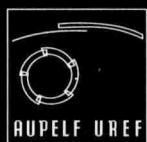


Michel Dumas
Christian Giordano
Marc Gentilini
François Chieze

NEUROLOGIE
TROPICALE



ds

actualité scientifique



NEUROLOGIE TROPICALE

British Library Cataloguing in Publication Data

A catalogue record for this book is available from the British library.

ISBN 2.7420.0038.0

Éditions John Libbey Eurotext

6, rue Blanche, 92120 Montrouge, France. Tél. : (1) 47. 35. 85. 52.

John Libbey & Company Ltd

13, Smiths Yard, Summerley Street, London SW18 4HR, England.

Tel. : (01) 947.27.77.

John Libbey CIC

Via L. Spallanzani, 11, 00161 Rome, Italy. Tel. : (06) 862.289.

© John Libbey Eurotext, 1994, Paris

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du centre français du Copyright, 6 bis, rue Gabriel-Laumain, 75010 Paris

NEUROLOGIE TROPICALE

Compte rendu
du Congrès de Neurologie Tropicale
Limoges, 26-28 septembre 1991

COORDINATEURS

Michel DUMAS
Christian GIORDANO
Marc GENTILINI
François CHIEZE



Les collections "*Universités francophones*" de l'UREF : un instrument vital pour l'évolution de l'espace scientifique francophone.

L'Université des réseaux d'expression française (UREF), créée au sein de l'Association des Universités partiellement ou entièrement de langue française (AUPELF), est l'opérateur des Sommets francophones pour l'enseignement supérieur et la recherche.

Dans cette perspective, la collection *Universités francophones* que nous avons lancée en 1988 s'affirme aujourd'hui comme l'un des vecteurs essentiels d'une francophonie active et rayonnante.

Plus de 70 titres ont d'ores et déjà été publiés. Ce sont des ouvrages didactiques (manuels), des monographies faisant le point sur la recherche (série *Sciences en marche*) ou des actes de colloques organisés par les réseaux de l'UREF (série *Actualité scientifique*). Tous s'efforcent de répondre à des besoins identifiés dans des domaines prioritaires : santé, droit, sciences, économie, environnement, aménagement linguistique et sciences humaines. Tous abordent également des thématiques intéressant l'ensemble de la communauté scientifique universitaire. Dans ce but, nous nous efforçons de réunir des équipes de rédacteurs à caractère multilatéral.

Enfin, ce dispositif éditorial serait incomplet sans une politique de prix réaliste, tenant compte des différentes facettes économiques de la communauté francophone. Ainsi, les ouvrages font-ils l'objet d'une tarification préférentielle dans les pays du Sud.

Aux livres de la collection s'ajoutent trois revues de synthèse (*Sécheresse, Santé, Agricultures*) ainsi que des référentiels utilisant les supports les plus modernes de l'édition (cassette vidéo, vidéodisque, disque compact).

Avec *Universités francophones*, l'AUPELF/UREF contribue efficacement à la circulation de l'information scientifique et technique. Elle apporte sa pierre à l'édification d'une bibliothèque scientifique universelle, dans laquelle la langue française se propose doublement et définitivement comme langue de culture et de science.

Professeur Michel Guillou

Recteur de l'UREF

(Université des réseaux d'expression française)

Sommaire

Liste des auteurs	XIII
Préface. <i>M. Dumas</i>	XXIII

PARTIE I. Épidémiologie des affections neurologiques sous les tropiques

1. La neuroépidémiologie sous les tropiques. <i>G. C. Roman</i>	3
2. Prévalence des affections neurologiques dans une population urbaine dans la province d'Assam. Enquête de porte à porte. <i>N. C. Borah, P. K. Nath</i>	5
3. Étude des affections neurologiques dans une communauté d'Arabie Saoudite : résultats de l'étude pilote d'Agrabia. <i>S. Al-Rajeh, O. Bademosi, H. Ismail, A. Awada, H. Al-Freihi, A. Dawodu, S. Assuhaimi, F. Chebib</i>	9
4. Prévalence et distribution des principales affections neurologiques en milieu rural au Togo. <i>K.E. Grunitzky, M. Dumas, M. Tatagan-Agbi, Y.M. Hegbe, A. Balogou, M. Belo, H. Ramianndrisoa</i>	13
5. Profil épidémiologique des affections neurologiques au Gabon. <i>P. Le Bigot</i>	17
6. Études neuroépidémiologiques en Equateur. <i>H. Izurieta, M. Cruz</i>	23
7. Comparaison des enquêtes épidémiologiques et géographiques sur l'âge des démences et l'étiologie de la maladie d'Alzheimer à travers les cultures et pays différents . <i>B.O. Osuntokun, H.C. Hendrie, K.S. Hall, A.O. Ogunniyi, U.G. Lekwauwa, H.M. Brittain, J.A. Norton, A.B. Oyediran, N. Pillay, D.D. Rodgers</i>	29
8. Épidémiologie de l'épilepsie en Equateur. <i>P. Barberis, M.E. Cruz</i>	35
9. Etude épidémiologique des épilepsies en Egypte. <i>M.E. El-Gengaihy, S.M. Wasef, F.F. Hamid, S.M. El-Shazli, M.A. Zaitoun, S. El-Laithy</i>	39
10. Épidémiologie des convulsions hyperthermiques au Burkina Faso en milieu rural. <i>J. Kabore, M. Debouverie, M. Dumas, M. Weber, P. Duboz, J. Vaugelade</i>	47
11. Convulsions et épilepsies au Mali. Étude prospective de 612 cas . <i>M. Traoré, M. M. Keita, T. Sidibé</i>	53

12. Épidémiologie de l'épilepsie au Burkina Faso : à propos d'une enquête en milieu rural.	
<i>M. Debouverie, J. Kabore, M. Dumas, M. Weber, P. Duboz, J. Vaugelade ..</i>	57
13. Prévalence de la maladie de Parkinson dans une communauté arabe : étude de Thugbah. O. Bademosi, S. Al-Rajeh, H. Ismail, A. Awada, H. Al-Freih, A. Dawodu, S. Assuhaimi, F. Chebib, M. Borollosi, S. Al-Shammasi	63
14. Épidémiologie des néoplasmes du système nerveux central chez des patients d'origine kenyane. R.F. Ruberti, M. Saio	67
15. Les épilepsies au Togo.	
<i>K.E. Grunitzky, M. Dumas, K. Tatagan-Agbi, B. Bouteille, M. Hegbe, E. Ella-Mam, H. Ramianndrisoa, A. Balogou, M. Belo, A. Bellow</i>	75
16. Aspects épidémiologiques de la trypanosomiase humaine africaine dans le département de l'Atacora (Nord Bénin).	
<i>R. Josse, A. Massougbojdi, J. Gaba, A. Stanghellini, D. Gazard, P. Cattand, T. Zohoun, B.C. Sadeler, M. Dumas</i>	77

PARTIE II. Manifestations neurologiques associées à VIH en zone tropicale

17. Les infections rétrovirales sous les tropiques. C. M. Poser	81
18. Atteinte neurologique dans une cohorte de 48 enfants infectés par le VIH dont la majorité est d'origine antillaise. S. Roy, G. Geoffroy, N. Lapointe, J. Michaud.....	91
19. Manifestations neurologiques du SIDA chez des malades. Nécropsies.	
<i>V.D. Camara, P.F. Moreira Filho, W. Torres, M.D. Hahn</i>	95
20. Manifestations neurologiques associées à l'infection VIH à Abidjan.	
<i>B. Kouassi, C. Giordano, Y. Boa, M. Piquemal, B. Assi, F. Ettien, A. Millogo, M. Diagana, F. Akani, I. Diomande, G. Gershy-Damet, S. Lucas, P. Yapi....</i>	97
21. La toxoplasmose cérébrale au cours de l'infection VIH en Côte-d'Ivoire. Étude de 32 cas. C. Giordano, B. Assi, F. Ettien, A. Millogo, M. Diagana, B. Kouassi, Y. F. Boa, G. Dechambenoit, V. Ba Zeze, K. De Cock, S. Lucas, I. Diomande, M. Piquemal	109
22. Une analyse du liquide céphalo-rachidien chez 470 patients atteints du SIDA. J.A. Livramento, L.R. Machado, H.R. Gomes, L.S. Vianna, A. Spina-Franca.....	117
23. Séroprévalence de l'infection à VIH au sein d'une population de patients neurologiques en République Centrafricaine. L. Belec, B. Costanzo, J. Testa, A. J. Georges, G. Gresenguet, P. M. V. Martin.....	123
24. Manifestations neurologiques associées au VIH au Burundi. L. Nzisabira, M. Dumas, J.M. Vallat, R. Laroche, O. Armstrong, P. Aubry.....	133
25. Manifestations neurologiques centrales au stade de la primo-infection par le VIH. D. Becquet, A. Mabondzo, P. Roques, P. Damier, D. Felten, J.L. Renard, T. De Revel, D. Dormont, J. Goasguen.....	137

26. Pyomyosite tropicale et paralysie faciale périphérique : indicateurs de l'infection à VIH en contexte africain ? L. Belec, B. Di Costanzo, E. Vuillecard, E. Schuller, P.M.V. Martin, R. Gherardi.....	143
27. Paralysie faciale idiopathique et sérologie VIH. Une étude au Burkina Faso. J. Kabore, M. Debouverie, M. Galin, S. Sanou, M. Verdier, F. Denis, D. Houinato, M. Dumas.....	149
28. Imagerie des lésions cérébrales du SIDA. Particularités de la cryptococcose. Y. S. Cordoliani, T. Deborg, G. Cosnard.....	153
29. Etude neuropsychologique d'une cohorte de patients VIH-1 positifs aux différents stades de leur infection. N. Attal, A. M. Cances, B. Chave, C. Katlama, F. Chieze, F. Bolgert, C. Dhiver, H. Somma-Mauvais, J.A. Gastaut, J.L. Gastaut, C. Pierrot-Desseilligny, J.L. Signoret, M. Gentilini, P. Brunet	157
30. SIDA et système nerveux central : la fréquence des manifestations neurologiques et des anomalies neuropathologiques au Brésil. J.C.P. Esperanca, M. Puccioni-Sohler, F. Duarte, C.M. Avila, M.R. Silva, M.M. Silva	163
31. L'impact des manifestations neurologiques sur la survie des patients brésiliens atteints par le SIDA. R.B. Correa, M. Puccioni-Sohler, M.F. Costa, E. Zayen, R.A.M. Noe, M. Schechter, S.A.P. Novis	165
32. Syndrome de la queue de cheval révélateur d'un SIDA. C. Brosset, P. Dano, P. Hovette, D. Verrot, R. Laroche.....	169
33. SIDA et méningoencéphalite aiguë par <i>Trypanosoma cruzi</i> (maladie de Chagas). Observation anatomo-clinique. J. A. Maciel Jr, A. C. P. Oliveira, B. V. Caputo, K. Metze, I. A. Cardinalli, P. V. Bottini, M. H. S. L. Blotta, C. L. Rossi, C. R. Garlipp, H. Z. W. Grotto, R. J. Pedro	175
34. Cryptococcoses associées au SIDA en Afrique. R. Laroche, J.E. Touze.....	183

PARTIE III. Manifestations neurologiques associées à HTLV en zone tropicale

35. Virus HTLV-1 et myélopathie chronique : épidémiologie moléculaire et étude des transcrits viraux <i>in vivo</i>. A. Gessain, I. Koralnik, R.C. Gallo, G. Franchini.....	187
36. Valeur effective de la sérologie et de la PCR pour la détection d'HTLV-1 et 2 au Gabon. E. Delaporte, N. Monplaisir, J. Louwagie, M. Peeters, B. Larouze, L. D'Auriol, J.P. Louis, A. Trebucq, Y. Martin-Prevel, H. Van Heuverswyn, P. Piot	189
37. Paraplégies tropicales spastiques martiniquaises séronégatives pour l'HTLV-1. C. Desgranges, M. d'Incan, S. Souche, L. Grolier, D. Smadja, J.C. Vernant.....	193
38. Paraplégie associée à l'HTLV-1 en Martinique : étude clinique. D. Smadja, L. Grolier-Bois, B. Bucher, G.G. Buisson, J.C. Vernant	201

39. La myéлоpathie associée au virus HTLV-1 au Pérou. <i>L. Trelles, J. Altamirano, L. Larrauri, I. Phillips, J. Escamilla</i>	205
40 Rôle des rétrovirus HTLV-1, HIV-1, HIV-2 dans les paraparésies spastiques en Afrique de l'Ouest. <i>H. Ramiaudrisoa, M. Dumas, C. Giordano, I.P. N'Diaye, E.K. Grunitzky, J. Kabore, M. Verdier F. Denis</i>	211
41. Paraparésies spastiques tropicales au Brésil : anticorps anti-HTLV-1 dans le liquide céphalo-rachidien. <i>A. Spina-Franca, J.A. Livramento, L.R. Machado, H.R. Machado, H.R. Gomes, L.S. Vianna</i>	217
42. Effets de la zidovudine sur les myéлоpathies chroniques associées au virus HTLV-1. <i>O. Gout O., A. Gessain, S. Kouzan, F. Bolgert, G. De The, O. Lyon-Caen</i>	223
43. Diagnostic d'une myéлите associée à HTLV-1. Confirmation par les tests de laboratoire. <i>B. Kitze, R.W. Turner, T. Weber, G. Hunsmann, S. Poser...</i>	227
44. L'infection rétrovirale à HTLV-1 en Afrique Centrale : données épidémiologiques <i>J.P. Louis, A. Trebucq, C. Hengy, M. Merlin, R. Josse, F.J. Louis, J. Gardon, M. Peeters, J.P. Durand, J.P. Moullia-Pelat, E. Delaporte</i>	229
45. Etude critique des séroprévalences de HTLV-1 en Afrique à partir d'une expérience béninoise. <i>D. Houinato, R. Josse, T. Zohoun, M. Verdier, I. Zohoun, F. Denis, M. Dumas</i>	235
46. Réseau hospitalier de surveillance épidémiologique de l'infection HTLV-1 en Martinique (premiers résultats). <i>L. Grolier-Bois, D. Smadja, G.G. Buisson, J.C. Vernant</i>	239
47. HTLV-1 et onchocercose dans la population noire de Esmeralda en Equateur. <i>R.Goudierian, A. Guevara, R. Cevallos, C. Arango, E.Bernal, I. Borrero</i>	245
48. Lèpre et circulation rétrovirale (VIH - HTLV-1) au Bénin : études préliminaires. <i>R. Josse, F. Denis, F. Ahouandogbo, T. Zohoun, D. Houinato, M. Dumas</i>	249
49. Situation des rétrovirus HTLV-1 et HIV en Ethiopie. <i>T. Redda, D. Frommel, M. Abebe, M. Verdier, F. Denis</i>	251
50. HTLV-1 et paraparésie spastique tropicale au Maroc. <i>M. Boucetta, M. Choukri, M. Achouri, A. Sami, M. Amrati, A. Benslimane</i>	253
51. Place du HTLV-1 dans la pathologie neurologique à Dakar. <i>A.G. Diop, M. N'Diaye, M. Diagne, J.B. Mauferon, D. Thiam, A. Gaye, I.P. N'Diaye ...</i>	257
52. Prépondérance féminine dans les paraparésies spastiques tropicales associées à HTLV-1 à Bahia (Brésil). <i>O.A. Moreno-Carvalho, J.I. Santos, G. Di Credico, B. Galvao-Castro</i>	261
53. Affections neurologiques associées à HTLV-1 dans une famille brésilienne. <i>M. Puccioni-Sohler, R.B. Correa, M.W. Cruz, M. Calvacanti, M. Schechter, S. Novis</i>	265
54. HTLV-1 et paraparésies d'étiologie inconnue à Rio de Janeiro (Brésil). <i>A.Q.C. Araujo, A. Ali, M.R. Freitas, O. Nascimento, A.G. Dalgleish, P. Rudge.</i>	271

