur JC, Scott J, Gartner S. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 gp160 sequences from a patient with HIV dementia : evidence for monocyte trafficking into brain. *J Neurovirol* 2000;6 Suppl 1:S70-81.
- 451- Lo T-M, Fallert CJ, Piser TM, Thayer SA. HIV-1 envelope protein evokes intracellular calcium oscillations in rat hippocampal neurons. *Brain Res* 1992;594:189-96.
- 452- Lodge P, Tanner M, McKeogh MM. Risperidone in the management of agitation in HIV dementia. *Palliat Med* 1998;12(3):206-7.
- 453- Lot F, Miguéres B, Yazdanpanah Y, Tarantola A, Abiteboul D, Domart M, *et al.* Séroconversions professionnelles par le VIH et le VHC chez le personnel de santé en France, le point au 30 juin 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2002;12:49-51.
- 454- Lot F, Pillonel J, Pinget R, Cazein F, Gouezel P, Laporte A. Diminution brutale du nombre de cas de sida. Rôle des nouvelles stratégies thérapeutiques ? *Bull Epidemiol Hebd* 1997;11:43-5.
- 455- Love RC. Novel versus conventional antipsychotic drugs. *Pharmacotherapy* 1996;16(1 Pt 2):6S-10S.
- 456- Lowenstein W, Gourarier L, Coppel A, Lebeau B, Hefez S. La méthadone et les traitements de substitution. Paris : Doin, 1995:160.
- 457- Lyketsos CG, Hanson AL, Fishman M, Rosenblatt A, McHugh PR, Treisman GJ. Manic syndrome early and late in the course of HIV. *Am J Psychiatry* 1993;150:326-7.
- 458- Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, Dew MA, Wesch JE, Bing EG, *et al.* Changes in depressive symptoms as AIDS develops. *Am J Psychiatry* 1996;153:1430-7.
- 459- Lyketsos CG, Hutton H, Fishman M, Schwartz J, Treisman GJ. Psychiatric morbidity on entry to an HIV primary care clinic. *AIDS* 1996;10:1033-9.
- 460- Lyketsos CG, Treisman GJ. Psychiatric disorders in HIV-infected patients. *CNS Drugs* 1995;4(3):195-206.

- 461- Lyles RH, Muñoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R, Rinaldo CR, *et al.* Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000;181:872-80.
- 462- Maddocks S, Iredell J. AIDS dementia complex : response to highly active antiretroviral therapy [letter]. *AIDS* 1999;13(17):2490-1.
- 463- Mæhlen J, Dunlop O, Liestøl K, Dobloug JH, Goplen AK, Torvik A. Changing incidence of HIV-induced brain lesions in Oslo, 1983-1994 : effects of zidovudine treatment. *AIDS* 1995;9:1165-9.
- 464- Maggi JD, Halman MH. The effect of divalproex sodium on viral load : a retrospective review of HIV-positive patients with manic syndromes. *Can J Psychiatry* 2001;46:359-62.
- 465- Magnuson DSK, Knudsen BE, Geiger JD, Brownstone RM, Nath A. Human immunodeficiency virus type 1 Tat activates non-N-methyl-D-aspartate excitatory amino acid receptors and causes neurotoxicity. *Ann Neurol* 1995;37:373-80.
- 466- Maj M, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Strarace F, D'Elia L, *et al.* WHO neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase II. Neuropsychological and neurological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:51-61.
- 467- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000;14:1309-16.
- 468- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Bénifla JL, Burgard M, *et al.* Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001;285:2083-93.
- 469- Mankowski JL, Clements JE, Zink MC. Searching for clues : tracking the pathogenesis of human immunodeficiency virus central nervous system disease by use of an accelerated, consistent simian immunodeficiency virus macaque model. *J Infect Dis* 2002;186 Suppl 2:S199-208.
- 470- Marcus CD, Taylor-Robinson SD, Sargentoni J, Ainsworth JG, Frize G, Easterbrook PJ, *et al.* ¹H MR spectroscopy of the brain in HIV-1-seropositive subjects : evidence for diffuse metabolic abnormalities. *Metab Brain Dis* 1998;13(2):123-36.
- 471- Markowitz JC, Klerman GL, Clougherty KF, Spielman LA, Jacobsberg LB, Fishman B, *et al.* Individual psychotherapies for depressed HIV-positive patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1504-9.
- 472- Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, Spielman LA, Jacobsberg LB, Frances AJ, *et al.* Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:452-7.
- 473- Martín-García J, Kolson DL, González-Scarano F. Chemokine receptors in the brain : their role in HIV infection and pathogenesis. *AIDS* 2002;16:1709-30.
- 474- Maruff P, Currie J, Malone V, McArthur-Jackson C, Mulhall B, Benson E. Neuropsychological characterization of the AIDS dementia complex and rationalization of a test battery. *Arch Neurol* 1994;51:689-95.
- 475- Mary-Krause M, Billaud E and the Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. Impact of Kaposi's sarcoma in occurrence of opportunistic central nervous system disease [letter]. *AIDS* 1999;13(14):1985-7.
- 476- Masliah E, Achim CL, Ge N, DeTeresa R, Terry RD, Wiley CA. Spectrum of human immunodeficiency virus-associated neocortical damage. *Ann Neurol* 1992;32:321-329.

- 477- Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000;14:69-74.
- 478- Masliah E, Ge N, Morey M, DeTeresa R, Terry RD, Wiley CA. Cortical dendritic pathology in human immunodeficiency virus encephalitis. *Lab Invest* 1992;66(3):285-91.
- 479- Masliah E, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ, Wiley CA, Mallory M, *et al.* Dendritic injury is a pathological substrate for human immunodeficiency virus-related cognitive disorders. *Ann Neurol* 1997;42:963-72.
- 480- Mastroianni CM, Liuzzi GM, Vullo V, Delia S, Riccio P. Cerebrospinal fluid myelin basic protein in AIDS dementia complex : relationship to disease progression and zidovudine treatment [letter]. *AIDS* 1992;6(10):1214-5.
- 481- Mastroianni CM, Trinchieri V, Santopadre P, Lichtner M, Forcina G, D'Agostino C, *et al.* Reversal of AIDS dementia after combination therapy with stavudine, lamivudine, and nelfinavir [letter]. *J Neurol* 1999;246:972-3.
- 482- Maxwell S, Scheftner WA, Kessler HA, Busch K. Manic syndrome associated with zidovudine treatment [letter]. *JAMA* 1988;259(23):3406-7.
- 483- May T, Doco-Lecompte T, Rabaud C, Burty C, Schuhmacher H, Canton Ph. Suivi hospitalier des patients infectés par le VIH : vers de nouvelles modalités de prise en charge. *Presse Med* 1997;26(19):904.
- 484- Mayaux M-J, Teglas J-P, Mandelbrot L, Berrebi A, Gallais H, Matheron S, *et al.* Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus-1 transmission in France. *J Pediatr* 1997;131:857-62.
- 485- Mayne M, Bratanich AC, Chen P, Rana F, Nath A, Power C. HIV-1 Tat molecular diversity and induction of TNF- α : implications for HIV-induced neurological disease. *Neuroimmunomodulation* 1998;5:184-92.
- 486- McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A, *et al.* Human immunodeficiency virus-associated dementia : an evolving disease. *J Neurovirol* 2003;9:205-21.
- 487- McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, *et al.* Dementia in AIDS patients : incidence and risk factors. *Neurology* 1993;43:2245-52.
- 488- McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah AJ, St Clair M, *et al.* Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol* 1997;42:689-98.
- 489- McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:435-43.
- 490- McCoig C, Castrejón MM, Castaño E, de Suman O, Báez C, Redondo W, *et al.* Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr* 2002;141:36-44.
- 491- McCune JM. The dynamics of CD4⁺ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001;410:974-9.

- 492- McDermott DH, Beecroft MJ, Kleeberger CA, Al-Sharif FM, Ollier WER, Zimmerman PA, *et al.* Chemokine RANTES promoter polymorphism affects risk of both HIV infection and disease progression in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2000;14:2671-8.
- 493- McIntyre K, Torres R, Luck D, Tavalouras G. Pilot study of zidovudine (AZT) and zalcitabine (ddC) combination in HIV- associated dementia. Tenth International Conference on AIDS. International Conference on STD, Yokohama, August 1994 [abstract PB0233].
- 494- McKinley GF. Riluzole : a potential therapy for HIV dementia ? *Ann Pharmacother* 1999;33:114-5.
- 495- McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature* 2001;410:980-7.
- 496- McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW, and the Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS* 1999;13:1687-95.
- 497- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, *et al.* Quantification of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995;122:573-9.
- 498- Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
- 499- Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-70.
- 500- Melton ST, Kirkwood CK, Ghaemi SN. Pharmacotherapy of HIV dementia. *Ann Pharmacother* 1997;31:457-73.
- 501- Mentions légales Agénérase[®] amprénavir. Marly-le-Roi : Glaxo Wellcome, 2000:18.
- 502- Mentions légales complètes Norvir[®] ritonavir. Rungis : Abbott, 2000.
- 503- Mentions légales complètes Videx[®] (didanosine). Puteaux : Bristol-Myers Squibb, 2000:10.
- 504- Mentions légales complètes Zérit[®] (stavudine). Puteaux : Bristol-Myers Squibb, 1997:8.
- 505- Mentions légales Epivir[®] lamivudine. Marly-le-Roi : Glaxo Wellcome, 1999:10.
- 506- Mentions légales Rétrovir[®] zidovudine. Marly-le-Roi : Glaxo Wellcome, 1999:15.
- 507- Merson MH. Slowing the spread of HIV : agenda for the 1990s. *Science* 1993;260:1266-8.
- 508- Messika D. Intérêt d'un réseau ville-hôpital dans la prise en charge d'un patient séropositif pour le VIH en ville. -147 p. Th : Med. : Paris 7, Lariboisière-Saint-Louis :1995; 2067.
- 509- Meucci O, Fatatis A, Simen AA, Bushell TJ, Gray PW, Miller RJ. Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp120 neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14500-5.
- 510- Meyer JM, Marsh J, Simpson G. Differential sensitivities to risperidone and olanzapine in a human immunodeficiency virus patient. *Biol Psychiatry* 1998;44:791-4.