55. Affections neurologiques liées à HTLV-1 à Rio de Janeiro (Brésil). <i>M. Puccioni-Sohler, M. Cavalcanti, M. Schechter, S.A.P. Novis</i>	275
56. Variabilité génomique de l'HTLV-I dans les paraparésies spastiques tropicales (PST) et les leucémies T provenant de différentes régions géographiques. <i>F. Komurian-Pradel, F. Pelloquin, S. Sonoda, G de The ...</i>	277
57. Présence de particules virales du type HTLV à l'examen ultrastructural de cellules lymphomateuses infiltrant le nerf périphérique dans un cas de leucémie-lymphome à cellules T. <i>C. Vital, A. Vital, A. Broustet, A. De Mascarel, B. Bloch, D. Moynet, B. Guillemain</i>	285
58. Transmission maternelle de HTLV-I : utilisation de la PCR comme outil de détection. <i>N. Monplaisir, C. Neisson-Vernant, M. Bouillot, E. Ugarte, B. Larouze, I. Valette, Y. Dezaphy, M. Ouka, G. Eudarc, L. D'auriol</i>	293
59. Présence d'autoanticorps anti-vimentine chez des sujets HTLV-1 positifs originaire d'Afrique et de Martinique. <i>J. Bonis, A. Denis, M. Edersold, M. Verdier, M. Dumas</i>	299
60. Etude de la réponse anticorps anti-HTLV-1 chez des sujets africains atteints de PST, d'autres affections neurologiques et chez des asymptomatiques . <i>M. Verdier, F. Denis, J. Bonis, M. Dumas.....</i>	303
61. Anticorps anti-HTLV-1 dans le liquide céphalo-rachidien de cinq patients atteints de paraparésie spastique tropicale. <i>T. Guedes, S.D. Mesquita, L. Ataide Jr., A. Codeceira Jr.</i>	307
62. Pathologie neuromusculaire associée à l'infection HTLV-1. <i>R. Bellance, E. Leen, M. Lauréat, B. Bucher, J.C. Vernant</i>	311
63. Electromyogramme et rétroviroses. <i>M. Diagne, A.G. Diop, M.M. N'Diaye, I.P. N'Diaye</i>	315
64. Intérêt de l'étude des potentiels évoqués moteurs par stimulation magnétique dans les myélopathies associées à l'infection HTLV-1. <i>J.M. Léger, L. Maurs, O. Gout, P. Bouche, A. Lesort, O. Lyon-Caen, P. Brunet</i>	319
65. Imagerie en résonance magnétique et complications neurologiques dans un cas africain de leucémie ATL. <i>J.L. Dumas, J.M. Visy, P. Brugières, F. Lhote, P. Vassel, J. Amouroux, L. Guillevin, A. Gaston.....</i>	325
66. Absence d'alvéolite lymphocytaire chez les malades atteints de sclérose en plaques. <i>L.J. Couderc, G. Said, J.L. Truelle, D. Israel-Biet, B. Epardeau, I. Caubarrere</i>	331

PARTIE IV. Neuropaludisme

67. Physiopathologie du neuro-paludisme. <i>R. Laroche, P. Hovette, P. Godon, J.E. Touze</i>	335
68. Mécanismes cellulaires d'induction du Tumor Necrosis Factor par Plasmodium falciparum. <i>S. Picot, F. Peyron, J.P. Vuillez, G. Barbe, A. Donadille, P. Ambroise-Thomas</i>	339
69. Paludisme cérébral. Etude morphopathologique. <i>J.R Araujo, F. Duarte, C.M. Avila, A.V. Oliveira</i>	343

70. Potentiels évoqués somesthésiques dans le neuropaludisme. Une étude préliminaire. <i>D.K. Kochar, R.K. Makkar</i>	347
71. Paludisme viscéral évolutif à <i>Plasmodium falciparum</i>. Incidence neuropsychiatrique chez des migrants européens résidant en Afrique. <i>H. Felix, C. Katlama, M. Rosenheim, F. Chieze, M. Danis, M. Gentilini</i>	353
72. Protocole pour l'étude des séquelles du neuropaludisme chez les enfants de l'Equateur. <i>M.E. Cruz, I. Cruz, H. Izurieta</i>	359
73. Etude clinique et électroencéphalographique de 87 cas de neuropaludisme. <i>V.T. Le, K.A. Trinh, H.M. Nguyen, T.C. Tran</i>	363
74. Hyponatrémie dans le paludisme cérébral. <i>R. Ruberti, M. Saio</i>	365
75. Valeur pronostique de la baisse des anticorps antisporeozoïtiques et de l'hypoglycémie au cours du neuropaludisme. <i>A. Same-Ekobo, J. Ngogang, E. Bedimo, J. Schultink</i>	369
76. Effets secondaires neuropsychiques de la méfloquine. <i>P. Bourée, L. Belec, F. Bisaro, A. Feline</i>	375
77. Le paludisme cérébral dans le sud de la Chine. <i>X. W. Song</i>	379
78. Crises d'épilepsie dans le paludisme cérébral. <i>F.J. Kirkham, C.R.J.C. Newton, P. Winstanley, N. Pshu, K. Marsh</i>	381

PARTIE V. Affections neuromusculaires sous les tropiques

79. Actualités en pathologie neuromusculaire sous les tropiques. <i>J. M. Vallat</i> .	385
80. Expérience du laboratoire d'explorations fonctionnelles neuromusculaires de l'Institut National de Neurologie de Tunisie. <i>S. Oueslati, N. Attia-Romdhane, I. Turki, M. Frej, M. Ben Hamida</i>	393
81. Atrophie musculaire progressive après une poliomyélite. Etude clinique et électrophysiologique de la prévalence. <i>E. Schmutzhard, S. Kraft, J. Willeit</i>	395
82. Corrélations entre l'image scanner et les constatations anatomiques chirurgicales des lésions nerveuses dans la maladie de Hansen. <i>Y. Al-Qubati, S. A. Rath, O. Barbancon</i>	399
83. Le nerf périphérique dans la maladie de Chagas expérimentale. <i>O.J.M. Nascimento, L. Chimelli, M.R.G. De Freitas, C.M.M. Brito, A.A. Alencar</i> ...	403
84. Physiopathologie dans la phase chronique de la maladie de Chagas : mimétisme moléculaire entre <i>Trypanosoma cruzi</i> et l'homme. <i>J.F. Faucher, G. Belleanne, K. Petry, C. Vital, T. Baltz</i>	409
85. Biopsie musculaire dans la leptospirose ictérohémorragique. <i>F. Duarte, D. De Paola, A.R. Goncalves</i>	413
86. Modifications myopathiques dans les bilharzioses avec hépatosplénomégalie en Egypte. <i>M.E. El-Gengaihy, H.M. Soliman, A.M. Shawkey, A. Mangoud, G.M. Amer</i>	417

Liste des auteurs

A

- Abebe M.**, Faculty of Medicine, Addis Abbeba, Ethiopie.
- Achouri M.**, Centre Hospitalier Ibnou Rochd, Service de Neurochirurgie, Casablanca, Maroc.
- Ahouandogbo F.**, Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin.
- Akani F.**, CHU de Cocody, Service de Neurologie, BP V 166, Abidjan 01, Côte d'Ivoire.
- Alencar A.A.**, Hospital EvandroChagas, IOC, Fiocruz, Rio de Janeiro. Brésil.
- Al-Freihi H.**, Department of Internal Medicine, College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.
- Ali A.**, Retrovirus Research Laboratory, MRC Clinical Research Centre, Harrow, Royaume-Uni.
- Al-Qubati Y.**, City of Light Hospital and Hansen's Disease Control Program, Taiz, République du Yémen.
- Al-Rajeh S.**, Department of Neurology, College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.
- Al-Shammasi S.**, Department of Internal Medicine, College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.
- Altamirano J.**, Institut National de Sciences Neurologiques, Lima, Pérou.
- Ambroise-Thomas P.**, Département de Parasitologie-Mycologie Médicale et Moléculaire, URA 1344 CNRS, Grenoble, France.
- Amer G.M.**, Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.
- Amouroux J.**, Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93000 Bobigny, France.
- Amrati M.**, Centre Hospitalier Ibn Rochd, Service de Neurochirurgie, Casablanca, Maroc.
- Arango C.**, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombie.
- Araujo A.Q.-C.**, Universidade Federal Fluminense, Niterio, Brésil
- Armstrong O.**, CHU Kamengé, BP 2210, Bujumbura, Burundi
- Assi B.**, CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.
- Assuhaini S.**, Department of Family and Community Medicine, College of Medicine and Medical Sciences King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite
- Ataide Jr. L.**, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brésil.
- Attal N.**, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Attia-Romdhane N.**, Institut National de Neurologie, La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.
- Aubry P.**, CHU Kamengé, BP 2210, Bujumbura, Burundi.
- Avila C.M.**, Department of Pathology Medicine, Federal University, Rio de Janeiro, Brésil.
- Awada A.**, Department of Neurology, College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.

B

- Bademosi O.**, Department of Neurology, College of Medicine and Medical Sciences King, Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.
- Balogou A.**, Faculté de Médecine, BP 1515, Lomé, Togo
- Baltz T.**, Laboratoire d'Immunologie et Parasitologie moléculaire, Université Bordeaux II, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.
- Barbancon O.**, Department of Computed Tomography, Al Thawra Hospital, Taiz, République du Yémen.
- Barbe G.**, Service de Biophysique et Médecine Nucléaire, Hôpital A. Michallon, Grenoble, France.

Liste des auteurs

- Barberis P.**, Académie Equatorienne de Neurosciences, Quito, Equateur.
- Ba Zeze V.**, Service de Neurochirurgie, CHU Yopougon, BPV 166, Abidjan, Côte-d'Ivoire.
- Bedimo E.**, Laboratoire de Parasitologie, Centre Universitaire des Sciences de la Santé, BP 296, Yaoundé, Cameroun.
- Belec L.**, Département des Maladies Parasitaires et Tropicales, Hôpital Bicêtre, 78. rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cédex, France.
- Bellance R.**, Service de Neurologie, Hôpital Pierre Zobda-Quittman, Fort-de-France, Martinique.
- Belleannee G.**, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital Pellegrin, 33000 Bordeaux, France.
- Bellow A.**, CHU de Lomé, Togo.
- Belo M.**, Faculté de Médecine, BP 1515, Lomé, Togo.
- Ben Hamida M.**, Institut National de Neurologie, La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.
- Benslimane A.**, Centre Hospitalier Ibn Rochd, Service de Neurochirurgie, Casablanca, Maroc.
- Bequet D.**, Service de Neurologie, HIA Val-de-Grâce, 75, boulevard de Port Royal, 75230 Paris Cédex 05, France.
- Bernal E.**, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombie.
- Bisaro F.**, Département des Maladies Parasitaires et Tropicales, Hôpital Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cédex, France.
- Bloch B.**, Laboratoire d'Histologie, Université Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.
- Blotta M.H.S.L.**, Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.
- Boa Y.F.**, CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.
- Bolgert F.**, Clinique de Neurologie et de Neuropsychologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex, France.
- Bonis J.**, Laboratoire de Bactériologie-Virologie, CHU Dupuytren, 2, rue Alexis-Carrel, 87042 Limoges Cédex, France.
- Borah N.C.**, Institute of Neurological Sciences, Dispur: Guwahati - 781006, Assam, Indes.
- Borollosi M.**, Department of Neurology, College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.
- Borrero I.**, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombie.
- Bottini P.V.**, Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.
- Boucetta M.**, Centre Hospitalier Ibnou Rochd, Service de Neurochirurgie, Casablanca, Maroc.
- Bouche P.**, Service d'Exploitations Fonctionnelles, Neurologie (Pr J.C. Willer), Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Bouillot M.**, Genset, 1, impasse Etienne Delaunay, 75011 Paris, France.
- Bouree P.**, Département des Maladies Parasitaires et Tropicales, Hôpital Bicêtre, 78. rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cédex, France.
- Bouteille B.**, CHU de Lomé, Togo.
- Brito C.M.M.**, Hospital Evandro Chagas, IOC, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brésil.
- Brittain H.M.**, Department of Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana 46202, USA.
- Brosset C.**, Service de Neurologie, HIA Laveran, boulevard Laveran, 13998 Marseille-Armée, France.
- Broustet A.**, Laboratoire d'Hématologie, Université Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.
- Brugieres P.**, Service de Neuroradiologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France.
- Brunet P.**, Service de Neurologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Bucher B.**, Service de Neurologie, Hôpital La Meynard, CHR Fort-de-France, BP 632, 97261 Fort de France, Martinique.
- Buisson G.G.**, Service de Neurologie, Hôpital La Meynard, CHR Fort-de-France, BP 632, 97261 Fort de France, Martinique.

C

- Calvacanti M.W.**, Clementino Fraga, Filho Hospital, Rio de Janeiro, Brésil.
- Camara V.D.**, Hôpital Universitaire Antonio Pedro, UFF, Rio de Janeiro, Brésil.
- Cances A.M.**, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Caputo B.V.**, Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.
- Cardinalli I.A.**, Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.
- Cattand P.**, Unité des Maladies Parasitaires, OMS, 1211 Genève 27, Suisse.
- Caubarrere I.**, Hôpital Foch, Suresnes, France.
- Cevallos R.**, CHU Dupuytren, Service de Médecine Interne, 2, rue Alexis-Carrel, 87042 Limoges Cédex, France.
- Chave B.**, Hôpital de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France.
- Chebib F.**, Department of Family and Community Medicine, College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.
- Chieze F.**, Département Parasitologie Médecine Tropicale, CHU Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Chimelli L.**, Department of Pathology (Neuropathology), Hospital Universitario Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brésil.
- Choukri M.**, Centre Hospitalier Ibnou Rochd, Service de Neurochirurgie, Casablanca, Maroc.
- Chuong N.**, Department of Neurology, Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam.
- Codeceira JR. A.**, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco. Recife, PE, Brésil.
- Cordoliani Y.S.**, Service de Radiologie, Hôpital du Val-de-Grâce, 75, boulevard de Port Royal, 75230 Paris Cédex 05, France.
- Correa R.B.**, Clementino Fraga Filho Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro, Department of Neurology, Av. Brigadeiro Trompowski s/n°, Ilha do Fundao, Rio de Janeiro/RJ, Brésil.
- Cosnard G.**, Service de Radiologie, Hôpital du Val-De-Grâce, 75, boulevard de Port Royal, 75230 Paris Cédex 05, France.
- Costanzo R.**, Faculté des Sciences de la Santé, Bangui, République Centrafricaine.
- Couderc L.J.**, Centre Médico-Chirurgical Foch, Service de Pneumologie, 40, rue Worth, BP 36, 92151 Suresnes Cédex, France.
- Cruz I.**, Académie Equatorienne de Neurosciences, Quito, Equateur.
- Cruz M.E.**, Académie Equatorienne de Neurosciences, Quito, Equateur - Centre d'Investigation et d'Entraînement en Sciences Neurologiques, Ramirez Davalos, 136 Quito, Equateur.

D

- Dalgleish A.G.**, Retrovirus Research Laboratory, MRC Clinical Research Centre, Harrow, Royaume-Uni.
- Danis M.**, Département Parasitologie Médecine Tropicale, CHU Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Dano P.**, Service de Neurologie, HIA Laveran, boulevard Laveran, 13998 Marseille-Armée, France.
- D'auriol L.**, Genset, 1, impasse Etienne-Delaunay, 75011 Paris, France.
- Dawodu A.**, Department of Pediatrics, College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.
- Debord T.**, Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale, Hôpital Bégin, Hôpital d'Instruction des Armées, 94160 Saint-Mande, France.
- Debouverie M.**, ORSTOM, Département Santé, BP 182, Ouagadougou 01, Burkina Faso, Hôpital St Julien, rue Foller 54000 Nancy France.
- Dechamenoit G.**, Service de Neurochirurgie, CHU Yopougon, BPV 166, Abidjan, Côte-d'Ivoire.
- De Cock K.**, Projet Retro Ci, BPV 166, Abidjan, Côte-d'Ivoire.
- Denis F.**, Laboratoire de Bactériologie-Virologie, CHU Dupuytren, 2 rue Alexis Carrel, 87042 Limoges Cédex, France.

Liste des auteurs

- Delaporte E.**, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium et CIRM, Franceville, Gabon.
- Desgranges C.**, U 271 INSERM, 151, cours A. Thomas, 69424 Lyon Cédex 03, France.
- De Paola D.**, Department of Pathology Medicine, Federal University, Rio de Janeiro, Brésil.
- De The G.**, Unité d'Epidémiologie des Virus Oncogènes, Institut Pasteur, 75000 Paris, France.
- Dezaphy Y.**, CTS, 97200 Fort De France, Martinique.
- Dhiver C.**, Hôpital de la Timone, boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France.
- Diagana M.**, CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.
- Diagne M.**, Service de Neurologie, CHU de Dakar-Fann, BP 5035, Dakar, Sénégal.
- Di Costanzo B.**, Centre National Hospitalier Universitaire de Bangui, BP 911, Bangui, République Centrafricaine.
- Di Credico G.**, Fundacao Jose Silveira-Rua Arlindo de Assis, n° 1-40140 Salvador-Laboratorio de Liquor, Bahia, Brésil.
- D'incan M.**, U 271 INSERM, 151, cours A. Thomas, 69424 Lyon Cédex 03, France.
- Diomande I.**, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Faculté de Médecine d'Abidjan, BPV 166, Abidjan, Côte-d'Ivoire.
- Diop A.G.**, Service de Neurologie, CHU de Dakar-Fann, BP 5035, Dakar, Sénégal.
- Donadille A.**, Département de Parasitologie Mycologie Médicale et Moléculaire, URA 1344 CNRS, Grenoble, France
- Dormont D.**, Laboratoire de Neurologie Expérimentale et Neurovirologie, CRSSA/Cea, 92260 Fontenay-aux-Roses, France.
- Duarte F.**, Department of Pathology Medicine, Federal University, Rio de Janeiro, Brésil.
- Duboz P.**, ORSTOM, Département Santé, BP 182, Ouagadougou 01, Burkina Faso.
- Dumas J.L.**, Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine, 2, rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges Cédex, France. - Service de Radiologie, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93000 Bobigny France.
- Dumas M.**, Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine, 2, rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges Cédex, France.
- Durand J.P.**, Centre Pasteur, Yaoundé, Cameroun.

E

- El-Gengaihy M.E.**, Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.
- El-Laithy S.**, Department of Community Medicine, Zagazig University, Egypte.
- Ella-Mame E.**, CHU de Lomé, Togo.
- El-Shazli S.M.**, Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.
- Epardeau B.**, Centre Médico-Chirurgical Foch, 40, rue Worth, BP 36, 92151 Suresnes Cédex, France
- Escamilla J.**, Naval Medical Research Institute Detachment, Lima, Pérou.
- Esperanca J.C.P.**, Federal University of Rio de Janeiro, Brésil.
- Ettien F.**, CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.
- Eudarie G.**, CHR La Meynard, 97200 Fort-de-France, Martinique.

F

- Faucher J.F.**, Service de Dermatologie, Hôpital Jean-Martial, 97300 Cayenne, Guyanne.
- Feline A.**, Service de Psychiatrie, Hôpital Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cédex, France.
- Felix H.**, Département Parasitologie Médecine Tropicale, CHU Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Franchini C.**, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, Paris, France.
- Frej M.**, Institut National de Neurologie, La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.
- Freitas M.R.G.**, Universidade Federal Fluminense, Niterio, Brésil.
- Frommel D.**, Armaeur Hansen Research Institute, Addis Abbeba, Ethiopie.

G

- Gaba J.**, Faculté des Sciences de la Santé, BP 188, Cotonou, Bénin.
- Galin M.**, Hôpital Y. Ouedraogo, Médecine C, BP 7022, Ouagadougou 01, Burkina Faso.
- Gallo R.C.**, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, Paris, France.
- Galvao-Castro B.**, Lasp, Fiocruz, WHO Collaborating Center AIDS, Salvador, Bahia, Brésil.
- Gardon J.**, OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.
- Garlipp C.R.**, Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.
- Gastaud J.A.**, Hôpital de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France.
- Gastat J.L.**, Hôpital de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France.
- Gaston A.**, Service de Neuroradiologie, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93000 Bobigny, France.
- Gaye A.**, Laboratoire Bactério-Virologie, BP 5035, Dakar, Sénégal.
- Gazard D.**, Faculté des Sciences de la Santé, BP 188, Cotonou, Bénin.
- Gentilini M.**, Département Parasitologie Médecine Tropicale, CHU Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Geoffroy G.**, Chief of Division of Neurology, Sainte-Justine Hospital, Montreal (Québec), Canada H3T 1C5.
- Georges A.J.**, Institut Pasteur de Bangui, BP 923, Bangui, République Centrafricaine.
- Gershly-Damet G.**, CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.
- Gessain A.**, Unité d'Epidémiologie des Virus Oncogènes, Institut Pasteur, 75000 Paris, France.
- Gherardi R.**, Département de Pathologie, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.
- Giordano C.**, CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire. ,
- Goaguen J.**, HIA Val-de-Grâce, 75, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris Cédex 05, France.
- Grolier-Bois L.**, Service de Neurologie, Hôpital La Meynard, CHR Fort-de-France, BP 632, 97261 Fort de France, Martinique.
- Grotto H.Z.W.**, Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.
- Grunitzky K.E.**, Service de Neurologie, CHU de Lomé, BP 4231, Lomé Togo.
- Godon P.**, Chaire de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées I.M.T.S.S.A., 13998 Marseille, France.
- Gomes H.R.**, Neurology Investigations Center, the Sao Paulo University School of Medicine, PO Box 5199, 01061 Sao Paulo SP, Brésil.
- Goncalves A.R.**, Department of Pathology Medicine, Federal University, Rio de Janeiro, Brésil.
- Goudertan R.**, Desarrollo Comunitario Vozandes, Quito, Equateur.
- Gout O.**, Clinique de Neurologie et de Neuropsychologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Grange J.M.**, Department of Anatomy, University College London, WC1E 6BT, Royaume-Uni.
- Gresenguet G.**, Institut Pasteur de Bangui, BP 923, Bangui, République Centrafricaine.
- Grunitzky K.E.**, Service de Neurologie, CHU de Lomé, BP 4231, Lomé, Togo.
- Guedes T.**, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brésil.
- Guevara A.**, Desarrollo Comunitario Vozandes, Quito, Equateur.
- Guillemain B.**, NSERM U 128: Structures et fonctions des rétrovirus humains, 33000 Bordeaux, France.
- Guillevin L.**, Service de Médecine Interne, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93000 Bobigny, France.

H

- Hahn M.D.**, Hôpital Universitaire Antonio Pedro, UFF, Rio de Janeiro, Brésil.
- Hamid F.F.**, Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.
- Hall K.S.**, Department of Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana 46202, USA.

Liste des auteurs

Hegbe Y.M., Faculté de Médecine, BP 1515, Lomé, Togo.

Hendrie H.C., Department of Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana 46202, USA.

Hengy C., OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.

Houinato D., Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine, 2, rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges Cédex, France.

Hovette P., Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale, HIA Laveran, boulevard Laveran, 13998 Marseille-Armée, France.

Hunsmann G., Department of Neurology, Robert-Koch-Strasse 40 and German Primate Center, Kellner-veg 4, D-3400 Goettingen, Allemagne.

I

Ismail H., Department of Neurology, College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman, Arabie Saoudite.

Israel-Biet D., Hôpital Laennec, 42, rue de Sèvres, 75007 Paris, France.

Itakala B., C.N.P.P., Kinshasa XI, Zaïre.

Izurieta H., Centre d'Investigation et d'Entraînement en Sciences Neurologiques, Quito, Equateur.

J

Josse R., Conseiller Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin.

K

Kabore J., Hôpital Y. Ouedraogo, Médecine C, BP 7022, Ouagadougou 01, Burkina Faso.

Katlama C., Département Parasitologie Médecine Tropicale, CHU Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.

Keita M.M., Service de Pédiatrie, Hôpital Gabriel-Touré, Bamako, Mali.

Kirkham F.J., Institute of Child Health, Department of Neurology and Developmental Paediatrics, the Wolfson Centre, Mecklenburg square, London, WC1N 2AP, Royaume-Uni.

Kitze B., Department of Neurology, RobertKoch-Strasse 40 and German Primate Center, Kellnerweg 4, D-3400 Goettingen, Allemagne.

Kochar D.K., C-54 Sadul Ganj, Bikaner 334001 Inde.

Komurian-Pradel F., Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France.

Koralnik I., Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, Paris, France.

Kouassi B., CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.

Kouzan S., Laboratoires Wellcome, 159, route Nationale, 75640 Paris Cédex 13, France.

Kraft S., Department of Neurology, University Hospital Innsbruck, Autriche.

L

Lapointe N., Division of Neurology and Immunology and Department of Pathology, Sainte-Justine Hospital, Montreal (Québec), Canada H3T 1C5.

Laroche R., Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale, HIA Laveran, boulevard Laveran, 13998 Marseille-Armée, France.

Larouze B., INSERM U 13, Hôpital Claude-Bernard, 10, avenue de la Porte d'Aubervilliers, 75019 Paris, France.

Larrauri L., Institut National de Sciences Neurologiques, Lima, Pérou.

Laureat M., Service d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Pierre Zobda-Quittman, Fort-de-France, Martinique.

Le V.T., Centre Universitaire de Formation et Perfectionnement des Professionnels de Santé, Hochiminh Ville, Vietnam.

Le Bigot P., Service d'Arsonval - Rééducation Fonctionnelle, CHRU Augustin-Morvan, 29285 Brest Cédex, France.

Leen E., Service d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Pierre Zobda-Quittman, Fort-de-France, Martinique.

Leger J.M., Clinique Paul-Castaigne, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.

Lesort A., Service d'Exploitations Fonctionnelles. Neurologie (Pr J.C. Willer), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France

Liste des auteurs

- Lekwauwa U.G.**, Neurology Unit, Department of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.
- Lhote F.**, Service de Médecine Interne, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93000 Bobigny, France.
- Livramento J.A.**, Neurology Investigations Center, the Sao Paulo University School of Medicine, PO Box 5199, 01061 Sao Paulo SP, Brésil.
- Louis F.J.**, Oceac, BP 288, Yaoundé, Cameroun.
- Louis J.P.**, OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.
- Lucas S.**, Projet Retro Ci, BPV 166, Abidjan, Côte-d'Ivoire.
- Lyon-Caen O.**, Clinique de Neurologie et de Neuropsychologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.

M

- Machado L.R.**, Neurology Investigations Center, the Sao Paulo University School of Medicine, PO Box 5199, 01061 Sao Paulo SP, Brésil.
- Maciel J.A.**, Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.
- Makkar R.K.**, Department of Medicine, S.P. Medical College, Bikaner, 334001 Indes.
- Makkar K.K.**, Department of Medicine, S.P. Medical College, Bikaner, 334001, Inde
- Mangoud A.**, Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.
- Marsk K.**, Institute of Child Health, Department of Neurology and Developmental Paediatrics, the Wolfson Centre, Mecklenburg square, London, WC1N 2AP, Royaume-Uni.
- Martin P.M.V.**, Institut Pasteur de Bangui, BP 923, Bangui, République Centrafricaine.
- Mascarel (de) A.**, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Université Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.
- Massougbodji A.**, Faculté des Sciences de la Santé, BP 188, Cotonou, Bénin.
- Mauferon J.B.**, Service de Neurologie, CHU de Dakar-Fann, BP 5035, Dakar, Sénégal.
- Maurs L.**, Service de Neurologie (Pr F. Chain), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.
- Merlin M.**, OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.
- Mesquita S.D.**, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife PE, Brésil.
- Metze K.**, Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.
- Michaud J.**, Division of Neurology and Immunology and Department of Pathology, Sainte-Justine Hospital, Montreal (Québec), Canada H3T 1C5.
- Millogo A.**, CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.
- Monplaisir N.**, Genset, 1, impasse Etienne-Delaunay, 75011 Paris, France.
- Moreira Filho P.F.**, Hôpital Universitaire Antonio Pedro, UFF, Rio de Janeiro, Brésil.
- Moreno-Carvalho O.A.**, Fundação Jose Silveira-Rua Arlindo de Assis, n° 1-40140 Salvador-Laboratorio de Liquor, Bahia, Brésil.
- Moulia-Pelat J.P.**, Laboratoire National de Santé Publique, Brazzaville, Congo
- Moynet D.**, Unité INSERM 128: Structures et fonctions des rétrovirus humains, 33000 Bordeaux, France.
- M'pania P.M.**, CNPP, Kinshasa XI, Zaïre.

N

- Nascimento O.J.M.**, Department of Clinical Medicine (Neurology), Hospital Universitario Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brésil.
- Nath P.K.**, Institute of Neurological Sciences, Assam, Dispur: Guwahati - 781006, Indes.
- Newton G.R.J.C.**, Institute of Child Health, Department of Neurology and Developmental Paediatrics, the Wolfson Centre, Mecklenburg square, London, WC1N 2AP, Royaume-Uni.
- N'Diaye I.P.**, Service de Neurologie, CHU de Dakar-Fann, BP 5035, Dakar, Sénégal.
- N'Diaye M.**, Service de Neurologie, CHU de Dakar-Fann, BP 5035, Dakar, Sénégal.
- Neisson-Vernant C.**, CHR La Meynard, 97200 Fort-de-France, Martinique.
- Ngogang J.**, Laboratoire de Biochimie, CHU, Yaoundé, Cameroun.
- Nguyen H.M.**, Centre Universitaire de Formation et Perfectionnement des Professionnels de Santé, Hochiminh Ville, Vietnam

Liste des auteurs

Norton J.A., Department of Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana 46202, USA.

Novis S.A.P., Clementino Fraga Filho Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro, AIDS Program, Av. Brigadeiro Trompowski s/n°, Ilha do Fundao, Rio de Janeiro/RJ, Brésil.

Nzisabira L., CHU Kamengé, BP 2210, Bujumbura, Burundi.

O

Ogunniyi A.O., Neurology Unit, Department of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.

Oliveira A.C.P., Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas, Sao Paulo, Brésil.

Oliveira A.V., Department of Pathology medicine, Federal University, Rio de Janeiro, Brésil.

Osuntokun B.O., Neurology Unit, Department of Medicine, Department of Preventive and Social Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.

Oueslati S., Institut National de Neurologie, La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.

Ouka M., CTS. 97200 Fort-de-France, Martinique.

Oyediran A.B., Neurology Unit, Department of Preventive and Social Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.

P

Pedro R.J., Faculté des Sciences Médicales. Université de l'Etat à Campinas, UNICAMP Campinas. Sao Paulo, Brésil.

Peeters M., Institute of Tropical Medicine. Antwerp, Belgium - CIRM, Franceville, Gabon.

Pelloquin F., Pasteur Mérieux. Marcy l'Etoile, 69260 Charbonnières-les-Bains, France

Petry K., Laboratoire d'Immunologie et Parasitologie Moléculaire. Université Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.

Peyron F., Service de Parasitologie et Médecine Tropicale, Université Claude-Bernard, Lyon, France

Philips I., Naval Medical Research Institute Detachment, Lima, Pérou.

Picot S., Département de Parasitologie-Mycologie Médicale et Moléculaire, URA 1344 CNRS, Grenoble, France.

Pierrot-Deselligny C., Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France

Pillay N., Northern Health Research Unit, Department of Community Health Science, Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada R3E OW3.

Piquemal M., CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.

Poser C.M., Neurological Unit, Harvard Medical School, Beth Israel Hospital, 330 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, USA.

Poser S., Department of Neurology, RobertKoch-Strasse 40 and German Primate Center, Kellnerweg 4, D-3400 Goettingen, Allemagne

Pshu N., Institute of Child Health, Department of Neurology and Developmental Paediatrics, the Wolfson Centre, Mecklenburg square, London, WC1N 2AP, Royaume-Uni.

Puccioni-Sohler M., Clementino Fraga Filho Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro, Department of Neurology, Av. Brigadeiro Trompowski s/n°, Ilha do Fundao, Rio de Janeiro/ RJ, Brésil.

R

Ramiandrisoa H., Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine, 2, rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges Cédex, France.

Rath S.A., Department of Neurosurgery, University of Ulm, Allemagne.

Rebello De Mattos G., Clinical Neurology at the Faculty of Medicine of the Federal University, Bahia, Brésil.

Redda T.-H., Faculty of Medicine, Addis Abbeba University, PO Box 4147, Addis Abbeba, Ethiopie.

Ribas A., Laboratoire de Biochimie Clinique, CNHU, BP 386, Cotonou, Bénin

Rodgers D.D., Northern Health Research Unit, Department of Community Health Science, Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada R3E OW3

Roman G.C., NINDS, NIH, Bethesda, Maryland, Etats-Unis.

Rosenheim M., Département Parasitologie Médecine Tropicale, CHU de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.

Liste des auteurs

Rossi C.L., Faculté des Sciences Médicales, Université de l'Etat à Campinas, Unicamp Campinas, Sao Paulo, Brésil.

Roy S., Division of Neurology and Immunology and Department of Pathology, Sainte-Justine Hospital, Montreal (Québec), Canada H3T 1C5.

Ruberti R.F., Nairobi Neurological Clinic, Nairobi, Kenya.

Rudge P., National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, Royaume-Uni.

S

Sadeler B., Faculté des Sciences de la Santé, BP 188, Cotonou, Bénin.

Said G., Hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cédex, France.

Saio M., Nairobi Neurological Clinic, Nairobi, Kenya.

Same-Ekobo A., Laboratoire de Parasitologie, Centre Universitaire des Sciences de la Santé, BP 296, Yaoundé, Cameroun.

Sami A., Centre Hospitalier Ibnou Rochd, Service de Neurochirurgie, Casablanca, Maroc.