- 511- Meyerhoff DJ, MacKay S, Bachman L, Poole N, Dillon WP, Weiner MW, *et al.* Reduced brain *N*-acetylaspartate suggests neuronal loss in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals : in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 1993;43:509-15.
- 512- Mijch AM, Judd FK, Lyketos CG, Ellen S, Cockram A. Secondary mania in patients with HIV infection : are antiretrovirals protective ? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11(4):475-80.
- 513- Miller EN, Selnes OA, McArthur JC, Satz P, Becker JT, Cohen BA, *et al.* Neuropsychological performance in HIV-1-infected homosexual men : the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* 1990;40:197-203.
- 514- Miller RJ, Meucci O. AIDS and the brain : is there a chemokine connection ? *Trends Neurosci* 1999;22:471-9.
- 515- Mintz M. Clinical comparison of adult and pediatric neuroAIDS. *Adv Neuroimmunol* 1994;4:207-21.
- 516- Mintz M. Neurological and developmental problems in pediatric HIV infection. *J Nutr* 1996;126(10 suppl):2663S-2673S.
- 517- Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J, *et al.* Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users : the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. *AIDS* 2000;14:151-5.
- 518- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998;352:1725-30.
- 519- Mollace V, Nottet HSLM, Clayette P, Turco MC, Muscoli C, Salvemini D, *et al.* Oxidative stress and neuroAIDS : triggers, modulators and novel antioxidants. *Trends Neurosci* 2001;24(7):411-6.
- 520- Möller HE, Vermathen P, Lentschig MG, Schuierer G, Schwarz S, Wiedermann D, *et al.* Metabolic characterization of AIDS dementia complex by spectroscopic imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:10-8.
- 521- Monno L, Di Stefano M, Zimatore GB, Andreula CF, Appice A, Perulli LM, *et al.* Measurement of viral sequences in cerebrospinal fluid of AIDS patients with cerebral white-matter lesions using polymerase chain reaction. *AIDS* 1998;12:581-90.
- 522- Monographie Ziagen[®] abacavir. Marly-le-Roi : Glaxo Wellcome, 1999:80.
- 523- Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, *et al.* Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals [letter]. *AIDS* 2001; 15(13):1731-3.
- 524- Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1933-42.
- 525- Moulignier A, Arnulf B, Mikol J. Néoplasies. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:116-24.
- 526- Moulignier A, Henin D. Leucoencéphalopathie multifocale progressive. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:93-8.
- 527- Moulignier A, Mréjen S, Baudrimont M. Cytomégalo virus. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:78-86.

- 528- Moulinier A, Manificier M-J. La vie quotidienne en cas d'encéphalopathie liée au VIH. Dans : Hefez S (sous la direction de). Sida et vie psychique. Approche clinique et prise en charge. Paris : La Découverte, 1996:160-5.
- 529- Mréjen S. Autres infections. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:104-15.
- 530- Mréjen S. Primo-infection. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:49-52.
- 531- Nath A, Anderson C, Jones M, Maragos W, Booze R, Mactutus C, *et al.* Neurotoxicity and dysfunction of dopaminergic systems associated with AIDS dementia. *J Psychopharmacol* 2000;14(3):222-7.
- 532- Nath A, Haughey NJ, Jones M, Anderson C, Bell JE, Geiger JD. Synergistic neurotoxicity by human immunodeficiency virus proteins Tat and gp120 : protection by memantine. *Ann Neurol* 2000;47:186-94.
- 533- Nath A, Psooy K, Martin C, Knudsen B, Magnuson DSK, Haughey N, *et al.* Identification of a human immunodeficiency virus type 1 Tat epitope that is neuroexcitatory and neurotoxic. *J Virol* 1996;70(3):1475-80.
- 534- Nath A. Human immunodeficiency virus (HIV) proteins in neuropathogenesis of HIV dementia. *J Infect Dis* 2002;186 Suppl 2:S193-8.
- 535- Navia BA, Cho E-S, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex : II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986;19:525-35.
- 536- Navia BA, Dafni U, Simpson D, Tucker T, Singer E, McArthur JC, *et al.* A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic complications. *Neurology* 1998;51:221-8.
- 537- Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-24.
- 538- Navia BA, Price RW. The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1987;44:65-9.
- 539- Navia BA, Yiannoutsos CT, Change L, Marra CM, Miller E, Nath A, *et al.* ACTG 301 : a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine for AIDS dementia complex (ADC). *Neurology* 2001;56 Suppl 3:A474-5.
- 540- Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, *et al.* Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1. A randomized clinical trial. *JAMA* 2000;283:1167-74.
- 541-Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, Bickel M, Bacchetti P, Price RW, *et al.* HIV-related neuropathology, 1985 to 1999 : rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:171-7.
- 542- Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, Schlote W. Is there really a correlation between AIDS dementia and Kaposi's sarcoma ? [letter]. *AIDS* 2000;14(1):94-5.
- 543- New DR, Maggirwar SB, Epstein LG, Dewhurst S, Gelbard HA. HIV-1 Tat induces neuronal death via tumor necrosis factor- α and activation of non-N-methyl-D-aspartate receptors by a NF κ B-independent mechanism. *J Biol Chem* 1998;273(28):17852-8.

- 544- Newman SP, Lunn S, Harrison MJG. Do asymptomatic HIV- seropositive individuals show cognitive deficit ? AIDS 1995;9:1211-20.
- 545- Nicoli F, Confort-Gouny S, Chave B, Gastaut J-L, Cozzone PJ. Démence liée au VIH. Dans : Mréjen S, Moulignier A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000:62-70.
- 546- Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe ? BMJ 2002;324:1324-7.
- 547- Nicoll A, Newell M-L, Peckham C, Luo C, Savage F. Infant feeding and HIV-1 infection. AIDS 2000;14 Suppl 3:S57-74.
- 548- Nightingale SD, Koster FT, Mertz GJ, Loss SD. Clarithromycin-induced mania in two patients with AIDS. Clin Infect Dis 1995;20:1563-4.
- 549- Nordic Medical Research Councils'HIV Therapy Group. Double blind dose-response study of zidovudine in AIDS and advanced HIV infection. BMJ 1992;304:13-7.
- 550- Nottet HSLM, Bär DR, van Hassel H, Verhoef J, Boven LA. Cellular aspects of HIV-1 infection of macrophages leading to neuronal dysfunction in vitro models for HIV-1 encephalitis. J Leukoc Biol 1997;62:107-16.
- 551- Nottet HSLM, Flanagan EM, Flanagan CR, Gelbard HA, Gendelman HE, Reinhard JF. The regulation of quinolinic acid in human immunodeficiency virus-infected monocytes. J Neurovirol 1996;2:111-7.
- 552- Nottet HSLM, Gendelman HE. Unraveling the neuroimmune mechanisms for the HIV-1-associated cognitive/motor complex. Immunol Today 1995;16(9):441-8.
- 553- Nuovo GJ, Gallery F, MacConnell P, Braun A. In situ detection of polymerase chain reaction-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor- α RNA in the central nervous system. Am J Pathol 1994;144:659-66.
- 554- O'Brien TR, Winkler C, Dean M, Nelson JAE, Carrington M, Michael NL, *et al.* HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5 Δ 32. Lancet 1997;349:1219.
- 555- O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD, for the VA Cooperative Study Group on AIDS. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4⁺ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. Ann Intern Med 1997;126:939-45.
- 556- O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, *et al.* Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4⁺ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. N Engl J Med 1996;334:426-31.
- 557- Ochitill H, Dilley J, Kohlwes J. Psychotropic drug prescribing for hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1991;90:601-5.
- 558- Olsen WL, Longo FM, Mills CM, Norman D. White matter disease in AIDS : findings at MR imaging. Radiology 1988;169:445-8.
- 559- ONUSIDA. Le point sur l'épidémie de SIDA. Décembre 2000. Genève : ONUSIDA, 2000:21.
- 560- ONUSIDA. Le point sur l'épidémie de SIDA. Décembre 2001. Genève : ONUSIDA, 2001:29.

- 561- ONUSIDA. Le point sur l'épidémie de SIDA. Décembre 2002. Genève : ONUSIDA, 2002:42.
- 562- ONUSIDA. Rapport sur l'épidémie mondiale de VIH/ sida. Juin 2000. Genève : ONUSIDA, 2000:135.
- 563- Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 infection : relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995;172:648-55.
- 564- Orlaam[®] : commercialisation repoussée en attendant une réévaluation. *Rev Prescrire* 2001;21(214):117.
- 565- Ostrow DE, Fox KJ, Chmiel JS, Silvestre A, Visscher BR, Venable PA, *et al.* Attitudes towards highly active antiretroviral therapy are associated with sexual risk taking among HIV-infected and uninfected homosexual men. *AIDS* 2002;16:775-80.
- 566- Padian NS, Shiboski SC, Glass SO, Vittinghoff E. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in Northern California : results from a ten-year study. *Am J Epidemiol* 1997;146:350-7.
- 567- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- 568- Paley M, Cozzone PJ, Alonso J, Vion-Dury J, Confort-Gouny S, Wilkinson ID, *et al.* A multicenter proton magnetic resonance spectroscopy study of neurological complications of AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12(3):213-22.
- 569- Patel CA, Mukhtar M, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis in human neuronal cells. *J Virol* 2000;74(20):9717-26.
- 570- Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, *et al.* How much adherence is enough ? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMSCaps. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January-February 1999 [abstract 92].
- 571- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
- 572- Pauliac A. L'ergothérapie face à la démence du SIDA, évaluation et prise en charge. *Journal d'Ergothérapie* 1995;17(3):88-97.
- 573- Pedersen C, Lindhardt BØ, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, *et al.* Clinical course of primary HIV infection : consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989;299:154-7.
- 574- Penzak SR, Hon YY, Lawhorn WD, Shirley KL, Spratlin V, Jann MW. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:366-70.
- 575- Penzak SR, Reddy YS, Grimsley SR. Depression in patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:376-86.
- 576- Pereira CF, Middel J, Jansen G, Verhoef J, Nottet HSLM. Enhanced expression of fractalkine in HIV-1 associated dementia. *J Neuroimmunol* 2001;115:168-75.
- 577- Perkins DO, Evans DL. Fluoxetine treatment of depression in patients with HIV infection [letter]. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):807-8.