Sanou A., Hôpital Y. Ouedraogo, Médecine C, BP 7022, Ouagadougou 01, Burkina Faso.

Santos J.I., Lasp, Fiocruz, WHO Collaborating Center AIDS, Salvador, Bahia, Brésil.

Schechter M., Clementino Fraga Filho Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro, AIDS Program, Av. Brigadeiro Trompowski s/n°, Ilha do Fundao, Rio de Janeiro/RJ, Brésil.

Schuller E., Laboratoire de Neuro-Immunologie, INSERM U134, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France.

Schmutzhard E., Department of Neurology, University Hospital Innsbruck, Autriche.

Schultink J., O.C.E.A.C., BP 288, Yaoundé, Cameroun.

Shawkey A.M., Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.

Sidibe T., Service de Pédiatrie, Hôpital Gabriel Touré, Bamako, Mali.

Signoret J.L., Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cédex 13, France.

Silva M.M., Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brésil.

Sila M.R., Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brésil.

Smadja D., Service de Neurologie, Hôpital La Meynard, CHR Fort-de-France, BP 632, 97261 Fort-de-France, Martinique

Soliman H.M., Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.

Somma-Mauvais H., Hôpital de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France.

Song X.W., Department of Neurology, Medical College, Zinam University, Gruangzou, 510630, China

Sonoda S., Kagoshima University, Kagoshima, Japon.

Souche S., INSERM U 271, 151, cours A. Thomas, 69424 Lyon Cédex 03, France

Spina-Franca A., Neurology Investigations Center, the Sao Paulo University School of Medicine, PO Box 5199, 01061 Sao Paulo SP, Brésil.

Stanghellini A., Service des Grandes Endémies, BP 1066, Brazzaville, Congo.

T

Tatagan-Agbi M., Faculté de Médecine de Lomé, BP 1515, Lomé, Togo.

Testa J., Faculté des Sciences de la Santé, BP 1383, Bangui, République Centrafricaine.

Thiam D., Centre national de Transfusion Sanguine, BP 5035, Dakar, Sénégal.

Torres W., Hôpital Universitaire Antonio Pedro, UFF, Rio de Janeiro, Brésil.

Touze J.E., Chaire de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées I.M.T S.S.A., 13998 Marseille, France.

Tran T.C., Centre Universitaire de Formation et Perfectionnement des Professionnels de Santé, Hochiminh Ville, Vietnam.

Traoré M., Service de Neurologie, Hôpital du Point "G", Bamako, Mali.

Trebucq A., OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.

Trelles L., Institut National de Sciences Neurologiques, Lima, Peru - Université Péruvienne Cayetano Heredia, Lima, Pérou.

Liste des auteurs

Trinh K.A., Centre Universitaire de Formation et Perfectionnement des Professionnels de Santé, Hochiminh Ville, Vietnam.

Truelle J.L., Centre Médico-Chirurgical Foch, 40, rue Worth, BP 36, 92151 Suresnes Cédex, France.

Turki I., Institut National de Neurologie, La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.

Turner R.W., Department of Neurology, Robert-Koch-Strasse 40 and German Primate Center, Kellnerweg 4, D-3400 Goettingen, Allemagne.

U

Ugarte E., Genset, 1, impasse Etienne-Delaunay, 75011 Paris, France.

V

Valette I., CTS, 97200 Fort-de-France, Martinique.

Vallat J.-M., Service de Neurologie, CHU Dupuytren, 2, rue Alexis-Carrel, 87042 Limoges Cédex, France.

Vassel P., Service de Neurologie, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93000 Bobigny, France.

Vaugelade J., ORSTOM. Département Santé, BP 182, Ouagadougou 01, Burkina Faso.

Verdier M., Laboratoire de Bactériologie-Virologie, CHU Dupuytren, 2, rue Alexis-Carrel, 87042 Limoges Cédex, France.

Vernant J.C., Service de Neurologie, Hôpital La Meynard, CHR Fort-de-France, BP 632, 97261 Fort-de-France, Martinique.

Verrot D., Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale, HIA Laveran, boulevard Laveran, 13998 Marseille-Armée, France.

Vianna L.S., Neurology Investigations Center, the Sao Paulo University School of Medicine, PO Box 5199, 01061 Sao Paulo SP, Brésil.

Visy J.M., Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Vital A., Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux Cédex, France.

Vital C., Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux Cédex, France.

Vuillecard E., Centre National Hospitalier Universitaire de Bangui, BP 911, Bangui, République Centrafricaine.

Vuillez J.P., Service de Biophysique et Médecine Nucléaire, Hôpital A. Michallon, Grenoble, France.

W

Wasif S.M., Department of Community Medicine, Zagazig University, Egypte.

Weber M., Service de Neurologie, Hôpital St Julien, rue Foller, 54000 Nancy, France.

Weber T., Department of Neurology, Robert-Koch-Strasse 40 and German Primate Center, Kellnerweg 4, D-3400 Goettingen, Allemagne.

Willeit J., Department of Neurology, University Hospital Innsbruck, Autriche.

Winstanley P.W., Institute of Child Health, Department of Neurology and Developmental Paediatrics, the Wolfson Centre, Mecklenburg square, London, WC1N 2AP, Royaume-Uni.

Y

Yapi P., CHU de Cocody, Service de Neurologie, BPV 166, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.

Z

Zaitoun M.A., Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.

Zohoun I., Faculté des Sciences de la Santé, BP 188, Champ de Foire, Cotonou, Bénin.

Préface

MICHEL DUMAS

Institut de Neurologie Tropicale, Limoges, France.

La neurologie tropicale puise sa spécificité dans le cadre et l'environnement dans lequel elle évolue et se développe.

Des facteurs liés à l'environnement et étiologiques semblables, mais pas obligatoirement identiques, retrouvés dans de nombreuses régions inter et sub-tropicales sont à l'origine d'affections neurologiques spécifiques.

L'échange des informations, la confrontation des idées, la comparaison des résultats et des recherches entre les équipes neurologiques confrontées à ces situations particulières sont devenus une nécessité. Celle-ci a été appréhendée par la Fédération Mondiale de Neurologie, qui a créé en son sein un Groupe de Recherche en Neurologie Tropicale, et par de nombreuses Sociétés Neurologiques qui à l'échelon continental se sont regroupées, telles l'Association Pan-Africaine des Sciences Neurologiques, la Société Asiatique de Neurologie ou les Sociétés Sud-Américaines de Neurologie.

Réunir des chercheurs de ces différentes équipes, dans un même milieu, autour de préoccupations scientifiques identiques, est exceptionnel. Réaliser ce rassemblement était l'objectif poursuivi en organisant à Limoges, autour de l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, un Congrès International de Neurologie Tropicale.

De nombreux acteurs de cette Neurologie Tropicale ont la langue française comme moyen d'expression ; dès lors, il devenait naturel que l'Université des Réseaux d'Expression Française (UREF), par ses Réseaux Thématiques de Recherche SIDA et Paludisme, animés par le Professeur Marc Gentilini et son équipe, soit co-organisatrice de ce premier Congrès International de Neurologie Tropicale.

Il a été une fête, celle de l'amitié, celle de la neurologie vécue dans sa spécificité tropicale. Il s'est développé autour de quatre principaux thèmes : la neuro-épidémiologie, les neuro-rétroviruses, les affections neuro-musculaires tropicales, le neuro-paludisme et d'autres neuro-parasitoses.

Ce volume regroupe les différentes communications. Que tous les participants et tous les acteurs soient remerciés pour l'effort accompli et soient suffisamment indulgents pour éprouver l'envie de participer au 2ème Congrès International de Neurologie Tropicale.

PARTIE I

Epidémiologie des affections neurologiques sous les tropiques

1

La neuroépidémiologie sous les tropiques

G. C. ROMAN

NINDS, NIH, Bethesda, Maryland, USA.

La neuroépidémiologie peut être définie comme l'étude des maladies neurologiques dans les populations humaines. Sous les tropiques, le nombre limité de neurologues confirmés et les difficultés à obtenir des données de base sur le recensement et des informations valables sur les plus simples indicateurs de santé sont des facteurs qui limitent la connaissance de la distribution des maladies neurologiques dans ces populations. Cette information est d'une importance primordiale pour fournir les éléments permettant la prévention et le contrôle des maladies dont l'impact est majeur pour le bien-être mental et intellectuel de ces populations.

La neuroépidémiologie peut fournir les outils et les méthodes nécessaires même dans les régions qui ont des ressources humaines et économiques limitées. La prévalence est la mesure de fréquence d'une maladie dans une population définie ; elle exprime habituellement le nombre de cas pour 100 000 habitants. En utilisant la méthodologie du porte à porte, une enquête à deux niveaux a été conduite par l'Organisation Mondiale de la Santé pour déterminer la prévalence des affections neurologiques majeures dans une communauté. Des informations valables sont maintenant disponibles pour un certain nombre de pays tropicaux : en Afrique, en Asie et en Amérique latine. Ces études ont fait ressortir une haute prévalence de l'épilepsie dans certaines régions tropicales par rapport à celle des nations industrialisées. La neurocysticercose paraît être la cause de l'épilepsie dans la plupart de ces pays, lorsque la prévalence des épilepsies est élevée. Des mesures préventives ont été mises en place. L'augmentation de la prévalence des paraplégies dans les îles des Caraïbes, du Pacifique et de l'océan Indien a montré des îlots de paraparésie tropicale associée au HTLV-I. Les méthodes neuroépidémiologiques ont été utilisées

pour montrer l'identité de ce syndrome dans ces régions du monde, avant que son étiologie rétrovirale soit démontrée.

Les méthodes neuroépidémiologiques classiques ont de même été utilisées pour déterminer les facteurs de risque de maladies particulières en utilisant des méthodes de cas-contrôle ou de cohorte. L'épidémiologie clinique concerne les problèmes de diagnostic, de pronostic, ou de traitement. Le meilleur exemple dans les régions tropicales a probablement été la démonstration de l'effet néfaste de l'utilisation des corticoïdes dans le traitement du paludisme cérébral.

La neuroépidémiologie est un outil clinique à la fois pour les soins et la recherche. Ses méthodes sont validées scientifiquement, elles peuvent être appliquées avec un minimum d'investissement, les rendant idéales pour travailler sous les tropiques.

2

Prévalence des affections neurologiques dans une population urbaine dans la province d'Assam. Enquête de porte à porte

N. C. BORAH, P. K. NATH

Institute of Neurological Sciences, Assam, Inde.

Il n'existe pas de données neuroépidémiologiques concernant le nord-est de l'Inde. Les difficultés pour conduire une enquête sont dues à un manque de personnel qualifié, de financement et au refus de coopération de la population.

Objectifs

Ils visaient à déterminer la prévalence des affections neurologiques dans un groupe hétérogène de la population urbaine de Guwahati en Assam, tout en réalisant des soins pour obtenir une coopération de la population.

Patients et méthodes

Kamakhya, quartier de la cité de Guwahati, a une population d'environ 15 000 personnes ; elle a été choisie pour cette étude. Une liste de symptômes a été préparée à partir des symptômes de la plupart des affections neurologiques connues. Un médecin a été formé pendant trois mois puis, à la suite d'une visite dans chacun des domiciles, a sélectionné à

l'aide du questionnaire individuel, les sujets qui étaient susceptibles de présenter une affection neurologique. Ensuite, chaque semaine, une consultation était organisée où un neurologue, après examen, essayait d'établir un diagnostic tandis que des résidents traitaient les affections non neurologiques.

Cette étude a été conduite de mars 1990 à décembre 1990. Le temps passé a été de 10 mois pour le médecin enquêteur, de 68 jours pour les résidents et de 32 pour le neurologue.

Résultats

L'enquête a été réalisée dans 1 415 domiciles comprenant une population de 14 200 personnes (7 360 hommes et 6 840 femmes). Des symptômes neurologiques ont été détectés chez 766 personnes, le neurologue en a éliminé 20 (2,5 %). Par ailleurs au cours des examens effectués lors des consultations chez des sujets ayant apparemment une affection générale, 27 autres personnes présentaient des symptômes neurologiques (3,7 % faux négatifs). Au total, 773 maladies neurologiques ont donc été détectées (Tableau I), soit un taux de prévalence de 54 pour 1000.

Tableau I. Prévalence des affections neurologiques (Province d'Assam, Inde, 1990).

Affections	Gaurie Devi <i>et al.</i> Taux pour 1000	Cette étude Taux pour 1000
Toutes maladies neurologiques	13, 82	54, 0
Céphalées	1, 73	26, 0
Epilepsie	4, 63	4, 7
Radiculopathie	0, 31	10, 56
A. V. C.	0, 52	2, 7
Retard mental	1, 11	2, 7
Convulsions fébriles	0, 64	1, 80
Sclérose latérale amyotrophique	0, 04	0, 14
Séquelles de poliomyélite	0, 99	0, 56

Discussion

La région du nord-est de l'Inde a plus de 30 millions d'habitants avec seulement quatre neurologues qualifiés. Cette étude a été réalisée avec un minimum de fonds et de main-d'œuvre.

La prévalence des maladies neurologiques a été établie à partir des symptômes apparus depuis la naissance jusqu'au moment où cette enquête a été conduite. Elle est élevée par comparaison avec une enquête similaire conduite par Gaurie Devi *et al.* [1] dans une population plus grande à Gauribidanur dans le district de Karnataka.

L'incidence de la radiculopathie est beaucoup plus élevée dans notre étude par rapport à celle de Gaurie Devi.

Conclusion

1) Il est possible de faire une enquête neurologique de porte à porte même avec des ressources limitées.

2) Dans un pays en voie de développement, où les services médicaux sont mal organisés, une coopération de la population ne peut être obtenue qu'en combinant neuroépidémiologie et services de soins médicaux.

3) La prévalence des céphalées, des radiculopathies secondaires, des maladies dégénératives de la moelle épinière paraît être spécifiquement élevée dans la région du nord-est de l'Inde.

Références

1. Gaurie-Devi M., Rao V.N., Prakash R. (1987). *Neuroepidemiological study in semi-urban and rural areas in South India : pattern of neurological disorder including motor neuron disease*. Oxford & IBH Publishing Co Pvt Ltd.

3

Etude des affections neurologiques dans une communauté d'Arabie Saoudite : résultats de l'étude pilote d'Agrabiah

S. AL-RAJEH, O. BADEMOSI, H. ISMAIL, A. AWADA, H. ALFREIHI,
A. DAWODU, S. ASSUHAIMI, F. CHEBIB

*College of Medicine and Medical Sciences, King Faisal University, Damman,
Arabie Saoudite.*

Les affections neurologiques sont une des causes les plus importantes de mortalité dans le monde, particulièrement dans les pays en voie de développement. Les données épidémiologiques montrent maintenant que la fréquence des affections cérébro-vasculaires dans ces pays est comparable à celle des communautés industrialisées. Des données précises et quantifiées sur les problèmes de santé dans ces communautés sont nécessaires pour mettre en place une politique de santé. Les informations correctes sur le type et la fréquence des affections neurologiques en Arabie Saoudite sont insuffisantes et essentiellement limitées à la population hospitalière qui ne peut être complètement représentative de l'ensemble de la population. Pour essayer de déterminer l'importance des affections neurologiques en Arabie Saoudite, il a été effectué une enquête sur la communauté Thugbah dans Al-Khobar, situé dans une province de l'est de l'Arabie Saoudite. Nous rapportons ici notre expérience concernant cette étude pilote d'Agrabiah qui a été entreprise pour s'assurer de la faisabilité d'une enquête dans une communauté d'Arabie Saoudite, afin de tester la méthodologie et d'identifier les contraintes possibles.

Patients et méthodes

Cette étude, qui est une enquête porte à porte, a été effectuée à Agrabiah par le département de neurologie de l'université de King Faisal (Damman), en association avec des investigateurs des départements de pédiatrie, de médecine interne, et de la médecine communautaire et familiale. Elle débuta le 7 avril 1989.

Agrabiah a une population estimée à 20 000 personnes. Elle est cosmopolite et comprend à la fois des Sandis et des expatriés. La communauté est divisée en blocs dont certains sont encore sous-développés. Chaque bloc comprend entre 10 et 50 bâtiments qui sont utilisés comme appartements résidentiels, services publics, mosquées, supermarchés. Il y a 1 à 4 unités d'habitation dans chaque bâtiment, et 4 à 30 personnes dans chaque unité. Une famille est composée de sujets unis par les liens du sang ou par le mariage, vivant dans la même maison et avec un revenu comparable.

Avant de commencer l'étude, l'autorisation a été demandée aux autorités compétentes qui ont été informées de l'esprit et du but de l'enquête. Par ailleurs le consentement du chef de famille a été obtenu ainsi que celui de ses membres. 50 blocs ont été sélectionnés au hasard ; pour 10 blocs, 3 enquêteurs étaient désignés ; un neurologue supervisait l'enquête.

Le protocole de l'Organisation mondiale de la santé (1981), recommandé pour la recherche des affections neurologiques, a été modifié pour cette étude. Des questions destinées à déceler la démence ont été ajoutées ; le questionnaire a été traduit en arabe. Une pré-enquête effectuée auprès de particuliers hospitalisés avec ou sans affection neurologique a montré une sensibilité de 98 % et une spécificité de 89 %. Les enquêteurs étaient des infirmiers, des techniciens, ou d'autres cadres travaillant au King Faisal Hospital. Après un entraînement de 10 jours, 30 enquêteurs et 5 cadres formés et sélectionnés ont entrepris l'enquête définitive. Une fois le recensement des blocs et des familles effectué, le questionnaire a été présenté au cours d'un interview personnel.

Résultats

Sur 1 485 sujets (997 adultes et 488 enfants), seulement 12 refusèrent de répondre au questionnaire. Il y avait plus de femmes que d'hommes (54 % contre 46 %) ; 88 % avaient 40 ans au moins et seulement 2 % avaient plus de 65 ans.

Parmi les 227 sujets qui, d'après le questionnaire, étaient anormaux, 202 ont été examinés : 178 avaient une affection neurologique, 15 une affection non neurologique, et 9 aucune anomalie clinique. La prévalence (PR) de la morbidité neurologique était de 120,5 pour 1 000 habitants, avec une prévalence pour les céphalées de 100,3 pour 1 000, cette affection étant plus courante chez les femmes (106,1/1 000) que chez les hommes (93,3/1 000). Les crises épileptiques avaient une prévalence de 10,2/1 000 ; l'épilepsie (6,8) était plus fréquente chez les hommes (8,9) que chez les femmes (5,0) ; les convulsions fébriles étaient relativement moins fréquentes (2,0/1 000). Les autres affections neurologiques fréquentes rencontrées étaient les accidents vasculaires cérébraux (2/1 000) et les formes diverses d'affections nerveuses périphériques (2,7/1 000).

Les problèmes neuro-pédiatriques les plus courants étaient le retard mental, et les hémiplésies cérébrales infantiles, avec une prévalence respective de 1,4 et 0,7/1 000.

Discussion

Ce questionnaire était un bon moyen d'étude des affections neurologiques dans une communauté comme celle-là. La sensibilité, la spécificité du questionnaire sont comparables à celles d'autres études. La prévalence élevée d'affections neurologiques peut être due à une plus grande fréquence des céphalées ; la prévalence pour l'épilepsie est comparable à celle que l'on rencontre dans les villes industrialisées, et dans les zones urbaines des régions en voie de développement, mais plus basse de 12,4 à 37/1 000 que celle qui a été rapportée par d'autres chercheurs utilisant le même protocole [1,2,4,5,7]

Cette différence peut être due à la sélection et à la taille des populations étudiées. Il faudrait faire une étude sur une population plus importante et plus représentative.

La fréquence des accidents vasculaires cérébraux dans cette communauté est comparable à celle rencontrée dans les pays en voie de développement [5,6].

La relative absence de maladie de Parkinson est un point intéressant. Bien que le petit nombre de la population étudiée, avec seulement 2 % des sujets âgés de plus de 60 ans, puisse expliquer ce fait, il peut aussi refléter la structure démographique de la population d'Arabie Saoudite. De la même façon, le rôle des facteurs socio-culturels dans la pathogénie des maladies nerveuses périphériques nécessite une évaluation plus approfondie.

En conclusion, une enquête épidémiologique des affections neurologiques en Arabie Saoudite est possible. Les céphalées, l'épilepsie, les retards mentaux, les paralysies d'origine cérébrale, les accidents vasculaires cérébraux sont les affections les plus courantes, tandis que la maladie de Parkinson reste rare.

Références

1. Jull-Jensen P. , Foldspoung A. (1983). National Listing of epileptic seizures. *Epilepsia* ; 24 : 297 - 312.
2. Kurtzke J. F. (1982). The current neurologic burden of illness and inging in the United states. *Neurology (NY)* ; 32 : 1207 - 1214.
3. Lis C. , Schoenberg B. S., Cheng X.M., Puid Y., Bolic Cl., Schoenberg D.G. (1985). Prevalence survery of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* ; 42 : 655 - 657.
4. Munoz M. , Dumas M. , Boutros - Toni F., Coquelle D., Vallat J.M., Jaubertau M.O., Ndzanga E. , Boa F. , Ndo D. (1988). Enquête neuro-épidémiologique dans un bourg du Limousin. *Rev Neurol (Paris)* ; 144 : 266 - 271.
5. Osuntokun B.O., Shoenberg B.S., Nohioge V.A., Adenja A.O.G., KaleO., Adejeba A., Bademosi O., Olumide A., Ojediran A.B.O., Pearson C.A , Bolic Ch. (1982). Research protocol for measuring the prevalence of neurologic disorders in developing countries : results of a pilot study in Nigeria. *Neuropidemiology* ; 1 : 143 - 153.
6. Osuntokun B. O. Stroke in the African. *Afr J Med Sci*.
7. Zielinsky J. J. (1982) *Epidemiology of epilepsy*. Li a text book of epilepsy, Laidlaw J., Richens A., eds. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York, pp. 16 - 33.

4

Prévalence et distribution des principales affections neurologiques en milieu rural au Togo

K.E. GRUNITZKY*, M. DUMAS**, M. TATAGAN-AGBI***, Y.M. HEGBE*,
A. BALOGOU*, M. BELO*, H. RAMIANDRISOA**

* *Faculté de Médecine, Lomé, Togo.*

** *Faculté de Médecine, Limoges, France.*

*** *Faculté des Sciences de la Santé, Bangui, République Centrafricaine.*

Dans les années 1980, l'Organisation mondiale de la santé a proposé un protocole d'enquêtes neuroépidémiologiques, afin de connaître la prévalence et la distribution des affections neurologiques dans les pays en voie de développement.

Pour permettre la planification de mesure de lutte sur la base d'informations solides, une enquête neuroépidémiologique utilisant ce protocole a été réalisée en juillet-août 1989. Cette enquête visait à déterminer la prévalence et les principales caractéristiques des affections neurologiques rencontrées au sein de la population togolaise.

Méthodologie

La méthode repose sur trois principes :

- le recensement de la population à examiner,
- le dépistage des sujets suspects à l'aide d'un questionnaire identique par des médecins généralistes,

- l'interrogatoire et l'examen clinique des sujets suspects par une équipe de spécialistes, avec si nécessaire pratique d'examens complémentaires: examen électroencéphalographique, prélèvements sanguins pour des recherches sérologiques.

Deux enquêtes préliminaires ont permis de tester le questionnaire, d'en apprécier la reproductibilité, d'en évaluer la sensibilité et la spécificité, d'y apporter les modifications nécessaires et de résoudre les difficultés liées à l'organisation de l'enquête.

L'enquête s'est déroulée dans la région de Kloto qui est une région de plaines et de collines dans le sud-ouest du Togo à environ 120 km du littoral. Le climat est subéquatorial, avec une grande saison sèche (décembre à mars), une grande saison pluvieuse (mars à juillet), une petite saison sèche (juillet-août) et une petite saison pluvieuse (août à novembre). La végétation est très dense du fait d'une grande pluviométrie (1700 mm/an). L'économie repose essentiellement sur les cultures (café, cacao, palmiste, coton). Le secteur industriel n'est pas développé et le secteur tertiaire est concentré dans le chef-lieu. L'habitat est représenté par de grandes agglomérations faites de cases rectangulaires, construites en brique ou en terre battue. L'alimentation est à base de céréales (maïs), de féculents (manioc), de légumineuses et de fruits.

Avec une superficie de 2777 km² et une population de 186 776 habitants, la préfecture de Kloto dispose de 3 hôpitaux, de 32 centres de santé et de 21 postes de protection maternelle et infantile.

L'enquête a été réalisée par un groupe de 22 médecins encadrés par des neurologues et des pédiatres. Elle s'est déroulée, durant la petite saison sèche, dans 25 villages situés sur l'axe routier principal traversant le chef-lieu. Tous les 19 441 habitants résidant dans ces villages depuis plus d'un an ont été soumis au questionnaire. Tous les sujets suspects d'une affection neurologique ont été conduits au chef-lieu pour un interrogatoire et un examen neurologique complets. Le diagnostic d'affection a été posé sur des critères stricts préalablement définis.

Résultats (Tableau I)

Parmi les 19 441 habitants constituant la population à étudier, 19 241 sujets ont répondu au questionnaire ; le taux de participation de 98,97 % a été excellent.

Epilepsie

Parmi ces 19 441 sujets, 431 (2,234 %) étaient suspects d'épilepsie. L'interrogatoire et l'examen médical montraient que seulement 275 individus avaient réellement présenté au moins une crise d'épilepsie, isolée 38 fois (13,81 %) et répétée 237 fois (86,18 %). Seuls ces 237 sujets ont été considérés comme ayant une épilepsie. La fréquence dans chaque tranche d'âge est parfaitement proportionnelle à celle de la population générale.

Avec 237 cas, la prévalence de l'épilepsie est de 12,31 pour 1 000 habitants. Ajustée au sexe, cette prévalence paraît prédominer dans le groupe des sujets de sexe masculin : 13,64 pour 1 000 contre 11,03 pour 1 000 dans le sexe féminin. Cette différence n'est cependant pas significative.

L'incidence de l'épilepsie dans cette étude est de 119 pour 100 000 habitants ; elle prédomine au cours de la première décennie (46 pour 100 000 habitants).

Tableau I. Taux de prévalence pour 100 000 habitants des principales affections étudiées.

Affections	Taux de prévalence	Nombre de cas	Ratio des handicapés (%)
1 - Epilepsie (CR . CI) *	1429	275	14 %
- Crises récurrentes	1232	237	
- Crises isolées	197	38	
2 - Convulsions fébriles**	1300	250	
3 - Neuropathies périphériques	509	98	38 %
4 - Encéphalopathies infantiles	317	61	75 %
5 - A.V.C.	244	47	65 %
6 - Syndromes extrapyramidaux et tremblement	134	26	94 %
- Maladie de Parkinson	15	3	
- Syndromes parkinsoniens	67	13	
- Tremblements essentiels	52	10	
7 - Myélopathies	130	25	68 %
8 - Démences	83	16	75 %

* (CR + CI) = Crises récurrentes plus crises isolées

** Enfants de 1 à 5 ans

Retards psychomoteurs

61 cas (7,63 %) ont été retenus après consultation. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux sexes ; 19,67 % de ces malades sont scolarisés alors que le taux officiel de scolarisation dans cette région est de 86,66 %.

La prévalence des retards psychomoteurs chez les sujets âgés de moins de 15 ans est de 4,5 pour 1 000.

Les convulsions fébriles, les pertes de connaissance de plus de 48 heures et les souffrances néonatales représentent les principaux facteurs de risque des retards psychomoteurs.

Accidents vasculaires cérébraux

Parmi les 19 241 sujets ayant répondu au questionnaire, 71 sujets ont été dépistés. Après interrogatoire et examen médical, 47 sujets ont été retenus, se répartissant en 21 hommes (44,68 %) et 26 femmes (55,32 %) ; 95,75 % (n = 45) des sujets étaient âgés de plus de 40 ans.

La prévalence des accidents vasculaires cérébraux est de 2,44 pour 1 000 habitants ; rapportée aux sujets âgés de plus de 40 ans, elle est de 13,32 pour 1 000 habitants. La prévalence spécifique par sexe est de 2,2 pour 1 000 habitants chez les hommes et de 2,65 pour 1 000 habitants chez les femmes. L'incidence globale est de 62,36 pour 100 000 habitants ; pour les sujets de plus de 40 ans, elle est de 325,54 pour 100 000 habitants.

L'hypertension artérielle constitue le principal facteur de risque (34 %).

Autres affections

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens

3 sujets présentaient une maladie de Parkinson ; la prévalence ajustée à la population âgée de plus de 39 ans (3379 habitants) est de 0,88 pour 1000. Les trois quarts des syndromes parkinsoniens sont secondaires à un traitement par les neuroleptiques. La prévalence est de 0,68 pour 1 000.

Tremblements essentiels

10 sujets ont été retenus. La prévalence dans la population enquêtée est de 0,52 pour 1 000 et de 2,96 pour 1 000 dans la population âgée de plus de 39 ans.

Démences

16 sujets ont été retenus (9 femmes et 7 hommes). A l'index d'Hachinski chez 11 malades, la démence pouvait être considérée comme dégénérative, mixte dans 2 cas et artériopathique dans un cas.

Myélopathies

Elles touchent à égalité les deux sexes (H = 12 et F = 13), mais demeurent une maladie du sujet âgé, les trois quarts des malades étant âgés de plus de 49 ans ; un tiers des patients présentent une paraparésie spastique.

Neuropathies périphériques

98 patients ont été retenus. Les causes alcoolo-carentielles et nutritionnelles prédominent. Deux cas étaient des syndromes de Guillain-Barré. Les atteintes radiculaires d'origine mécanique représentent 23,47 % des cas des neuropathies périphériques diagnostiquées. Il existait dans 11 cas une paralysie faciale périphérique, dans un cas une névralgie post-traumatique du trijumeau, et dans 4 cas une atteinte tronculaire du sciatique par injection intrafessière de sels de quinine.

Conclusion

La méthodologie utilisée nous a paru efficace et le caractère exhaustif de l'enquête a permis d'éviter le problème de représentativité. Le déplacement des enquêteurs dans la communauté et la stratégie adoptée ont permis d'obtenir un taux de participation à 98,07 %.

Les erreurs de diagnostic paraissent réduites au maximum grâce à l'examen des sujets suspects par des neurologues utilisant les mêmes critères diagnostiques, préalablement définis.

Les taux de prévalence brute rapportés sont proches des valeurs trouvées dans des enquêtes similaires menées dans d'autres pays en voie de développement, surtout en Amérique latine.

Cette enquête a permis d'appréhender les particularités des principales affections neurologiques dans une communauté rurale dont les caractéristiques sont la stabilité et la jeunesse de la population (1 sujet sur 3 a moins de 20 ans).

L'Afrique confrontée à une crise économique sévère doit se fixer des priorités en matière de santé. Les résultats de cette enquête devraient donc servir à prévenir les affections neurologiques et à réduire les séquelles qu'elles engendrent.

5

Profil épidémiologique des affections neurologiques au Gabon

P. LE BIGOT

CHRU Augustin-Morvan, Brest, France.

La neurologie est une discipline d'apparition récente au Gabon, puisque le premier service d'hospitalisation a été ouvert en 1980 au centre hospitalier de Libreville. L'activité de ce seul service ne permet pas d'établir une étude épidémiologique précise des affections neurologiques au Gabon. En effet, à quelques exceptions près, c'est essentiellement la population résidant dans la province de l'estuaire qui avait accès à ce service. En outre, à Libreville même, la diversité des structures médicales et la spécificité de certaines d'entre elles, regroupant par exemple les trypanosomés ou les hanséniens, biaisent considérablement le recrutement, ce qui interdit la réalisation d'indices épidémiologiques fiables.

Cependant, pour réaliser une approche épidémiologique descriptive, les 1 000 premiers dossiers réunis entre le 15 septembre 1980, date d'ouverture du service, et le mois de novembre 1985 dans le service de neurologie du Centre Hospitalier de Libreville ont été systématiquement étudiés.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective. Pour chaque dossier, ont été relevés l'âge du patient, le sexe, le motif principal d'hospitalisation et le diagnostic retenu. Les possibilités d'explorations radiologiques et biologiques étant insuffisantes, certains diagnostics

demeurent aléatoires. Néanmoins, il était possible d'obtenir, outre les bilans biologiques usuels, les bilans radiologiques standards et des EEG, la réalisation de myélographies et d'artériographies cérébrales. En outre, 26 patients ont pu bénéficier d'une évacuation sanitaire vers un centre spécialisé en France, pour complément d'investigations; il s'agissait essentiellement des cas pour lesquels était évoquée une affection éventuellement justifiable d'un traitement neurochirurgical.

A partir des éléments recueillis dans l'ensemble de ces dossiers, les principaux motifs de consultation ont d'abord été considérés, puis ont été examinés les aspects étiologiques.

Résultats et commentaires

Motif d'admission

Les données sont établies à partir de 829 dossiers ; 161 observations qui concernaient des affections non neurologiques ou psychiatriques ont été exclues.