- 578- Perrella O, Carrieri PB, Perrella A, Sbreglia C, Gorga F, Guarnaccia D, *et al.* Transforming growth factor-beta 1 and interferon-alpha in the AIDS dementia complex (ADC) : possible relationship with cerebral viral load ? *Eur Cytokine Netw* 2001;12(1):51-5.
- 579- Perry CM, Benfield P. Nelfinavir. *Drugs* 1997;54(1):81-7.
- 580- Persidsky Y, Ghorpade A, Rasmussen J, Limoges J, Liu XJ, Stins M, *et al.* Microglial and astrocyte chemokines regulate monocyte migration through the blood-brain barrier in human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Am J Pathol* 1999;155(5):1599-611.
- 581- Persidsky Y, Limoges J, McComb R, Bock P, Baldwin T, Tyor W, *et al.* Animal model. Human immunodeficiency virus encephalitis in SCID mice. *Am J Pathol* 1996;149(3):1027-53.
- 582- Persidsky Y, Stins M, Way D, Witte MH, Weinand M, Kim KS, *et al.* A model for monocyte migration through the blood-brain barrier during HIV-1 encephalitis. *J Immunol* 1997;158:3499-510.
- 583- Persidsky Y, Zheng J, Miller D, Gendelman HE. Mononuclear phagocytes mediate blood-brain barrier compromise and neuronal injury during HIV-1-associated dementia. *J Leukoc Biol* 2000;68:413-22.
- 584- Petit CK, Roberts B. Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. *Am J Pathol* 1995;146(5):1121-30.
- 585- Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S, Boros S, Urciuoli R, Lazzeri V, *et al.* Increasing survival time after AIDS in Italy : the role of new combination antiretroviral therapies. *AIDS* 1999;13:249-55.
- 586- Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M, Cozzi Lepri A, Galai N, Vlahov D, *et al.* Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS : longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. *BMJ* 1996;313:583-6.
- 587- Philippon V, Vellutini C, Gambarelli D, Harkiss G, Arbuthnott G, Metzger D, *et al.* The basic domain of the lentiviral Tat protein is responsible for damages in mouse brain : involvement of cytokines. *Virology* 1994;205:519-29.
- 588- Phillips AN, Eron JJ, Bartlett JA, Rubin M, Johnson J, Price S, *et al.* HIV-1 RNA levels and the development of clinical disease. *AIDS* 1996;10:859-65.
- 589- Pialoux G, Fournier S, Moulignier A, Poveda J-D, Clavel F, Dupont B. Central nervous system as a sanctuary for HIV-1 infection despite treatment with zidovudine, lamivudine and indinavir [letter]. *AIDS* 1997;11(10):1302-3.
- 590- Pialoux G, Girard M. Vaccins anti-VIH : état de la recherche. Dans : Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2001. Paris : Doin, 2000:487-94.
- 591- Pialoux G, Weiss L. Perspectives vaccinales à visée préventive ou thérapeutique anti-VIH : 10 ans de recherche mais jusqu'où ? *Transcriptase* 2002;100:31-5.
- 592- Piller SC, Jans P, Gage PW, Jans DA. Extracellular HIV-1 virus protein R causes a large inward current and cell death in cultured hippocampal neurons : implications for AIDS pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:4595-600.
- 593- Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, Balis FM, Murphy RF, Moss H, *et al.* Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988;319:889-96.

- 594- Poirier M-F. Stratégies thérapeutiques antidépressives chez un déprimé présentant une pathologie infectieuse chronique. *Encephale* 1997;XXXIII(spécial V):43-8.
- 595- Polazzi E, Levi G, Minghetti L. Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein stimulates inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in microglial cultures. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(8):825-31.
- 596- Poloméni P. Résistances à la réduction des risques. *ANRS Information* 2002;37:43-6.
- 597- Pommier F. La rencontre. Dans : Pommier F. *La psychanalyse à l'épreuve du sida*. Paris : Aubier, 1996:25-39.
- 598- Porta D, Rapiti E, Forastiere F, Pezzotti P, Perucci CA, for the Lazio AIDS Surveillance Collaborative Group. Changes in survival among people with AIDS in Lazio, Italy from 1993 to 1998. *AIDS* 1999;13:2125-31.
- 599- Portegies P, de Gans J, Lange JMA, Derix MMA, Speelman H, Bakker M, *et al*. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *BMJ* 1989;299:819-21.
- 600- Portegies P, Enting RH, de Gans J, Algra PR, Derix MMA, Lange JMA, *et al*. Presentation and course of AIDS dementia complex : 10 years of follow-up in Amsterdam, The Netherlands. *AIDS* 1993;7:669-75.
- 601- Portegies P, Enting RH, de Jong MD, Danner SA, Reiss P, Goudsmit J, *et al*. AIDS dementia complex and didanosine [letter]. *Lancet* 1994;344:759.
- 602- Portegies P. AIDS dementia complex : a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7 Suppl 2:S38-49.
- 603- Post MJD, Tate LG, Quencer RM, Hensley GT, Berger JR, Sheremata WA, *et al*. CT, MR, and pathology in HIV encephalitis and meningitis. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:373-80.
- 604- Power C, Kong P-A, Crawford TO, Wesselingh S, Glass JD, McArthur JC, *et al*. Cerebral white matter changes in acquired immunodeficiency syndrome dementia : alterations of the blood-brain barrier. *Ann Neurol* 1993;34:339-50.
- 605- Power C, McArthur JC, Johnson RT, Griffin DE, Glass JD, Perryman S, *et al*. Demented and nondemented patients with AIDS differ in brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelope sequences. *J Virol* 1994;68(7):4643-9.
- 606- Power C, McArthur JC, Nath A, Wehrly K, Mayne M, Nishio J, *et al*. Neuronal death induced by brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelope genes differs between demented and nondemented AIDS patients. *J Virol* 1998;72(11):9045-53.
- 607- Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV dementia scale : a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:273-8.
- 608- Preston SL, Postelnick M, Purdy BD, Petrolati J, Aasi H, Stein DS. Drug interactions in HIV-positive patients initiated on protease inhibitor therapy [letter]. *AIDS* 1998;12(2):28-30.
- 609- Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988;158 (5):1079-83.
- 610- Price RW, Sidtis JJ, Brew BJ. AIDS dementia complex and HIV-1 infection : a view from the clinic. *Brain Pathol* 1991;1:155-62.

- 611- Price RW, Staprans S. Measuring the “viral load” in cerebrospinal fluid in human immunodeficiency virus infection : window into brain infection ? *Ann Neurol* 1997;42(5):675-8.
- 612- Price RW, Worley JM. Management of neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. In : Sande MA, Volberding PA, editors. *Medical management of AIDS*. Philadelphia : WB Saunders, 1995:261-88.
- 613- Price RW. Management of AIDS dementia complex and HIV-1 infection of the nervous system. *AIDS* 1995;9 Suppl A:S221-36.
- 614- Price RW. Understanding the AIDS dementia complex (ADC). The challenge of HIV and its effects on the central nervous system. In : Price RW, Perry SW, editors. *HIV, AIDS and the brain*. New York : Raven Press, 1994:1-45.
- 615- Pulliam L, Gascon R, Stubblebine M, McGuire D, McGrath MS. Unique monocyte subset in patients with AIDS dementia. *Lancet* 1997;349:692-5.
- 616- Pulliam L, Herndier BG, Tang NM, McGrath M. Human immunodeficiency virus-infected macrophages produce soluble factors that cause histological and neurochemical alterations in cultured human brains. *J Clin Invest* 1991;87:503-12.
- 617- Pulliam L, Zhou M, Stubblebine M, Bitler CM. Differential modulation of cell death proteins in human brain cells by tumor necrosis factor alpha and platelet activating factor. *J Neurosci Res* 1998;54:530-8.
- 618- Quasney MW, Zhang Q, Sargent S, Mynatt M, Glass J, McArthur J. Increased frequency of the tumor necrosis factor- α - 308 A allele in adults with human immunodeficiency virus dementia. *Ann Neurol* 2001;50:157-62.
- 619- Quillent C, Oberlin E, Braun J, Rousset D, Gonzalez-Canali G, Métais P, *et al.* HIV-1- resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. *Lancet* 1998;351:14-8.
- 620- Qureshi AI, Hanson DL, Jones JL, Janssen RS. Estimation of the temporal probability of human immunodeficiency virus (HIV) dementia after risk stratification for HIV-infected persons. *Neurology* 1998;50:392-7.
- 621- Rabkin JG, Rabkin R, Wagner G. Effects of fluoxetine on mood and immune status in depressed patients with HIV illness. *J Clin Psychiatry* 1994;55:92-7.
- 622- Rabkin JG, Wagner G, Rabkin R. Effects of sertraline on mood and immune status in patients with major depression and HIV illness : an open trial. *J Clin Psychiatry* 1994;55:433-39.
- 623- Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. Fluoxetine treatment for depression in patients with HIV and AIDS : a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:101-7.
- 624- RachBeisel JA, Weintraub E. Valproic acid treatment of AIDS-related mania [letter]. *J Clin Psychiatry* 1997;58(9):406-7.
- 625- Raffi F, Arvieux C, Breilh D, Le Moing V, Morand-Joubert L, Piroth L. Actualités sur l’infection à VIH. *La Lettre de l’Infectiologue*. CROI 2003.
- 626- Raffi F. Nouvelles molécules antirétrovirales. *Med Ther* 2002;8(numéro spécial 1):47-51.
- 627- Ramachandran G, Glickman L, Levenson J, Rao C. Incidence of extrapyramidal syndromes in AIDS patients and a comparison group of medically ill inpatients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:579-83.

- 628- Ranki A, Nyberg M, Ovod V, Haltia M, Elovaara I, Raininko R, *et al.* Abundant expression of HIV Nef and Rev proteins in brain astrocytes in vivo is associated with dementia. *AIDS* 1995;9:1001-8.
- 629- Reinvang I, Frøland SS, Skripeland V. Prevalence of neuropsychological deficit in HIV infection. Incipient signs of AIDS dementia complex in patients with AIDS. *Acta Neurol Scand* 1991;83:289-93.
- 630- Renwick N, Weverling GJ, Halaby T, Portegies P, Bakker M, Schulz TF, *et al.* Kaposi's sarcoma and human herpes virus 8 infection do not protect HIV-1 infected homosexual men from AIDS dementia complex. *AIDS* 2001;15:2165-9.
- 631- Réseau National de Santé Publique. Surveillance du sida en France (Situation au 31 décembre 1996). *Bull Epidemiol Hebd* 1997;11:46-9.
- 632- Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. Early penetration of the blood-brain barrier by HIV. *Neurology* 1988;38:9-14.
- 633- Résumé des caractéristiques du produit Crixivan[®]. Paris : MSD, 1999.
- 634- Résumé des caractéristiques du produit Fortovase[®] saquinavir SGC. Neuilly-sur-Seine : Roche, 1999.
- 635- Résumé des caractéristiques du produit Hivid[®] zalcitabine. Neuilly-sur-Seine : Roche, 1998.
- 636- Résumé des caractéristiques du produit Invirase[®] saquinavir HGC. Neuilly-sur-Seine : Roche, 2002.
- 637- Résumé des caractéristiques du produit Kaletra[®]. Rungis : Abbott, 2000.
- 638- Résumé des caractéristiques du produit Rescriptor[®]. Courbevoie : Pfizer, 2000:13.
- 639- Résumé des caractéristiques du produit Sustiva[®] éfavirenz. Rueil-Malmaison : Bristol-Myers Squibb, 2002.
- 640- Résumé des caractéristiques du produit Viracept[®] nelfinavir. Neuilly-sur-Seine : Roche, 1999.
- 641- Résumé des caractéristiques du produit Viramune[®] névirapine. Reims : Boehringer Ingelheim, 1999.
- 642- Résumé des caractéristiques du produit Viréad[®]. Paris : Gilead, 2002.
- 643- Rezza G, Dorrucchi M, Stat D, Andreoni M, Arpino C, De Luca A, *et al.* Does HHV-8 have a protective role on the development of HIV encephalopathy ? *Neurology* 1999;53:2032-6.
- 644- Rho MB, Wesselingh S, Glass JD, McArthur JC, Choi S, Griffin J, *et al.* A potential role for interferon- α in the pathogenesis of HIV-associated dementia. *Brain Behav Immun* 1995;9:366-77.
- 645- Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, *et al.* The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987;317:192-7.
- 646- Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, Carr JK, Foley B, Funkhouser RK, *et al.* HIV-1 nomenclature proposal. *Science* 2000;288:55-7.
- 647- Robertson K, Fiscus S, Kapoor C, Robertson W, Schneider G, Shepard R, *et al.* CSF, plasma viral load and HIV associated dementia. *J Neurovirol* 1998;4:90-4.

- 648- Robinson MJ, Qaqish RB. Practical psychopharmacology in HIV-1 and acquired immunodeficiency syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25(1):149-75.
- 649- Romanelli F, Jennings HR, Nath A, Ryan M, Berger J. Therapeutic dilemma. The use of anticonvulsants in HIV-positive individuals. *Neurology* 2000;54:1404-7.
- 650- Roques P, Robertson D, Souquiere S, Damond F, Nerienne E, Farfara I, *et al.* Phylogenetic analysis and subtyping of HIV-1 group O. Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2000 [abstract 214].
- 651- Rosenberg DM, McLaulin B, Bennet M, Mathisen K. Diagnosing HIV dementia : a retrospective analysis. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1996;7(6):57-66.
- 652- Rostasy K, Monti L, Yiannoutsos C, Kneissl M, Bell J, Kemper TL, *et al.* Human immunodeficiency virus infection, inducible nitric oxide synthase expression, and microglial activation : pathogenetic relationship to the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Ann Neurol* 1999;46:207-16.
- 653- Rothe M, Israël N, Barré-Sinoussi F. Mécanismes de la réplication virale des VIH. *Med Ther* 1996;2(hors série):12-8.
- 654- Rottenberg DA, Moeller JR, Strother SC, Sidtis JJ, Navia BA, Dhawan V, *et al.* The metabolic pathology of the AIDS dementia complex. *Ann Neurol* 1987;22:700-6.
- 655- Rottenberg DA, Sidtis JJ, Strother SC, Schaper KA, Anderson JR, Nelson MJ, *et al.* Abnormal cerebral glucose metabolism in HIV-1 seropositive subjects with and without dementia. *J Nucl Med* 1996;37:1133-41.
- 656- Rottman JB, Ganley KP, Williams K, Wu L, Mackay CR, Ringler DJ. Cellular localization of the chemokine receptor CCR5. Correlation to cellular targets of HIV-1 infection. *Am J Pathology* 1997;151(5):1341-51.
- 657- Royal W III, Selnes OA, Concha M, Nance-Sproson TE, McArthur JC. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) p24 antigen levels in HIV-1-related dementia. *Ann Neurol* 1994;36:32-9.
- 658- Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment : the Executive Interview. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1221-6.
- 659- Rozenbaum W. Classification et histoire naturelle. Dans : Rozenbaum W (sous la direction de). *Guide SIDA* 1997. Paris : Impact-Médecin, 1997:41-8.
- 660- Sabatier J-M, Vives E, Mabrouk K, Benjouad A, Rochat H, Duval A, *et al.* Evidence for neurotoxic activity of Tat from human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1991;65(2):961-7.
- 661- Sabato S, Wesselingh S, Fuller A, Ray J, Mijch A. Efavirenz-induced catatonia [letter]. *AIDS* 2002;16(13):1841-2.
- 662- Sacktor N, Lyles RH, McFarlane G, Skolasky RL, Kleeberger C, Becker JT, *et al.* HIV-1-related neurological disease incidence changes in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology* 1999;52 Suppl 2:A252-3.
- 663- Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, *et al.* HIV-associated neurologic disease incidence changes : Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001;56:257-60.

- 664- Sacktor N, McArthur J. Prospects for therapy of HIV-associated neurologic diseases. *J Neurovirol* 1997;3:89-101.
- 665- Sacktor N, McDermott MP, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, McArthur JC, *et al.* HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol* 2002;8:136-42.
- 666- Sacktor N, Schifitto G, McDermott MP, Marder K, McArthur JC, Kieburtz K. Transdermal selegiline in HIV-associated cognitive impairment : pilot, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;54:233-5.
- 667- Sacktor N, Skolasky R, Esposito D, Lyles R, McFarlane G, Nance-Sproson T, *et al.* Combination antiretroviral therapy including protease inhibitors improves psychomotor speed performance in HIV infection. *Neurology* 1998;50 Suppl 4:A248-9.
- 668- Sacktor N, Tarwater PM, Skolasky RL, McArthur JC, Selnes OA, Becker J, *et al.* CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing. *Neurology* 2001;57:542-4.
- 669- Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, Nance-Sproson TE, Selnes OA, Miller EN, *et al.* Psychomotor slowing in HIV infection : a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol* 1996;2:404-10.
- 670- Sacktor NC, Lyles RH, Skolasky RL, Anderson DE, McArthur JC, McFarlane G, *et al.* Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men. *Neurology* 1999;52:1640-7.
- 671- Sacktor NC, Skolasky RL, Lyles RH, Esposito D, Selnes OA, McArthur JC. Improvement in HIV-associated motor slowing after antiretroviral therapy including protease inhibitors. *J Neurovirol* 2000;6:84-8.
- 672- Sacktor NC. Advances in the treatment of HIV dementia. *AIDS Read* 1999;9(1):57-62.
- 673- Sadler BM, Hanson CD, Chittick GE, Symonds WT, Roskell NS. Safety and pharmacokinetics of amprenavir (141W94), a human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor, following oral administration of single doses to HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(7):1686-92.
- 674- Safran S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13:2493-505.
- 675- Saito Y, Sharer LR, Epstein LG, Michaels J, Mintz M, Louder M, *et al.* Overexpression of *nef* as a marker for restricted HIV-1 infection of astrocytes in postmortem pediatric central nervous tissues. *Neurology* 1994;44:474-81.
- 676- Salmon D, Mercuel A. Etats dépressifs au cours des maladies infectieuses graves. *Encephale* 1997;XXXIII(spécial V):9-13.
- 677- Salomon H, Wainberg MA, Brenner B, Quan Y, Rouleau D, Coté P, *et al.* Prevalence of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or injecting drug use. *AIDS* 2000;14(2):F17-23.
- 678- Salvan AM, Vion-Dury J, Confort-Gouny S, Nicoli F, Lamoureux S, Cozzone PJ. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in HIV-related encephalopathy : identification of evolving metabolic patterns in relation to dementia and therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;13(12):1055-66.
- 679- Salvan AM, Vion-Dury J, Confort-Gouny S, Nicoli F, Lamoureux S, Cozzone PJ. Cerebral metabolic alterations in human immunodeficiency virus-related encephalopathy detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Invest Radiol* 1997;32(8):485-95.