Céphalées	178
Hémiplégies	175
Epilepsies	157
Troubles de la vigilance	81
Paraplégies	76
Algies diverses	65
Nerfs crâniens	44
Mouvements anormaux	19
Divers	34

Les céphalées sont très fréquentes ; dans 73 cas elles étaient post-traumatiques, coexistant trois fois avec un hématome sous-dural. Parmi les 76 paraplégies, 51 sont d'origine centrale, les 25 autres correspondent à 6 polyradiculonévrites, 18 polynévrites et 1 syndrome de la queue de cheval.

Répartition étiologique en fonction du motif d'admission

Motif d'admission	Etiologies							
	Traumatique	Vasculaire	Infectieuse	Toxique	Tumorale	Dégénérative	Indéterminée	
Céphalées	73	12	26	-	15	-	52	
Algies diverses	59	-	6	-	1	-	-	
Hémiplégies	13	124	6	-	6	-	26	
Epilepsies	6	6	-	30	6	-	109	
Tr. de vigilance	22	6	9	25	3	-	16	
Paraplégies	9	4	17	10	11	-	25	
Nerfs crâniens	4	-	6	-	6	-	27	
Mouvements anormaux	-	-	2	-	-	9	8	
Divers	8	10	7	5	1	3	-	
TOTAL	829	194 (23,4%)	162 (19,5%)	79 (9,5%)	70 (8,5%)	49 (6%)	12 (1,5%)	263(31,7%)

Les 194 cas de pathologie traumatique se répartissent en 115 traumatismes crâniens avec 13 hémiplésies et 6 épilepsies post-traumatiques, 9 traumatismes médullaires avec paraplégie définitive et 70 lésions des nerfs périphériques.

Le diagnostic d'accident vasculaire a été retenu dans 162 observations.

La pathogénie de l'AVC a pu être établie 87 fois :

* Hypertension artérielle	74
- accidents ischémiques	61
- accidents hémorragiques	10
- encéphalopathes hypertensives	3
* Cardiopathies emboligènes	4
* Malformations vasculaires cérébrales	9

Les 9 malformations vasculaires se répartissaient en 6 anévrismes, 1 angiome et 2 dysplasies type *Moya-Moya*.

Pathologie infectieuse

Les observations des patients hospitalisés permettent d'avoir un aperçu de la diversité des problèmes infectieux à incidence neurologique, mais leur nombre ne reflète en aucun cas la fréquence réelle de la pathologie infectieuse au Gabon, en raison de la diversité des structures médicales de Libreville et de la spécificité de certaines d'entre elles. Il existe notamment un hôpital comportant des départements de tuberculose, de trypanosomiase, et de lèpre où sont directement dirigés les patients suspects de l'une de ces affections. En outre, les enfants ne sont qu'exceptionnellement hospitalisés dans le service de neurologie. Une grande partie de la pathologie infectieuse échappe donc au recrutement du service de neurologie.

Les 79 dossiers se répartissent en :

* Encéphalites	21
bactériennes	4
virales	12
parasitaires	4
mycosique	1
* Méningites	26
bactériennes	7
virales	9
indéterminées	10
* Trypanosomiasés	4
* Myélites (dont 5 P.A.A.)	9
* Atteintes nerveuses périphériques	14
polyradiculonévrites	6
multiples	8
* Mycoses	6
* Tétanos	3

Une étiologie virale a été évoquée dans 21 cas, en raison d'un contexte clinique très évocateur (2 cérébellites post-ourliennes, 5 poliomyélites antérieures aiguës), mais n'a

été prouvée en fait que dans 2 cas ; il s'agissait d'une méningite lymphocytaire due à un arbovirus et d'un cas de panencéphalite sclérosante subaiguë.

Parmi les affections bactériennes, le staphylocoque est responsable de 6 méningites purulentes, de 4 tableaux d'encéphalites présuppuratives et de 6 "myosites".

Le diagnostic de trypanosomiase a été porté dans des circonstances très variées, puisqu'il s'agissait d'un cas de céphalée chronique, d'un cas de suspicion de processus expansif dans un contexte fébrile d'un syndrome confusionnel, et d'une méningite associée à *Serratia*.

Pathologie toxique, métabolique ou carentielle

Il s'agissait de :

* Encéphalopathies	59
éthyliques	55
médicamenteuses	3
anoxique	1
* Polynévrites	11

L'éthylisme occupe une place prépondérante dans cette série ; c'est une des rares étiologies toxiques facile à diagnostiquer. Une étiologie carentielle a été parfois évoquée dans un contexte particulier ; cependant, nous ne disposons pas d'examen biologique pour la confirmer.

Pathologie tumorale

Les 49 observations se répartissent en : 30 tumeurs cérébrales, 13 compressions médullaires et 6 tumeurs des nerfs.

Parmi les 30 processus expansifs intra-crâniens, l'étiologie n'a pu être prouvée que dans 11 cas : 3 méningiomes, 3 glioblastomes, 1 astrocytome, 1 adénome hypophysaire, 1 pinéalome et 1 neurinome du VIII, 1 métastase cérébrale d'un cancer de l'utérus.

Les 13 compressions médullaires se répartissaient en 2 tumeurs primitives, 2 métastases (cancer du sein et cancer du poumon) et 2 kystes parasitaires.

Une atteinte des derniers nerfs crâniens a amené à découvrir dans 4 cas un cancer du cavum.

Pathologie dégénérative

Elle concernait 9 maladies de Parkinson, 2 scléroses latérales amyotrophiques et 1 cas indéterminé. En outre, il n'a jamais été porté de diagnostic d'affection hérédodégénérative.

Causes indéterminées

Dans près d'un tiers des cas, il n'a pas été possible de poser un diagnostic étiologique, faute de contexte anamnestique particulier ou de contexte clinique évocateur et en raison des limites des explorations complémentaires. Ce nombre important de cas "indéterminés" est un obstacle supplémentaire à l'établissement d'indices épidémiologiques précis, puisqu'il repose sur le rapport entre le nombre de cas diagnostiqués et la population à risques.

Conclusion

L'étude systématique de ces 1 000 premiers dossiers hospitalisés dans le service de neurologie de Libreville entre 1980 et 1985 et leur répartition permettent d'avoir un aperçu des principaux problèmes neurologiques rencontrés au Gabon. Néanmoins, il faut insister sur les limites d'une telle étude, en raison de la dispersion de la population qui explique qu'un grand nombre de sujets présentant une affection neurologique n'a pas accès aux services spécialisés. En outre, la diversité des structures médicales et la spécificité de certaines d'entre elles biaisent considérablement le recrutement, ce qui empêche actuellement une analyse épidémiologique précise et donc d'établir des taux de prévalence ou d'incidence qui pourraient être comparés à des études réalisées dans d'autres régions.

6

Etudes neuroépidémiologiques en Équateur

H. IZURIETA, M. CRUZ

Centre d'Investigation et d'Entraînement en Sciences Neurologiques, Quito, Equateur.

A la suite d'une initiative de l'OMS nous avons réalisé, entre 1983 et 1985, des études sur la prévalence des maladies neurologiques (épilepsie, céphalées, neuropathies périphériques, maladies cérébro-vasculaires, syndrome extra-pyramidal), dans les régions subtropicales, andine et insulaire de l'Equateur [1,2]. Ces travaux ont été suivis, dès 1985, par des études plus spécifiques portant sur le contrôle communautaire de l'épilepsie et le contrôle de la taenias/cysticercose.

Enquêtes de prévalence des maladies neurologiques

Méthodes

Nous avons utilisé le protocole d'enquêtes par ménages établi par l'OMS pour la détection par le personnel paramédical des suspects de maladies neurologiques [6]. Avant de faire les enquêtes, nous avons traduit le protocole en espagnol et contrôlé sa sensibilité (90 %) et sa spécificité (80 %).

Choix des échantillons

Nous avons choisi quatre localités représentatives de différentes régions géographiques du pays. Dans chacune des communautés choisies, l'équipe d'enquêteurs devait visiter tous les ménages et examiner les personnes qui s'y trouvaient. L'enquête ne représente donc pas l'ensemble du pays mais les localités elles-mêmes.

Description des régions étudiées

Galapagos

Groupe d'îles d'origine volcanique localisées à 1 000 km du continent. La végétation et la faune de ces îles sont uniques au monde. Les taux de mortalité générale (2,8 pour mille) et infantile (33,1 pour mille) sont plus faibles que sur le continent. 79 % de la population a chez elle de l'eau potable et le nombre de médecins est de 1 pour 600 habitants.

Quiroga

C'est une communauté des Andes située à 3 000 mètres d'altitude. Les habitants y sont surtout des Indiens et des métis, artisans ou agriculteurs. Au moment de l'enquête, il y avait une haute prévalence de goitre endémique et de malnutrition. Il n'y a pas d'eau potable.

Région sub-tropicale (Rivière Mira et Echeandia)

Deux localités ont été étudiées, situées dans des provinces différentes mais partageant des caractéristiques semblables : altitude entre 500 et 1 000 mètres, population composée de mulâtres et métis, agriculteurs et éleveurs de bétail. Les principales maladies y sont le paludisme, les infections respiratoires et les maladies diarrhéiques.

Dans chacune des communautés concernées, le travail de terrain fut divisé en cinq phases :

- 1 - Relevé d'informations démographiques.
- 2 - Entraînement du personnel paramédical. Tous les enquêteurs avaient un niveau Bac+2 et les coordinateurs de chaque équipe étaient des médecins généralistes avec au moins un an d'expérience en neurologie.
- 3 - Détection de suspects de maladies neurologiques faite par les enquêteurs en utilisant la méthode d'enquêtes par ménages.
- 4 - Diagnostic : les suspects détectés par le protocole ont été examinés par les médecins généralistes, dirigés par une équipe de neurologues. La classification internationale des maladies (ICD-9) fut utilisée pour classer les malades.
- 5 - Analyse des données : après la collecte des données, l'équipe procéda au dépouillement et à l'analyse des données, avec des moyens informatiques.

Résultats

Les affections étudiées ont été : les maladies cérébro-vasculaires, les affections extrapyramidales, les céphalées, les neuropathies périphériques et l'épilepsie (Figure 1). La prévalence de l'arriération mentale dans les localités d'Echeandia et de Quiroga, et le crétinisme endémique dans la localité de Quiroga ont attiré l'attention.

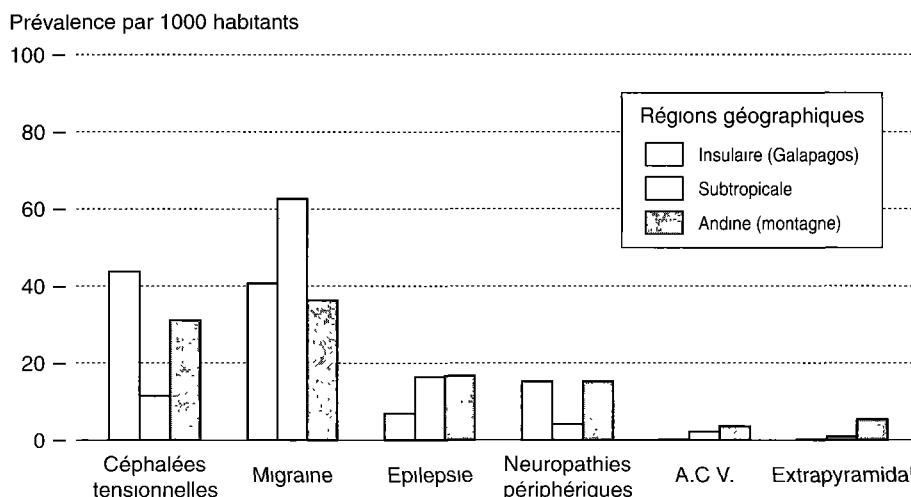


Figure 1. Prévalence des affections neurologiques en Équateur.

Céphalées

La classification des migraines est basée sur les critères de Waters. Dans les cas où le diagnostic différentiel céphalée tensionnelle-migraine n'était pas clair, la classification s'est basée sur les critères de Graham [3]. Dans l'ensemble, la prévalence (toutes céphalées confondues) s'est révélée la même dans toutes les régions étudiées ; elle est comparable à celle des pays industrialisés (70-90 pour mille) [1].

Cette étude a montré des différences importantes dans la distribution des types de céphalée entre les régions géographiques de l'Equateur. Notamment, la prévalence de la céphalée tensionnelle (43,9 pour mille) est significativement plus élevée ($p < 0.05$) dans la région insulaire des Galapagos que dans le continent. Dans les îles Galapagos, en utilisant l'échelle de Hamilton [4] pour la dépression, 32 % des 72 patients avaient des céphalées tensionnelles.

Neuropathies périphériques

Nous les avons définies suivant les critères de l'OMS, comme maladies des nerfs moteurs, sensoriels ou autonomes et de leurs structures de soutien.

Les suspects ont été examinés par une équipe de médecins internistes ayant une expérience en neurologie. Ont été retenus ceux qui présentaient un des critères suivants :

- faiblesse musculaire ou atrophie ;
- réflexes tendineux diminués ou absents ;
- déficit sensoriel spécifique ;
- dysfonction autonome (diarrhée nocturne, dysfonction vésicale, transpiration anormale, etc.).

Les causes les plus importantes de neuropathie périphérique dans le Tiers Monde sont la malnutrition, l'alcoolisme, le diabète, et, dans certaines régions, la lèpre. Dans la vallée de Quiroga, l'une des régions les plus défavorisées du pays, où les conditions sont donc propices, la prévalence des neuropathies périphériques a été de 15,3 pour mille. La prévalence trouvée dans les îles Galapagos, qui ont une faible mortalité infantile et générale et une large couverture sanitaire, est plus élevée (15,4 pour mille).

Maladies cérébro-vasculaires et affections extrapyramidales

La prévalence de ces affections s'est avérée faible pour l'ensemble des régions étudiées, à l'exception de Quiroga (3,6 pour mille pour les maladies cérébro-vasculaires et 4,5 pour mille pour les affections extrapyramidales). Les syndromes extrapyramidaux sont, à Quiroga, de trois à quatre fois plus fréquents que dans les pays industrialisés. Cela peut être dû à une carence en iode qui est typique dans cette région des Andes.

Epilepsie

Seuls les épileptiques "actifs", sans traitement anticonvulsivant, ayant présenté le dernier épisode au cours de l'année précédente ont été retenus, ainsi que les sujets sous traitement ayant présenté le dernier épisode dans les cinq années précédentes.

Le diagnostic de l'épilepsie a été clinique.

Les prévalences, à l'exception de celles de la région insulaire des Galapagos qui est de 7,12 pour mille, sont significativement plus élevées que celles des pays industrialisés (16,6 pour mille dans la région sub-tropicale et 17,1 dans la région de Quiroga) au lieu de 4 à 5 pour mille [5].

La prévalence, qui augmente avec l'âge dans toutes les régions étudiées, sauf pour les Galapagos où les conditions de vie sont meilleures, indique l'importance des causes acquises de l'épilepsie. Ce sont la malnutrition, les accouchements, les infections et convulsions fébriles, les traumatismes crâniens et les parasitoses cérébrales. Les crises convulsives généralisées (primaires ou secondaires) sont les plus fréquentes (74 %).

Nos enquêtes ayant confirmé l'importance de l'épilepsie comme problème de santé publique dans ce pays, nous avons procédé ensuite à la mise en exécution de deux autres recherches avec un financement OMS.

Contrôle communautaire de l'épilepsie

Réalisé en 1986 et en 1987 dans les localités de Pimampiro et de Espejo (Province d'Imbabura), et financé par l'OMS, il a eu pour but de dépister et de traiter les épileptiques (phénobarbital).

Dans deux localités – Pimampiro (1443 habitants) et Espejo (864 habitants) –, 28 cas d'épilepsie ont été détectés ; le taux d'abandon du traitement est malheureusement près de 5%.

Contrôle du *Taenia* et de la cysticercose

Un essai thérapeutique, réalisé de 1985 à 1987 dans les provinces de Loja et de El Oro, a démontré l'efficacité du traitement de l'ensemble de la population des localités hyperendémiques (1 % ou plus d'infestation par *Taenia solium*), avec une faible dose de Praziquantel (plus de mille personnes ont reçu le médicament).

L'efficacité de la méthode fut confirmée par la diminution de la prévalence de la cysticercose porcine.