- 680- Sanders VJ, Mehta AP, White MG, Achim CL. A murine model of HIV encephalitis : xenotransplantation of HIV-infected human neuroglia into SCID mouse brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24:461-7.
- 681- Sanders VJ, Pittman CA, White MG, Wang G, Wiley CA, Achim CL. Chemokines and receptors in HIV encephalitis. *AIDS* 1998;12:1021-6.
- 682- Sanne I, Kargl D, Keilholz L, Walsh J, Blum M, Harris J, *et al.* Penetration of emivirine (Coactinon, EMV) in CSF from HIV-infected patients after oral administration. Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2000 [abstract 315].
- 683- Sappe R. Prévention gay : pratiques affinées et nouveaux messages. *ANRS Information* 2002;37:58.
- 684- Sardar AM, Czudek C, Reynolds GP. Dopamine deficits in the brain : the neurochemical basis of parkinsonian symptoms in AIDS. *Neuroreport* 1996;7(4):910-2.
- 685- Sarrazin JL, Soulié D, Derosier C, Lescop J, Schill H, Cordoliani YS. Aspects IRM de la leucoencéphalopathie multifocale progressive. *J Neuroradiol* 1995;22:172-9.
- 686- Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection . *Ann Intern Med* 1996;125:257-64.
- 687- Schechter MT, Strathdee SA, Cornelisse PGA, Currie S, Patrick DM, Rekart ML, *et al.* Do needle exchange programmes increase the spread of HIV among injection drug users ? : an investigation of the Vancouver outbreak. *AIDS* 1999;13:F45-51.
- 688- Schifitto G, Sacktor N, Marder K, McDermott MP, McArthur JC, Kieburtz K, *et al.* Randomized trial of the platelet-activating factor antagonist lexicapant in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 1999;53:391-6.
- 689- Schmidt U, Miller D. Two cases of hypomania in AIDS. *Br J Psychiatry* 1988;152:839-42.
- 690- Schmitt FA, Bigley JW, McKinnis R, Logue PE, Evans RW, Drucker JL, *et al.* Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1988;319:1573-8.
- 691- Schwartz JAJ, McDaniel JS. Double-blind comparison of fluoxetine and desipramine in the treatment of depressed women with advanced HIV disease : a pilot study. *Depress Anxiety* 1999;9:70-4.
- 692- Scorziello A, Florio T, Bajetto A, Schettini G. Intracellular signalling mediating HIV-1 gp120 neurotoxicity. *Cell Signal* 1998;10(2):75-84.
- 693- Seilhean D, Duyckaerts C, Vazeux R, Bolgert F, Brunet P, Katlama C, *et al.* HIV-1-associated cognitive/motor complex : absence of neuronal loss in the cerebral neocortex. *Neurology* 1993;43:1492-9.
- 694- Seilhean D, Dzia-Lepfoundzou A, Sazdovitch V, Cannella B, Raine CS, Katlama C, *et al.* Astrocytic adhesion molecules are increased in HIV-1-associated cognitive/motor complex. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997;23:83-92.
- 695- Seilhean D, Kobayashi K, He Y, Uchihara T, Rosenblum O, Katlama C, *et al.* Tumor necrosis factor- α , microglia and astrocytes in AIDS dementia complex. *Acta Neuropathol* 1997;93:508-17.

- 696- Selnes OA, Galai N, Bacellar H, Miller EN, Becker JT, Wesch J, *et al.* Cognitive performance after progression to AIDS : a longitudinal study from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1995;45:267-75.
- 697- Selnes OA, McArthur JC, Gordon B, Miller EN, McArthur JH, Saah A. Patterns of cognitive decline in incident HIV-dementia : longitudinal observations from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1991;41 Suppl 1:252.
- 698- Selnes OA, Miller E, McArthur J, Gordon B, Muñoz A, Sheridan K, *et al.* HIV-1 infection : no evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages. *Neurology* 1990;40:204-8.
- 699- Sewell DD, Jeste DV, McAdams LA, Bailey A, Harris MJ, Atkinson JH, *et al.* Neuroleptic treatment of HIV-associated psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:223-9.
- 700- Sharer LR, Cho E-S, Epstein LG. Multinucleated giant cells and HTLV-III in AIDS encephalopathy. *Hum Pathol* 1985;16:760.
- 701- Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein LG, Carleton Gajdusek D, Price RW, *et al.* HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 1985;227:177-82.
- 702- Shedlack KJ, Soldato-Couture C, Swanson CL. Rapidly progressive tardive dyskinesia in AIDS [letter]. *Biol Psychiatry* 1994;35:147-8.
- 703- Shi B, de Girolami U, He J, Wang S, Lorenzo A, Busciglio J, *et al.* Apoptosis induced by HIV -1 infection of the central nervous system. *J Clin Invest* 1996;98(9):1979-90.
- 704- Shi B, Raina J, Lorenzo A, Busciglio J, Gabuzda D. Neuronal apoptosis induced by HIV-1 Tat protein and TNF- α : potentiation of neurotoxicity mediated by oxidative stress and implications for HIV-1 dementia. *J Neurovirol* 1998;4:281-90.
- 705- Shieh JTC, Albright AV, Sharron M, Gartner S, Strizki J, Doms RW, *et al.* Chemokine receptor utilization by human immunodeficiency virus type 1 isolates that replicate in microglia. *J Virol* 1998;72(5):4243-9.
- 706- Shrikant P, Benos DJ, Tang LP, Benveniste EN. HIV glycoprotein 120 enhances intercellular adhesion molecule-1 gene expression in glial cells. Involvement of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription and protein kinase C signaling pathways. *J Immunol* 1996;156:1307-14.
- 707- Sidtis JJ, Dafni U, Slasor P, Hall C, Price RW, Kieburz K, *et al.* Stable neurological function in subjects treated with 2'3'-dideoxyinosine. *J Neurovirol* 1997;3:233-40.
- 708- Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, *et al.* Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex : results of a placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1993;33:343-9.
- 709- Sidtis JJ, Price RW. Early HIV-1 infection and the AIDS dementia complex. *Neurology* 1990;40:323-6.
- 710- Sidtis JJ. Evaluation of the AIDS dementia complex in adults. In : Price RW, Perry SW, editors. *HIV, AIDS and the brain*. New York : Raven Press, 1994:273-87.
- 711- Signoret J-L. Evaluation des troubles de mémoire et des désordres cognitifs associés. B.E.C. 96. IPSEN.
- 712- Silvestre D, Linard F, Desi M, Seibel N, Korezlioglu J, Pequart C, *et al.* Statut anxio-dépressif et déficit cognitif au cours de l'infection par le VIH. *Encephale* 1995;XXI:285-8.

- 713- Simon F, Maucière P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Müller-Trutwin MC, Saragosti S, *et al.* Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 1998;4(9):1032-7.
- 714- Simpson DM, Tagliati M. Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* 1994;121:769-85.
- 715- Sinet M. Physiopathologie : le voile se lève. *Le Journal du sida* 1997;94:14-5.
- 716- Singer EJ, Sydulko K, Fahy-Chandon BN, Shapshak P, Resnick L, Schmid P, *et al.* Cerebrospinal fluid p24 antigen levels and intrathecal immunoglobulin G synthesis are associated with cognitive disease severity in HIV-1. *AIDS* 1994;8:197-204.
- 717- Singh AN, Catalan J. Risperidone in HIV-related manic psychosis [letter]. *Lancet* 1994;344:1029-30.
- 718- Singh AN, Catalan J. Safety of risperidone in patients with HIV and AIDS. 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, May 1996 [abstract NR212].
- 719- Singh AN, Catalan J. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for the treatment of depression in patients with symptomatic HIV infection. *Journal of Serotonin Research* 1996;4:237-41.
- 720- Singh AN, Golledge H, Catalan J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone : a series of 21 cases. *J Psychosom Res* 1997;42(5):489-93.
- 721- Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Hong Nguyen M, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus : prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996;8(3):261-9.
- 722- Smith DG, Guillemin GJ, Pemberton L, Kerr S, Nath A, Smythe GA, *et al.* Quinolinic acid is produced by macrophages stimulated by platelet activating factor, Nef and Tat. *J Neurovirol* 2001;7:56-60.
- 723- Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Lomb DA, *et al.* Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science* 1997;277:959-65.
- 724- Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JWM, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome : analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14:403-18.
- 725- Sobel RA, Mitchell ME, Fondren G. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cellular immune reactions in the human central nervous system. *Am J Pathol* 1990;136(6):1309-16.
- 726- Solas C, Lafeuillade A, Halfon P, Chadapaud S, Hittinger G, Lacarelle B. Discrepancies between protease inhibitor concentrations and viral load in reservoirs and sanctuary sites in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):238-43.
- 727- Stall RD, Hays RB, Waldo CR, Ekstrand M, McFarland W. The Gay'90s : a review of research in the 1990s on sexual behavior and HIV risk among men who have sex with men . *AIDS* 2000;14 Suppl 3:S101-14.
- 728- Stankoff B, Tourbah A, Suarez S, Turell E, Stievenart JL, Payan C, *et al.* Clinical and spectroscopic improvement in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 2001;56:112-5.
- 729- Staprans S, Marlowe N, Glidden D, Novakovic-Agopian T, Grant RM, Heyes M, *et al.* Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy : evidence for variable compartmentalization of infection. *AIDS* 1999;13:1051-61.

- 730- Stern Y, McDermott MP, Albert S, Palumbo D, Selnes OA, McArthur J, *et al.* Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol* 2001;58:473-9.
- 731- Stingele K, Hass J, Zimmermann T, Stingele R, Hübsch-Müller C, Freitag M, *et al.* Independent HIV replication in paired CSF and blood viral isolates during antiretroviral therapy. *Neurology* 2001;56:355-61.
- 732- Stoler MH, Eskin TA, Benn S, Angerer RC, Angerer LM. Human T-cell lymphotropic virus type III infection of the central nervous system. A preliminary in situ analysis. *JAMA* 1986;256:2360-4.
- 733- Strathdee SA, van Ameijden EJC, Mesquita F, Wodak A, Rana S, Vlahov D. Can HIV epidemics among injection drug users be prevented ? *AIDS* 1998;12 Suppl A:S71-9.
- 734- Strizki JM, Albright AV, Sheng H, O'Connor M, Perrin L, González-Scarano F. Infection of primary human microglia and monocyte-derived macrophages with human immunodeficiency virus type 1 isolates : evidence of differential tropism. *J Virol* 1996;70(11):7654-62.
- 735- Suarez S, Baril L, Stankoff B, Khellaf M, Dubois B, Lubetzki C, *et al.* Outcome of patients with HIV-1-related cognitive impairment on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:195-200.
- 736- Suarez SV, Stankoff B, Conquy L, Rosenblum O, Seilhean D, Arvanitakis Z, *et al.* Similar subcortical pattern of cognitive impairment in AIDS patients with and without dementia. *Eur J Neurol* 2000;7:151-8.
- 737- Subutex®. Monographie. Levallois-Perret : Schering-Plough, 1995:56.
- 738- Swindells S, Zheng J, Gendelman HE. HIV- associated dementia : new insights into disease pathogenesis and therapeutic interventions. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13(3):153-63.
- 739- Swingler S. Pathogenic mechanisms of neuronal damage in the AIDS dementia complex. *Mol Pathol* 1997;50:72-6.
- 740- Taéron C. Inhibiteurs de fusion : dernières avancées. *Le Journal du sida et de la Démocratie sanitaire* 2001;134:5-6.
- 741- Taéron C. Le préservatif féminin, pourfendeur d'une « barrière psychologique ». *Le Journal du sida et de la Démocratie sanitaire* 2002;146:21-3.
- 742- Taéron C. PEG-interféron α et VIH/ sida : sur la voie d'une étude à grande échelle. *Le Journal du sida et de la Démocratie sanitaire* 2001;135:5-7.
- 743- Takahashi K, Wesselingh SL, Griffin DE, McArthur JC, Johnson RT, Glass JD. Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/ in situ hybridization and immunocytochemistry. *Ann Neurol* 1996;39:705-11.
- 744- Tardieu M, Le Chenadec J, Persoz A, Meyer L, Blanche S, Mayaux M-J, for the French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. *Neurology* 2000;54:1089-95.
- 745- Tardieu M. Le cerveau de l'enfant et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). *Arch Pediatr* 1996;3:523-7.
- 746- Tardieu M. Les cytopathies mitochondriales liées aux traitements antirétroviraux. *Med Ther* 2002;8(numéro spécial 1):59-63.

- 747- Tardy JC, Durdilly R. La protéase du VIH et ses inhibiteurs. Lyon : Laboratoire de Virologie Faculté de Médecine de Lyon, 1997:62.
- 748- Targ EF, Karasic DH, Diefenbach PN, Anderson DA, Bystritsky A, Fawzy FI. Structured group therapy and fluoxetine to treat depression in HIV-positive persons. *Psychosomatics* 1994;35:132-7.
- 749- Tashima KT, Caliendo AM, Ahmad M, Gormley JM, Fiske WD, Brennan JM, *et al.* Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy. *J Infect Dis* 1999;180:862-4.
- 750- Tassie J-M, Gasnault J, Bentata M, Deloumeaux J, Boué F, Billaud E, *et al.* Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:1881-7.
- 751- Tchakamian S, Bourdillon F, Nadal J-M, Cavaignac L, Geoffard P-Y, Courtial-Destembert S. Activité liée au VIH dans 24 sites hospitaliers de France métropolitaine en 1995-1996. *Bull Epidemiol Hebd* 1997;37-38:173-5.
- 752- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, *et al.* Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-7.
- 753- Tepper VJ, Farley JJ, Rothman MI, Houck DL, Davis KF, Collins-Jones TL, *et al.* Neurodevelopmental/neuroradiologic recovery of a child infected with HIV after treatment with combination antiretroviral therapy using the HIV-specific protease inhibitor ritonavir [e7 abstract]. *Pediatrics* 1998;101(3):462-3.
- 754- The Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of deprenyl and thioctic acid in human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment. *Neurology* 1998;50:645-51.
- 755- The Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. Safety and tolerability of the antioxidant OPC-14117 in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 1997;49:142-6.
- 756- The Dana Consortium on Therapy for HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. Clinical confirmation of the American Academy of Neurology algorithm for HIV -1- associated cognitive/motor disorder. *Neurology* 1996;47:1247-53.
- 757- The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission : a randomised clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-9.
- 758- Theodorou I, Meyer L , Magierowska M, Katlama C, Rouzioux C, and the Seroco Study Group. HIV-1 infection in an individual homozygous for CCR5Δ32. *Lancet* 1997;349:1219-20.
- 759- Thomas CS, Szabadi E. Paranoid psychosis as the first presentation of a fulminating lethal case of AIDS. *Br J Psychiatry* 1987;151:693-5.
- 760- Thomas FP, Chalk C, Lalonde R, Robitaille Y, Jolicoeur P. Expression of human immunodeficiency virus type 1 in the nervous system of transgenic mice leads to neurological disease. *J Virol* 1994;68(11):7099-107.
- 761- Thompson KA, McArthur JC, Wesselingh SL. Correlation between neurological progression and astrocyte apoptosis in HIV-associated dementia. *Ann Neurol* 2001;49:745-52.

- 762- Thurnher MM, Schindler EG, Thurnher SA, Pernerstorfer-Schön H, Kleibl-Popov C, Rieger A. Highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS dementia complex : effect on MR imaging findings and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:670-8.
- 763- Toggas SM, Masliah E, Mucke L. Prevention of HIV-1 gp120- induced neuronal damage in the central nervous system of transgenic mice by the NMDA receptor antagonist memantine. *Brain Res* 1996;706:303-7.
- 764- Toggas SM, Masliah E, Rockenstein EM, Rall GF, Abraham CR, Mucke L. Central nervous system damage produced by expression of the HIV-1 coat protein gp120 in transgenic mice. *Nature* 1994;367:188-93.
- 765- Tong N, Perry SW, Zhang Q, James HJ, Guo H, Brooks A, *et al.* Neuronal fractalkine expression in HIV-1 encephalitis : roles for macrophage recruitment and neuroprotection in the central nervous system. *J Immunol* 2000;164:1333-9.
- 766- Tornatore C, Chandra R, Berger JR, Major EO. HIV-1 infection of subcortical astrocytes in the pediatric central nervous system. *Neurology* 1994;44:481-7.
- 767- Torres-Muñoz J, Stockton P, Tacoronte N, Roberts B, Maronpot RR, Petit CK. Detection of HIV-1 gene sequences in hippocampal neurons isolated from postmortem AIDS brains by laser capture microdissection. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60(9):885-92.
- 768- Tozzi V, Balestra P, Galgani S, Narciso P, Ferri F, Sebastiani G, *et al.* Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *AIDS* 1999;13:1889-97.
- 769- Tozzi V, Narciso P, Galgani S, Sette P, Balestra P, Gerace C, *et al.* Effects of zidovudine in 30 patients with mild to end-stage AIDS dementia complex. *AIDS* 1993;7:683-92.
- 770- Treisman G, Fishman M, Schwartz J, Hutton H, Lyketsos C. Mood disorders in HIV infection. *Depress Anxiety* 1998;7:178-87.
- 771- Trillo-Pazos G, Everall IP. From human immunodeficiency virus (HIV) infection of the brain to dementia. *Genitourin Med* 1997;73:343-7.
- 772- Trillo-Pazos G, Everall IP. Neuronal damage and its relation to dementia in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pathobiology* 1996;64:295-307.
- 773- Trillo-Pazos G, McFarlane-Abdulla E, Campbell IC, Pilkington GJ, Everall IP. Recombinant Nef HIV-IIIb protein is toxic to human neurons in culture. *Brain Res* 2000;864:315-26.
- 774- Tross S, Price RW, Navia B, Thaler HT, Gold J, Hirsch DA, *et al.* Neuropsychological characterization of the AIDS dementia complex : a preliminary report. *AIDS* 1988;2:81-8.
- 775- Tyrode Y, Albernhe T. La protection de l'incapable majeur. Dans : Tyrode Y, Albernhe T. *Psychiatrie légale sociale, hospitalière, expertale*. Paris : Ellipses, 1995:123-50.
- 776- Tyrode Y, Albernhe T. La toxicomanie. Dans : Tyrode Y, Albernhe T. *Psychiatrie légale sociale, hospitalière, expertale*. Paris : Ellipses, 1995:607-740.
- 777- Tyrode Y, Albernhe T. Les modalités d'hospitalisation en psychiatrie. Dans : Tyrode Y, Albernhe T. *Psychiatrie légale sociale, hospitalière, expertale*. Paris : Ellipses, 1995:253-368.
- 778- UK Register of HIV Seroconverters Steering Committee. The AIDS incubation period in the UK estimated from a national register of HIV seroconverters. *AIDS* 1998;12:659-67.