Références

1. Cruz M., Izurieta H. *et al.* (1986). *Estudios neuroepidemiologicos en el Ecuador*. CIEN, Quito, Ecuador.
2. Cruz M.E., Schoenberg B.S., Bolis L. *et al.* (1984). Prevalencia de desordenes neurologicos en Quiroga (prov. de Imbabura). *Rev Ecuat Med* ; 20 : 77-91.
3. Graham J.R. (1979). Migraine headache : diagnosis and managment. *Headache* ; 19 : 133-141.
4. Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 23 : 56.
5. Kurtzke J.F., Kurland L.T. (1973). The epidemiology of neurologic disease. *Clinical Neurology*. Hagerstown, Baker, Harper and Row : 3, ch 48.
6. Osuntokun B.O., Schoenberg B.S. (1982). Research protocol measuring the prevalence of neurologic disorders in developping countries. Results of a pilot study in Nigeria. *Neuroepidemiology* ; 1 : 143-153.

7

Comparaison des enquêtes épidémiologiques et géographiques sur l'âge des démences et l'étiologie de la maladie d'Alzheimer à travers les cultures et pays différents

B.O. OSUNTOKUN*, H.C. HENDRIE**, K.S. HALL**, A.O. OGUNNIYI*,
U.G. LEKWAUWA*, H.M. BRITAIN**, J.A. NORTON**, A.B. OYEDIRAN*,
N. PILLAY***, D.D. RODGERS***

* *University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.*

** *Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA.*

*** *Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Canada.*

Les démences du sujet âgé deviennent un problème majeur de santé publique surtout dans les pays développés, où plus de 10 % de la population est âgée de 65 ans ou plus. Les démences liées à l'âge sont de même en train de devenir un important problème de santé dans les pays en voie de développement. Il y a 400 millions de sujets âgés (65 ans et plus) dans le monde, 52 % vivent dans des pays en voie de développement ; selon les estimations, la population des sujets âgés augmente dans le monde de plus d'un million par mois dont 80 % dans les pays en voie de développement [30]. Dans les pays développés, la démence affecte 5 à 11 % de la population des sujets âgés de plus de 65 ans, la prévalence s'élevant jusqu'à 20 % chez ceux qui sont âgés de plus de 80 ans [4,13,22].

Dans les pays développés, en dehors du Japon et probablement de la CEI, [6, 13] où les démences vasculaires sont prédominantes, 50 à 60 % des démences du sujet âgé sont liées à la maladie d'Alzheimer [7,25]. Le coût des soins de ces sujets âgés est très élevé, spécialement dans les sociétés où le placement en institution est de règle plutôt que

d'exception. Par exemple, aux Etats-Unis, le coût des soins pour les patients déments a été estimé en 1985 à plus de 25 millions de dollars, soit plus de 5 % du coût national des soins de santé [14]. Dans plusieurs pays en voie de développement où les structures sociales et sanitaires des sujets âgés sont insuffisantes, les sujets âgés sont pris en charge par la famille. Ce système est malheureusement en train de disparaître avec la modernisation. Bien que dans plusieurs de ces pays le contrôle des maladies transmissibles déficientes constitue la principale priorité, il apparaît une diminution de la mortalité infantile, une réduction du taux de natalité, une augmentation de l'espérance de vie, un changement du mode de vie, si bien que les maladies non transmissibles, qui autrefois étaient apparemment inconnues, deviennent de sérieux problèmes de santé publique.

Ces maladies non transmissibles incluent l'hypertension artérielle, les cancers (spécialement les cancers coliques, les cancers du sein, les cancers du poumon), le diabète et les infarctus du myocarde. De nombreuses données épidémiologiques ont été fournies ces deux dernières décennies pour expliquer l'émergence de quelques-unes de ces affections non transmissibles [27]. En revanche, en dehors de la Chine [16,31], il existe peu ou pas d'informations sur les démences du sujet âgé dans les pays en voie de développement.

Rareté relative de la maladie d'Alzheimer dans les pays en voie de développement

Récemment encore, le taux de prévalence des démences liées à l'âge incluant la maladie d'Alzheimer était plus bas chez les Chinois que chez les Blancs. Dans quatre études publiées entre 1981 et 1989, dans une communauté urbaine de Chine (Beijing) incluant 22 789 sujets chinois âgés, le taux de prévalence de la maladie d'Alzheimer variait de 0,07 % à 0,38 % à Shanghai et de 0,32 % à 0,83 % pour les démences vasculaires [16]. En 1990, Zhang *et al.* [31] ont rapporté un taux de prévalence des démences de 4,6 % sur un échantillon de 5 055 sujets chinois âgés ; parmi ces démences, la maladie d'Alzheimer représente 65 % des cas ; l'âge, le sexe féminin et le bas niveau d'éducation étaient des facteurs de risque de la démence. Il n'y a encore aucune explication pour la différence de taux de prévalence portée dans ces études. Cependant, les méthodologies utilisées n'étaient pas identiques et ces études avaient été conduites dans différentes zones géographiques du pays. Dans l'étude de Li *et al.* [16], le mini-test mental montrait des chiffres significativement bas chez les femmes comparés à celui des hommes, et des scores qui diminuaient significativement avec l'âge, une activité physique ou une mobilité réduite, le veuvage et le bas niveau d'éducation.

Aucun cas authentique de maladie d'Alzheimer n'a été rapporté chez les Noirs africains. En 1987 au Nigéria, une étude de type porte à porte a été réalisée dans une communauté pour évaluer l'importance des affections neurologiques. Sur les 19 000 sujets que comportait cette étude, 4 % étaient âgés de plus de 65 ans ; aucun cas de démence n'a été observé [21]. Parmi les 2 182 nouveaux sujets admis en 1984 dans le plus grand hôpital neuropsychiatrique de Aro (Abéocuta), 6 % avaient plus de 65 ans, et de même, aucun cas de démence n'a été observé [5]. Egalement, depuis 1957, dans le plus ancien centre hospitalo-universitaire d'Ibadan, où 14 millions de patients ont été examinés, 4 % étant âgés de 65 ans et plus, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer n'a jamais été posé. Récemment, entre 1984 et 1989, nous avons examiné 37 patients à l'hôpital

universitaire d'Ibadan; aucun cas de maladie d'Alzheimer n'a été observé, mais en revanche 18 cas de démences vasculaires. L'étude de 198 cerveaux autopsiés de sujets nigériens âgés d'environ 40 ans (incluant 45 sujets âgés de plus de 65 ans) n'a montré chez aucun sujet des anomalies telles que des plaques séniles et des anomalies pathogénomiques des démences de la maladie d'Alzheimer [20].

Dans une récente enquête porte à porte réalisée dans la population nigérienne en deux étapes [19], nous avons complété l'enquête en utilisant un mini-test mental adapté à la culture locale, complété ensuite par des examens réalisés par les neurologues, des cas positifs et d'un échantillon randomisé de 10 % des sujets négatifs. Ainsi, sur un échantillon de 902 sujets de plus de 40 ans parmi lesquels 326 étaient âgés de 65 ans, il y avait une corrélation significative de l'altération des fonctions cognitives en fonction de l'âge (pour les femmes : $n = 569$, $r = 0,32$, $p < 0,0001$; pour les hommes: $n = 361$, $r = 0,26$, $p < 0,0001$), du sexe féminin ($p < 0,001$) et du bas niveau d'éducation (moins de 6 années de scolarisation, $p < 0,01$).

La courbe de distribution des fonctions cognitives étaient unimodale quoique fortement déviée pour la population entière et pour les deux sexes séparément. Les troubles des fonctions cognitives liés à l'âge (principalement les troubles de mémoire) avaient été observés chez 41 sujets (4,4 %). Chez 7 de ces 41 sujets (0,6 %) les troubles des fonctions cognitives étaient dus à la présence d'un syndrome dépressif. En revanche, le diagnostic de démence, tel qu'il est défini par le DSMIII-R, n'a pu être porté chez aucun des 34 sujets restants ; au plus, certains d'entre eux auraient probablement pu être considérés comme des patients déments selon l'échelle de Berg [9].

Certains auteurs nigériens ont rapporté l'existence de démence sénile comme une entité psychiatrique, mais les critères de diagnostic n'avaient pas été mentionnés [10,15]. Parmi les Éthiopiens, la démence sénile est rare [12]. La prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les Afro-Américains aux Etats-Unis qui sont en majorité des descendants d'esclaves noirs de l'Ouest africain est comparable ou un peu plus élevée que celle observée chez les Américains blancs [3,8,17,24], bien qu'une publication montre que la prévalence chez les Afro-Américains est plus basse que celle observée chez les Blancs à Baltimore [18]. En Israël, la prévalence de la maladie d'Alzheimer est significativement plus élevée chez les juifs blancs que chez les juifs asiatiques ou africains [26]. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'autres études sur la démence liée à l'âge concernant les pays du Tiers Monde en dehors des études chinoises. Le taux de prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés dans le nord de Manitoba est très bas.

Bien que l'étiologie de la maladie d'Alzheimer (actuellement acceptée comme étant un désordre hétérogène) soit liée à l'âge, aux facteurs génétiques neurotoxiques, viraux et immunologiques, il semble cependant que des facteurs environnementaux agissent comme des facteurs déclenchants. Bien que ces affirmations doivent être prises avec beaucoup de prudence, elles confirment quand même l'hypothèse selon laquelle la maladie d'Alzheimer est liée aux facteurs environnementaux auxquels l'*homo sapiens* n'est pas adapté ; ces facteurs ne seraient pas présents dans les pays non industrialisés [7]. Pour tester cette hypothèse, une étude inter-culturelle nationale utilisant une méthodologie épidémiologique comparable est nécessaire.

Nécessité de réaliser une étude épidémiologique comparative géographique et inter-culturelle à la recherche de facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

Plusieurs investigations sur les facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer ont montré le rôle de l'âge, des prédispositions génétiques incluant le syndrome de Down, les antécédents familiaux, le niveau de l'éducation et la classe sociale, l'âge des parents, le sexe féminin, la fertilité, les traumatismes crâniens ; les antécédents incluant les désordres thyroïdiens et immunologiques, les infections virales, la tuberculose, la pyélonéphrite, la maladie de Parkinson, les accidents vasculaires cérébraux, la surdité, la perte de vision, (cataracte et glaucome), l'exposition à la fumée de tabac, la malnutrition, les analgésiques (phénacétine), l'aluminium, les solvants organiques, les carences en calcium et les vibrations [6]. Parmi tous ces facteurs, seuls l'âge, la prédisposition génétique (bien que dans 50 % des cas de maladie d'Alzheimer aucune histoire familiale n'a été trouvée), le syndrome de Down apparaissent comme étant un des facteurs de risque significatif de la maladie d'Alzheimer.

La relation entre la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer est très complexe [1]. L'existence d'une maladie de Parkinson chez les sujets déments varie de 15 %    20 % et plus.

Les variations géographiques de la distribution de la maladie d'Alzheimer ont été décrites. Ces variations ont porté sur des études non randomisées à l'intérieur d'une ville comme Edinburgh [28], entre zones urbaines et rurales [13], entre deux villes comme Londres et New York [2],    l'intérieur de la Finlande, entre plusieurs pays tels que le Japon, la CEI et plusieurs pays de l'Est [6], et aussi entre des pays développés et en voie de développement. Ces variations pourraient être dues à des différences qui pourraient être évitées si elles étaient conduites selon une même méthodologie. Des études comparatives inter-culturelles nationales géographiques et épidémiologiques seront nécessaires pour identifier les vrais facteurs de risque des démences liées à l'âge et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer.

L'importance d'une étude épidémiologique comparative dans le but d'élucider les facteurs étiologiques des maladies est apparue dans l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, la schizophrénie, le diabète du sujet âgés, les infections par les virus lents (spécialement Kuru) et dans la sclérose en plaques, pour ne citer que ces affections.

Conclusion

Il semble que des études comparatives épidémiologiques pourraient nous fournir les facteurs étiologiques de la maladie d'Alzheimer, si les difficultés méthodologiques pouvaient être résolues. Le seul moyen d'assurer la faisabilité des études épidémiologiques comparatives inter-culturelles nationales de la démence liée à l'âge est de pouvoir disposer des instruments de dépistage qui évitent tout biais culturel. Nous les avons édifiés dans une étude préliminaire ; les scores chez les sujets âgés normaux du Nigéria sont comparables et même un peu plus élevés que ceux observés chez les Afro-Américains d'Indianapolis et de Manitoba.

Le programme de l'OMS pour la recherche sur les sujets âgés a été établi en mai 1987 par l'Assemblée mondiale de la santé comme une partie intégrale du programme sur le vieillissement. Un des principaux axes de recherche en collaboration avec l'Institut national de la vieillesse de l'Institut national de la santé est la démence liée à l'âge. Actuellement, des recherches épidémiologiques comparatives internationales sont faites dans plusieurs centres comme Montréal (Canada), Concepcion (Chili), Malte, Ibadan (Nigéria), Madrid (Espagne), Indianapolis (Etats-Unis). L'Organisation Mondiale de la Santé est réputée pour ses excellentes études épidémiologiques inter-culturelles comparatives et a montré qu'en psychiatrie [11] et plus récemment en neurologie [23, 29] les problèmes méthodologiques peuvent être surmontés. Pour les démences liées à l'âge, une étude qui pourrait minimiser la différence ethnique serait valable en délimitant le rôle étiologique dû aux facteurs de l'environnement, la culture, les services de santé, etc. Une telle étude est actuellement planifiée afin de comparer l'épidémiologie des démences liées à l'âge en Afrique, au Nigéria et chez les Afro-Américains à Indianapolis (Etats-Unis), et peut-être dans des groupes ethniques minoritaires au Royaume-Uni. Une étude similaire portant sur les populations indiennes de l'Amérique du Nord incluant les sujets qui ont passé la plupart de leur vie à l'intérieur ou en dehors des réserves serait d'une très grande importance.

Références

1. Anonymous. (1989). Diffuse Lewy body disease. *Lancet* ; 2 : 310 - 311.
2. Copeland J.R.M., Gurland B.J., Dewey M.E., Kelleher M., Smith A.M.R., Davidson I.A. (1987). Is there more dementia depression and neurosis in New York ? A comparative community study in New York and London using the computer diagnosis, Agecat. *Br J Psychiatry* ; 151 : 466 - 473.
3. Departement Neuropsychiatry and Echavioral Science. School of Medicine, University of South Carolina (1990). Dementia in multi-ethnic society. *J South Carolina Medical Association* ; 86 : 453 - 456.
4. Evans D.A., Funkenstein H.H., Albert M.S., Scherr P.A. Cook N.R. Chown R., Herbert L.E., Hennekens C. H., Taylor J.D. (1989). Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons higher than previously reported. *JAMA* ; 262 : 2551 - 2556.
5. Gureje O., Osuntokun B.O., Makanjuola J.O.A. (1989). Neuropsychiatric disorders in Nigerians : 1914 consecutive new patients seen in one year (1984). *Afr J Med Sci* ; 18 : 203 - 209.
6. Henderson A. S. (1988). The risk factors for Alzheimer's disease : a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* ; 78 : 257 - 275.
7. Henderson A.S. (1986). The epidemiology of Alzheimer's disease. *Br Med Bull* ; 42 : 3 - 10.
8. Heyman A., Fillenbaum G., Clark C., Prosnitz B., Williams K. (1988). Differences in prevalence and types of dementia in an elderly biracial population in North Carolina : a preliminary report. *Ann Neurol* ; 24 : 160.
9. Hughes C.P., Berg L., Danziger W.L., Cobarr L.A., Martin R.L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* ; 140 : 566 - 572.
10. Ihezve U. K., Okpara E. (1989). Psychiatric disorders of old age in Enugu, Nigeria : socio-demographic and clinical characteristics. *Acta Psychiatr Scand* ; 79 : 232 - 237.
11. Jablensky A., Sartorius N. (1988). Is schizophrenia universal ? *Acta Psychiatr Scand Suppl* ; 344 : 65 - 70.
12. Jacobson L. (1985). Mental disorders in patients admitted to a general hospital in Western Ethiopia, 1960 - 1970. *Acta Psychiatr Scand* ; 71 : 410 - 416.