- 779- Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, Duca P, Carsana L, Zerbi P, *et al.* Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens : retrospective study of 1597 autopsies. *AIDS* 2002;16:1925-8.
- 780- Van Cleef GF, Fisher EJ, Polk RE. Drug interaction potential with inhibitors of HIV protease. *Pharmacotherapy* 1997;17(4):774-8.
- 781- Van Marle G, Rourke SB, Zhang K, Silva C, Ethier J, Gill MJ, *et al.* HIV dementia patients exhibit reduced viral neutralization and increased envelope sequence diversity in blood and brain. *AIDS* 2002;16:1905-14.
- 782- Van Praag RME, Weverling GJ, Portegies P, Jurriaans S, Zhou X-J, Turner-Foisy ML, *et al.* Enhanced penetration of indinavir in cerebrospinal fluid and semen after the addition of low-dose ritonavir. *AIDS* 2000;14:1187-94.
- 783- Van Rij RP, Portegies P, Hallaby T, Lange JMA, Visser J, de Roda Husman A-M, *et al.* Reduced prevalence of the CCR5 Δ 32 heterozygous genotype in human immunodeficiency virus-infected individuals with AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1999;180:854-7.
- 784- Vanhems P, Hirschel B, Phillips AN, Cooper DA, Vizzard J, Brassard J, *et al.* Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis* 2000;182:334-7.
- 785- Vazeux R, Brousse N, Jarry A, Henin D, Marche C, Vedrenne C, *et al.* AIDS subacute encephalitis. Identification of HIV-infected cells. *Am J Pathol* 1987;126:403-10.
- 786- Venters HD, Dantzer R, Kelley KW. Tumor necrosis factor- α induces neuronal death by silencing survival signals generated by the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:210-20.
- 787- VIH et sida. Répertoire des essais thérapeutiques en France. 5^{ème} édition 1997. Paris : Arcat-Sida, 1997:208.
- 788- Villemagne VL, Phillips RL, Liu X, Gilson SF, Dannals RF, Wong DF *et al.* Peptide T and glucose metabolism in AIDS dementia complex. *J Nucl Med* 1996;37:1177-80.
- 789- Vincent VAM, de Groot CJA, Lucassen PJ, Portegies P, Troost D, Tilders FJH, *et al.* Nitric oxide synthase expression and apoptotic cell death in brains of AIDS and AIDS dementia patients. *AIDS* 1999;13:317-26.
- 790- Vion-Dury J, Nicoli F, Salvan AM, Confort-Gouny S, Dhiver C, Cozzone PJ. Reversal of brain metabolic alterations with zidovudine detected by proton localised magnetic resonance spectroscopy [letter]. *Lancet* 1995;345:60-1.
- 791- Vion-Dury J, Salvan AM, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. Spectroscopie de résonance magnétique cérébrale du proton. Indications dans le diagnostic et le suivi de l'encéphalopathie liée au VIH chez l'adulte. *Presse Med* 1998;27:1398-405.
- 792- Vitiello B, Stover ES. Psychopharmacology in HIV-positive patients : research perspectives. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(3):293-7.
- 793- Viviani B, Corsini E, Binaglia M, Galli CL, Marinovich M. Reactive oxygen species generated by glia are responsible for neuron death induced by human immunodeficiency virus-glycoprotein 120 in vitro. *Neuroscience* 2001;107(1):51-8.

- 794- Vlahov D, Safaien M, Lai S, Strathdee SA, Johnson L, Sterling T, *et al.* Sexual and drug risk-related behaviours after initiating highly active antiretroviral therapy among injection drug users. *AIDS* 2001;15:2311-6.
- 795- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, *et al.* Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990;322:941-9.
- 796- Von Giesen HJ, Hefter H, Jablonowski H, Arendt G. HAART is neuroprophylactic in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:380-5.
- 797- Wallace MR, Nelson JA, McCutchan JA, Wolfson T, Grant I, for the HNRC Group. Symptomatic HIV seroconverting illness is associated with more rapid neurological impairment. *Sex Transm Infect* 2001;77:199-201.
- 798- Weber J, Nunn A, O'Connor T, Jeffries D, Kitchen V, McCormack S, *et al.* "Chemical condoms" for the prevention of HIV infection : evaluation of novel agents against SHIV_{89.6PD} in vitro and in vivo. *AIDS* 2001;15:1563-8.
- 799- Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, *et al.* Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-22.
- 800- Weis S, Haug H, Budka H. Neuronal damage in the cerebral cortex of AIDS brains : a morphometric study. *Acta Neuropathol* 1993;85:185-9.
- 801- Weiss G, Lagarde E. Circoncision et transmission du VIH. *ANRS Information* 2000;32:54-5.
- 802- Welch K, Morse A and Adult Spectrum of Disease Project in New Orleans. The clinical profile of end-stage AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16(2):75-81.
- 803- Wesselingh SL, Power C, Glass JD, Tyor WR, McArthur JC, Farber JM, *et al.* Intracerebral cytokine messenger RNA expression in acquired immunodeficiency syndrome dementia. *Ann Neurol* 1993;33:576-82.
- 804- White DA, Taylor MJ, Butters N, Mack C, Salmon DP, Peavy G, *et al.* Memory for verbal information in individuals with HIV-associated dementia complex. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19(3):357-66.
- 805- Whittle ER, Leen C. Brain biopsy in AIDS patients : what are the indications ? *Br J Neurosurg* 1998;12(4):301-4.
- 806- Wiley CA, Achim C. Human immunodeficiency virus encephalitis is the pathological correlate of dementia in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1994;36:673-6.
- 807- Wiley CA, Masliah E, Morey M, Lemere C, DeTeresa R, Grafe M, *et al.* Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol* 1991;29:651-7.
- 808- Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, Lampert PW, Oldstone MBA. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:7089-93.
- 809- Wiley CA, Soontornniyomkij V, Radhakrishnan L, Masliah E, Mellors J, Hermann SA, *et al.* Distribution of brain HIV load in AIDS. *Brain Pathol* 1998;8:277-84.

- 810- Williams KC, Corey S, Westmoreland SV, Pauley D, Knight H, deBakker C, *et al.* Perivascular macrophages are the primary cell type productively infected by simian immunodeficiency virus in the brains of macaques : implications for the neuropathogenesis of AIDS. *J Exp Med* 2001;193(8):905-15.
- 811- Williams KC, Hickey WF. Central nervous system damage, monocytes and macrophages, and neurological disorders in AIDS. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:537-62.
- 812- Wilt SG, Milward E, Zhou JM, Nagasato K, Patton H, Rusten R, *et al.* In vitro evidence for a dual role of tumor necrosis factor- α in human immunodeficiency virus type 1 encephalopathy. *Ann Neurol* 1995;37:381-94.
- 813- Winkler C, Modi W, Smith MW, Nelson GW, Wu X, Carrington M, *et al.* Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998;279:389-93.
- 814- Wolinsky SM, Korber BTM, Neumann AU, Daniels M, Kunstman KJ, Whetsell AJ, *et al.* Adaptive evolution of human immunodeficiency virus-type 1 during the natural course of infection. *Science* 1996;272:537-42.
- 815- Wong JK, Ignacio CC, Torriani F, Havlir D, Fitch NJS, Richman DD. In vivo compartmentalization of human immunodeficiency virus : evidence from the examination of *pol* sequences from autopsy tissues. *J Virol* 1997;71(3):2059-71.
- 816- Work Group on HIV/AIDS. Practice guideline for the treatment of patients with HIV/AIDS. *Am J Psychiatry* 2000;157 (11 suppl):1S-62S.
- 817- World Health Organization. World Health Organization consultation on the neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection. *AIDS* 1990;4:935-6.
- 818- Xiao L, Rudolph DL, Owen SM, Spira TJ, Lal RB. Adaptation to promiscuous usage of CC and CXCR4 chemokine coreceptors in vivo correlates with HIV-1 disease progression. *AIDS* 1998;12:F137-43.
- 819- Xiong H, Zeng Y-C, Lewis T, Zheng J, Persidsky Y, Gendelman HE. HIV-1 infected mononuclear phagocyte secretory products affect neuronal physiology leading to cellular demise : relevance for HIV-1-associated dementia. *J Neurovirol* 2000;6 Suppl 1:S14-23.
- 820- Yamashita TE, Phair JP, Muñoz A, Margolick JB, Detels R, O'Brien SJ, *et al.* Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001;15:735-46.
- 821- Yarchoan R, Berg G, Brouwers P, Fischl MA, Spitzer AR, Wichman A, *et al.* Response of human-immunodeficiency-virus-associated neurological disease to 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Lancet* 1987;1:132-5.
- 822- Yarchoan R, Pluda JM, Thomas RV, Mitsuya H, Brouwers P, Wyvill KM, *et al.* Long-term toxicity/activity profile of 2', 3'-dideoxyinosine in AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* 1990;336:526-9.
- 823- Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru J-P, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354:729-33.
- 824- Yoshioka M, Bradley WG, Shapshak P, Nagano I, Stewart RV, Xin K-Q, *et al.* Role of immune activation and cytokine expression in HIV-1-associated neurological diseases. *Adv Neuroimmunol* 1995;5:335-58.
- 825- Zheng J, Gendelman HE. The HIV-1 associated dementia complex : a metabolic encephalopathy fueled by viral replication in mononuclear phagocytes. *Curr Opin Neurol* 1997;10:319-25.

826- Zheng J, Ghorpade A, Niemann D, Cotter RL, Thylin MR, Epstein L, *et al.* Lymphotropic virions affect chemokine receptor-mediated neural signaling and apoptosis : implications for human immunodeficiency virus type 1-associated dementia. *J Virol* 1999;73(10):8256-67.

827- Zhou X-J, Havlir DV, Richman DD, Acosta EP, Hirsch M, Collier AC, *et al.* Plasma population pharmacokinetics and penetration into cerebrospinal fluid of indinavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-1- infected patients. *AIDS* 2000;14:2869-76.

828- Zisook S, Peterkin J, Goggin KJ, Sledge P, Atkinson JH, Grant I, *et al.* Treatment of major depression in HIV-seropositive men. *J Clin Psychiatry* 1998;59:217-24.



TABLE DES ILLUSTRATIONS



Figure 1.I.1 : Structure du VIH-1	40
Figure 1.I.2 : Cycle de réplication du VIH-1 et sites d'action des antirétroviraux actuellement disponibles	45
Figure 1.III.1 : Nombre de personnes vivant avec une infection par le VIH ou un sida dans les différentes régions du monde. Estimations de décembre 2002	58
Figure 1.III.2 : Répartition du total cumulé de cas de sida par mode de contamination, chez les adultes et les adolescents, dans la région Europe de l'OMS, au 30 juin 2002	62
Figure 1.III.3: Répartition des cas de sida diagnostiqués en France, en 2001, par mode de contamination	66
Figure 2.VI.1 : Lésions de la substance blanche au cours du CDS. IRM céphalique, coupe axiale	152
Figure 2.VI.2 : Examens à mettre en œuvre devant une suspicion de CDS chez un sujet infecté par le VIH	156
Figure 2.VIII.1 : Encéphalite à VIH. Présence de nombreuses cellules géantes multinucléées, dispersées dans la substance blanche très désorganisée. Hémalun-éosine-safran (x10)	169
Figure 2.IX.1 : Pathogénie du CDS	195
Figure 3.I.1 : Age au moment du diagnostic de CDS	234
Figure 3.I.2 : Mode de contamination par le VIH pour l'ensemble des patients	235
Figure 3.I.3 : Mode de contamination par le VIH dans le groupe de patients pour qui le CDS était la pathologie inaugurale	236
Figure 3.I.4 : Durée de la séropositivité VIH au moment du diagnostic de CDS	237
Figure 3.I.5 : Stade de l'infection lors du diagnostic de CDS	238
Figure 3.I.6 : Antécédents liés au VIH	239

Figure 3.I.7 : Nombre de lymphocytes T CD4/ mm ³ au moment du diagnostic de CDS	242
Figure 3.I.8 : Taux de lymphocytes T CD4 au moment du diagnostic de CDS	242
Figure 3.I.9 : Type de traitement antirétroviral reçu avant le diagnostic de CDS	244
Figure 3.I.10 : Incidence du CDS	245
Figure 3.I.11 : Répartition des signes cliniques par pôle	247
Figure 3.I.12 : Pathologies contemporaines	248
Figure 3.I.13 : Type de traitement antirétroviral reçu après le diagnostic de CDS	252
Figure 3.I.14 : Probabilité de survie des patients atteints d'un CDS (méthode de Kaplan-Meier)	256
Figure 3.I.15 : Durée de survie après le diagnostic chez les patients décédés	257
Figure 3.I.16 : Probabilité de survie en fonction de la stratégie thérapeutique mise en œuvre (méthode de Kaplan-Meier)	259
Figure 3.I.17 : Probabilité de survie en fonction du mode de contamination (méthode de Kaplan-Meier)	261
Figure 3.II.1 : Evolution des marqueurs virologique et immunologique après le diagnostic de CDS, chez Monsieur T.	278
Figure 3.II.2 : Evolution des marqueurs virologique et immunologique après le diagnostic de CDS, chez Monsieur D.	283
Figure 3.II.3 : Evolution des marqueurs virologique et immunologique après le diagnostic de CDS, chez Monsieur I.	287
Figure 3.II.4 : Evolution des marqueurs virologique et immunologique après le diagnostic de CDS, chez Monsieur C.	291

Tableau 1.I.1 : Formation des protéines de structure à partir des précurseurs polyprotéiques	44
Tableau 1.IV.1 : Expression de la charge virale	76
Tableau 1.IV.2 : Expression du coefficient de la charge virale	76
Tableau 1.V.1 : Classification de l'infection par le VIH pour les adultes et les adolescents, revue en 1993	81
Tableau 1.VI.1 : Présentation et principaux paramètres pharmacocinétiques des analogues nucléosidiques et nucléotidique	86
Tableau 1.VI.2 : Présentation et principaux paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs non nucléosidiques	87
Tableau 1.VI.3 : Présentation et principaux paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase	88
Tableau 1.VI.4 : Principaux effets indésirables des analogues nucléosidiques	90-1
Tableau 1.VI.5 : Principaux effets indésirables des inhibiteurs non nucléosidiques	92
Tableau 1.VI.6 : Principaux effets indésirables des inhibiteurs de protéase	93-4
Tableau 1.VI.7: Interactions des neuroleptiques avec les antirétroviraux disponibles	96
Tableau 1.VI.8 : Interactions des antidépresseurs avec les antirétroviraux disponibles	97
Tableau 1.VI.9 : Interactions des thymorégulateurs avec les antirétroviraux disponibles	98
Tableau 1.VI.10 : Interactions des anxiolytiques avec les antirétroviraux disponibles	98
Tableau 1.VI.11 : Interactions des hypnotiques avec les antirétroviraux disponibles	99

Tableau 1.VI.12 : Interactions des traitements de la dépendance avec les antirétroviraux disponibles	100
Tableau 1.VI.13 : Critères qui guident la décision de débiter un premier traitement antirétroviral : recommandations du groupe d'experts français en 2002	103
Tableau 1.VI.14 : Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral : recommandations du groupe d'experts français en 2002	104
Tableau 2.II.1 : Stades cliniques du complexe démentiel du sida. Classification de Price et Brew modifiée	131
Tableau 2.II.2 : Critères de l'AAN pour le diagnostic de complexe démentiel associé au VIH-1	132-3
Tableau 2.IV.1 : Symptomatologie maniaque ou psychotique au cours du CDS : analyse de six observations	141-2
Tableau 2.VII.1 : Effets indésirables neuropsychiatriques provoqués par des médicaments couramment prescrits au cours de l'infection par le VIH	163-4
Tableau 2.VII.2 : Caractéristiques du CDS et des complications neurologiques de l'infection par le VIH qui font partie des principaux diagnostics différentiels de cette affection	167
Tableau 2.IX.1 : Récepteurs de chimiokines exprimés par chaque type de cellules du SNC et par les monocytes/macrophages	176
Tableau 2.X.1 : Associations d'antirétroviraux lors de la prise en charge du CDS	208
Tableau 2.X.2 : Schémas thérapeutiques en fonction du degré d'atteinte cognitivomotrice	209
Tableau 2.XII.1: Caractéristiques de l'encéphalopathie progressive et du du complexe démentiel du sida	230
Tableau 3.I.1 : Patients exclus pour défaut d'informations concernant la thérapeutique antirétrovirale	233

Tableau 3.I.2 : Statut sérologique vis-à-vis des hépatites B, C et de la syphilis.	240
Tableau 3.I.3 : Nombre de lymphocytes T CD4 en fonction du type de traitement antirétroviral	243
Tableau 3.I.4 : Incidence du CDS en tant que mode d'entrée dans le sida et incidence du sida	246
Tableau 3.I.5 : Résultats de l'analyse cytochimique du LCR au moment du diagnostic	249
Tableau 3.I.6 : Résultats des examens d'imagerie cérébrale au moment du diagnostic	251
Tableau 3.I.7 : Effets cliniques et réponse immunovirologique chez les patients sous trithérapie	255
Tableau 3.1.8 : Caractéristiques des patients vivants au 31 décembre 2002	258
Tableau 3.I.9 : Durée de survie après le diagnostic en fonction du type de traitement antirétroviral reçu	259
Tableau 3.I.10 : Durée de survie après le diagnostic en fonction du mode de contamination	260



RESUME EN ANGLAIS

The author deals with the impact of highly active antiretroviral therapy in the AIDS dementia complex (ADC).

Firstly, the general aspects of infection with the human immunodeficiency virus are discussed, highlighting disease prevention and management.

Secondly, a review of ADC-related literature is made together with a summary of current knowledge.

Finally, the characteristics of 30 patients with ADC, diagnosed between January 1, 1988 and December 31, 2002 and followed up at the University Hospital Center of Nancy, are studied. The author identifies the differences between patients grouped according to therapeutic strategy and illustrates her findings with five case reports.

Since the large-scale use of tritherapy (second semester 1996), the number of cases of ADC has fallen below that expected. Furthermore, for most of the patients still alive at the end of the study, a lasting clinical improvement was observed, together with a statistically significant increase in survival rate. However, the number of ADC cases with early disease has increased. This suggests that regular neuropsychological tests should be carried out in infected patients.





VU

NANCY, le 22 JANVIER 2004
Le Président de Thèse

NANCY, le 4 FÉVRIER 2004
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **Ph. CANTON**

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE
NANCY, le 9 FÉVRIER 2004
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

L'auteur s'est intéressé à l'impact des traitements antirétroviraux hautement actifs sur le complexe démentiel du sida (CDS).

Il a rappelé, dans un premier temps, les aspects généraux de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, en mettant l'accent sur la prise en charge et la prévention.

Ensuite, il a établi une revue de la littérature consacrée au CDS et a fait le point sur l'état actuel des connaissances.

Puis, il a étudié les caractéristiques de 30 patients suivis au centre hospitalier universitaire de Nancy, dont le CDS avait été diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 1988 et le 31 décembre 2002. Il a dégagé les différences qui pouvaient être relevées entre des groupes de malades distingués en fonction de la stratégie thérapeutique employée et a illustré ses constatations par cinq observations cliniques.

Depuis la diffusion à grande échelle des trithérapies (second semestre 1996), le nombre de cas de CDS observés est inférieur au nombre estimé par calcul. Par ailleurs, une amélioration clinique durable chez la majorité des sujets en vie au terme de l'étude, ainsi qu'une augmentation significative de la survie ont été mises en évidence. Par contre, la proportion de CDS au moment de l'entrée dans le sida a augmenté. Ceci plaide en faveur d'une évaluation neuropsychologique régulière chez les personnes infectées.

TITRE EN ANGLAIS : AIDS DEMENTIA COMPLEX AND HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2004

MOTS CLEFS : Sida, atteinte neurologique – Thérapie antirétrovirale hautement active – Troubles cognition – Troubles motricité – Trouble comportemental.

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