13. Jorm A.F., Korten A.E., Henderson A.S. (1987). The prevalence of dementia : a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* ; 76 : 456 - 479.
14. Katzman R. (1986). Alzheimer's disease. *N Engl J Med* ; 314 : 964 - 973.
15. Lambo T.A. (1966). Psychiatric disorders in the aged : epidemiology and preventive measures. *W Afr J Med* ; 6 : 121 - 124.
16. Li G., Shen Y.C., Chen C.H., Zhall Y.W., Li S.R., Lu M. (1989). An epidemiological survey of age-related dementia in an urban area of Beijing. *Acta Psychiatr Scand* ; 79 : 557 - 563.
17. Miller F.D., Hicks S.P., D'Amato C.J., Landis J.R. (1984). A descriptive study of neuritic plaques and neurofibrillary tangles in an autopsy population. *Am J Epidemiology* ; 120 : 331 - 341.
18. de la Monte S., Hutchins G.M., Moore W. (1989). Racial differences in the etiology of dementia and frequency of Alzheimer's lesions in the brain. *J Natl Med Assoc* ; 01 : 644 - 652.
19. Ogunniyi A.O., Osuntokun Bo, Lekwauwa U.G. (1991). Rarity of severe dementia by DSM - IIIR in an urban community in Nigerian. *East African Medical Journal* (sous presse).
20. Osuntoku B.O., Ogunniyi A.O., Lekwauwa O.G., Junaid T.A., Adeuja A.O.G., Bademosi O. (1990). Epidemiology of dementia in Nigerian Africans. In : *Advances in neurology, proceedings the XIVth world congress of neurology held in New Delhi, India, October 22 - 27* (1989). Chogra J.S., Jagannatha K., Sawhney I.M.S., eds. Amsterdam : Excerpta Medica : 331-342.
21. Osuntokun B.O., Adeuja A.O.G., Schoenberg B.S., Bademosi O., Nottidge V.A., Olumide A.O., Ige O., Yaria F., Bolis, C.L. (1987). Neurological disorders in Nigerian Africans : a community-based study. *Acta Neurol Scand* ; 75 : 13 - 21.
22. Rocca W.A., Amaducci L.A., Schoenberg B.S. (1986). Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Ann Neurol* ; 19 : 415 - 424.
23. Schoenberg B.S (1987). Recent studies of the epidemiology of epilepsy in developing countries : a coordinated program for prevention and control. *Epilepsia* ; 28 : 721 - 722.
24. Shibayama H., Kasahara Y., Kobayashi H. (1986). Prevalence of dementia in a Japanese elderly population. *Acta Psychiatr Scand* ; 74 : 144 - 151.
25. Shoenberg B.S., Anderson D.W., Haerer A.F. (1985). Severe dementia prevalence and clinical features in a biracial US population. *Arch Neurol* ; 42 : 740 - 743.
26. Treves T., Korczyn A.D., Zilber N., Kahana E., Leibowitz Y., Alter M., Schoenberg B.S. (1986). Presenile dementia. *Israel Arch Neurol* ; 43 : 26 - 29.
27. Trowell H.C., Burkitt, D.P., eds. (1981). *Western Diseases*. London : Arnold.
28. Whalley L.J., Holloway S. (1985). Non-randomized geographical distribution of Alzheimer's presenile dementia in Edinburgh, 1953 - 76. *Lancet* ; 1 : 578.
29. World Health Organization. (1981). Research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries. Neurosciences Programme, Geneva : World Health Organization.
30. World Health Organization (1984). The uses of epidemiology in the study of the elderly. Report of a WHO scientific group on the epidemiology of aging. *Who Techn Rep Ser* ; 706 : 9.
31. Zhang M., Katzman R., Salmon D., Jin H., Cai C.T., Wang Z., Qu G., Grant I., Yu E., Levy P., Klauber M., Liu W. T. (1990). The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China : impact of age, gender and education. *Ann Neurol* ; 27 : 428 - 437.

8

Epidémiologie de l'épilepsie en Equateur

P. BARBERIS, M.E. CRUZ

Académie équatorienne de neurosciences, Quito, Equateur.

L'Equateur est situé en Amérique du Sud, au sud de la Colombie, au nord du Pérou, à l'est de l'Océan Pacifique. Ce petit pays a une grande diversité géographique regroupant zones montagneuses, forestières, littorales. Sa population de douze millions d'habitants est également très variée. Elle comprend des Indiens, des métis, des blancs et des noirs.

Depuis 1983, des études neuroépidémiologiques ont été conduites en utilisant le protocole de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la recherche dans les pays en voie de développement. Ces études ont démontré que l'épilepsie est l'affection la plus fréquente du système nerveux [3]. D'autres études réalisées en Amérique du Sud au Vénézuéla, en Colombie, à Panama, au Pérou, en Bolivie et au Chili ont abouti à la même conclusion [2].

La méthodologie employée a été déjà publiée [2,3,7]. L'étude a été réalisée dans trois régions géographiques de l'Equateur : les Andes, la zone sous-tropicale et les îles Galapagos. Six communautés rurales ont été suivies. Au total, onze mille cent quarante-huit individus ont subi un interrogatoire neurologique.

Il n'a été retenu que les cas "actifs" d'épilepsie, c'est-à-dire les individus sans traitement anticonvulsivant qui ont eu leur dernière crise au cours de l'année qui précède le jour de l'enquête. Les crises fébriles et les convulsions liées à des anomalies métaboliques ou dues au sevrage en drogues ou en alcool ont été exclues.

Le diagnostic a été porté uniquement sur des critères cliniques.

La prévalence retrouvée dans notre étude situe l'épilepsie entre 7 et 17 pour mille. Le premier chiffre appartient à la population des îles Galapagos et le deuxième à la région andine (Quiroga), où les habitants sont carencés en iode et où la malnutrition est plus fréquente [1] (Tableau I).

Tableau I. Taux de prévalence de l'épilepsie pour mille et selon l'âge en Equateur.

Age (ans)	Hommes	Femmes	Total
0 - 9	0 - 13	7 - 28	5 - 13
10 - 19	10 - 30	0 - 20	6 - 24
20 - 29	0 - 18	11 - 30	10 - 21
30 - 39	0 - 60	0 - 18	0 - 38
40 - 49	0 - 22	0 - 78	0 - 52
50 - 59	0 - 37	0 - 29	0 - 32
60 +	0 - 0	0 - 28	0 - 14
Total	5 - 16	8 - 21	7 - 17

Les résultats montrent que la prévalence est de 2,5 à 3,5 fois supérieure à celle des pays industrialisés. Quatre des six communautés étudiées ont montré une proportion plus élevée chez les femmes. Le taux de prévalence en Equateur augmente avec l'âge, indiquant l'importance d'une étiologie acquise.

L'incidence a été de 109 pour 100 000 habitants par an [1]. Pour préciser les facteurs de risque de l'épilepsie, une étude a été réalisée sur la population de Gonzanama, au sud du pays. Soixante-treize patients épileptiques ont été inclus dans l'étude, trente-neuf hommes et trente-quatre femmes ; 40 % présentaient une épilepsie généralisée, 58 % des crises partielles complexes et 2 % des crises indéterminées. Cent quarante-six sujets témoins furent choisis dans la même communauté (deux sujets sains pour chaque cas). Des analyses par paires et par triplets ont été réalisées (Tableaux II, III) [6].

Tableau II. Facteurs de risque significatifs par type de crises épileptiques (Gonzanama, 1991).

Facteur risque	Crises généralisées	Crises partielles	Crises < 20 a.	Crises > 20 a.
Histoire familiale	+	+	+	-
Conv. fébriles	+	-	+	-
Anoxie périnatale	-	-	+	-
Prématurité	-	+	+	+
Troubles sommeil	-	+	+	-

Pour l'ensemble des cas, une histoire familiale d'épilepsie, une prématurité, une anoxie périnatale, des convulsions fébriles, et des troubles du sommeil dans les trois premiers mois de la vie ont été significativement associés à l'épilepsie ($p < 0,05$).

Pour les crises généralisées, les facteurs de risques significatifs sont l'histoire familiale et les convulsions fébriles. Les crises partielles sont significativement associées à l'histoire familiale, la prématurité, l'anoxie périnatale et les troubles du sommeil.

Lorsque l'épilepsie débute avant l'âge de 20 ans, les facteurs de risque sont : l'histoire familiale, la prématurité, l'anoxie périnatale, les troubles du sommeil et les convulsions fébriles. Lorsqu'elle débute après 20 ans, le seul facteur statistiquement significatif est la prématurité.

Tableau III. Résultats de l'analyse de triplets (Gonzanama, 1991)

Facteur risque	n1	n2	n3	n4	n5	n6	odds ratio
Histoire familiale	20	21	16	10	2	2	4.0 *
Mère jeune	2	46	1	5	0	0	1.0
Mère âgée	4	35	1	12	1	1	0.6
Première grossesse	10	27	2	15	0	3	1.0
> 4 grossesses	10	15	8	19	2	3	1.1
Mortalité familiale	5	10	19	13	10	8	1.0
Grossesse hémorragique	4	35	0	2	0	0	4.0
Grossesse <40 semaines	12	31	1	1	0	0	25.0*
< 2 500 g à la naissance	8	21	4	9	0	1	1.8
Anoxie périnatale	10	22	4	3	0	1	4.8 *
Troubles du sommeil	11	19	2	5	1	0	4.8*
Convulsions fébriles	10	52	1	3	0	0	7.0*
Traumatismes cranio-encéphaliques	9	42	6	15	0	1	1.4

n1, + -- FR présent pour le cas et absent pour les 2 témoins

n2, --- FR absent pour le cas et pour les 2 témoins

n3, + - +, + + - FR présent pour le cas et pour 1 témoin

n4, - + -, - - + FR absent pour le cas et présent pour 1 témoin

n5, + + + FR présent pour le cas et pour 2 témoins

n6, - + + FR absent pour le cas et présent pour 2 témoins

* $p < 0,05$

odds ratio : risque relatif, $(2n1 + n3)/(2n6 + n4)$

Ces résultats soulignent l'importance des événements périnataux dans l'apparition ultérieure de l'épilepsie dans les populations du Tiers Monde. Ces résultats sont contraires à ceux rapportés par des analyses similaires sur des populations de pays industrialisés [5].

Le facteur de risque le plus souvent retrouvé a été celui d'antécédents familiaux d'épilepsie. Dans cette communauté andine, qui a vécu presque isolée de la civilisation pendant des centaines d'années, le facteur génétique doit bien sûr jouer un rôle très important. Cinquante-deux pour cent des patients avaient des antécédents familiaux. Dans ces cas, 73 % des crises épileptiques avaient débuté avant l'âge de vingt ans.

Le présent travail confirme aussi que les convulsions fébriles sont un facteur de risque important pour l'épilepsie, particulièrement pour les crises généralisées [4]. Dans ce groupe, quatre-vingt-dix pour cent avaient débuté avant l'âge de dix ans.

L'hypoxie périnatale a été un facteur de risque significatif des convulsions partielles, contrairement à ce qui est observé dans les pays industrialisés [5].

Cette étude ouvre essentiellement des perspectives de prévention sur les principaux facteurs de risque mis en évidence. En effet, dans les pays du Tiers Monde, il existe un risque important de développer une épilepsie, celle-ci pouvant être directement liée à la malnutrition, à la mauvaise surveillance de la grossesse et de l'accouchement, aux infec-

tions, aux traumatismes crânio-encéphaliques et aux parasitoses cérébrales.

Ces études neuroépidémiologiques ont été réalisées grâce à l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Références

1. Cruz I., Bossano F., Cruz M.E. (1991). Factores de riesgo para la epilepsia en una comunidad andina del Ecuador. In : Cruz M.E. ed. *Control Comunitario de la Epilepsia*. Quito, OPS, 169-85.
2. Cruz M.E., Barberis P., Schoenberg B.S. (1986). Epidemiology of epilepsy. In : Poeck F., Freund H.J., Ganshirt H. eds. *Neurology*. Berlin : Springer-Verlag, 229-239.
3. Cruz M.E., Schoenberg B.S., Ruales R., Barberis P., Proano J., Bossano F., Sevilla F., Bolis C.L. (1985). Pilot study detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology* ; 4 : 108-116.
4. Hauser W.A., Annegers J., Anderson V.E., Kurland L.T. (1985). The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology* ; 35 : 1268-1273.
5. Nelson K.B., Ellenberg J.H. (1984). Perinatal factors and risk for non febrile seizure disorders in children free of cerebral palsy. In : Porter R., ed. *Advances in Epileptology*, XV Epilepsy international symposium. New York : Raven Press.
6. Schlesselman J.J. (1982). *Case-control studies : design, conduct, analysis*. New York : Oxford University Press, 213-216.
7. Schoenberg B.S. (1982). Clinical neuroepidemiology in developing countries. *Neuroepidemiology* ; 1 : 137-142.

9

Etude épidémiologique des épilepsies en Egypte

M. E. EL-GENGAIHY, S. M. WASIF, F. F. HAMID, S. M. EL-SHAZLI,
M. A. ZITOUN, S. EL-LAITHY

Department of Neurology, Zagazig University, Egypte.

On note une très grande variabilité dans les taux de prévalence des épilepsies. Ils varient de 0,52 à 3,65 pour 1 000 dans le nord de la Norvège [16], de 1,5 à 4,1 pour 1 000 en Italie [25,32], de 5 pour 1 000 en zone urbaine à 8 pour 1 000 en zone rurale en Ethiopie [6]. Dans la partie nord d'Israël, la prévalence globale est de 2,32 pour 1 000 habitants [34]. Pour une population totale de 170 000 habitants à Jérusalem, cette prévalence a été estimée à 4,1 pour 1 000 [18]. Il est évident que cette variabilité des taux de prévalence n'est pas liée aux facteurs géographiques ou raciaux, mais plutôt aux facteurs de l'environnement et à la non-uniformité de la méthodologie de travail des différents auteurs. En Afrique, l'épilepsie est fréquemment post-infectieuse [23].

Ce travail se propose d'étudier l'ampleur de l'épilepsie dans une région rurale de l'Egypte et de faire une comparaison avec les études africaines.

Patients et méthodes

Le village de Shalshmoon où notre enquête s'est déroulée est typique de la plupart des villages d'Egypte. Il est situé à l'est du delta du Nil. Les habitants vivent regroupés en famille depuis plusieurs générations. Malgré l'approvisionnement en eau potable des maisons, ils sont souvent en contact avec de l'eau contaminée par le biais de l'irrigation servant aux cultures.

Un sondage en grappe (toutes les dix maisons) a été effectué et a permis de constituer un échantillon de 10 148 individus représentatifs de la population du village.

Le questionnaire comprenait l'âge du début de la maladie, la description des crises, les antécédents médicaux et familiaux ainsi que le traitement antérieur et actuel. Les patients épileptiques étaient examinés par un groupe de neurologues. Un électroencéphalogramme a été fait pour diagnostiquer une lésion focale ou généralisée, et un scanner cérébral effectué dans un certain nombre de cas pour confirmer le diagnostic. Les crises étaient classées selon la classification internationale des épilepsies (1981), qu'elles soient généralisées ou partielles.

Résultats

Trente et un cas d'épilepsie active ont été notés parmi la population étudiée, soit un taux de prévalence de 3,06 pour 1 000. Les données collectées ont fait l'objet d'une analyse statistique appropriée et sont résumées dans les tableaux suivants (Tableaux I à IX).

Tableau I. Nombre et répartition par âge des cas d'épilepsie active dans le district de Shalshmoon, Sharkia, juillet 1986.

Age (ans)	Population	Nombre de cas	‰
0	2 951	15	5,08
10	2 995	9	3,01
20	1 435	3	2,09
30	1 041	2	1,92
40	966	1	1,04
50	760	1	1,32
Total	10 148	31	3,06

Tableau II. Nombre et répartition par sexe des cas d'épilepsie active dans le district de Shalshmoon, Sharkia, juillet 1986.

Sexe	Population	Nombre de cas	‰
Hommes	5 151	15	2,91
Femmes	4 997	16	3,20
Total	10 148	31	3,06

Tableau III. Nombre et répartition des cas d'épilepsie par % selon l'âge du début de la première crise.

Age en années	Nombre de cas	%
<1	6	19,4
10	9	29,0
20	9	29,0
30	3	9,7
40	2	6,5
50	1	3,2
60	1	3,2
Total	31	100,0

Tableau IV. Nombre et répartition des cas d'épilepsie par % selon la durée de l'épilepsie depuis le début jusqu'à 1986.

Durée en années	Nombre de cas	%
1	20	65,5
5	5	16,1
10	3	9,7
15	2	6,5
20	1	3,2
Total	31	100,0

Tableau V. Nombre et distribution des cas d'épilepsie selon la classification internationale des épilepsies.

Type d'épilepsie	Nombre de cas	%
<i>Epilepsie généralisée :</i>		
• Primaire généralisée		
Grand mal	17	56,7
Petit mal	-	-
Myoclonique	1	3,3
<i>Epilepsie partielle :</i>		
• à symptomatologie élémentaire	4	13,3
• à symptomatologie complexe	3	9,9
• secondairement généralisée (1)	5	16,8
Total	30	100,0

(1) il y avait un cas d'épilepsie inclassable

Tableau VI. Nombre et répartition des cas d'épilepsie selon l'âge et le type clinique.

Age (année)	Généralisée		Partielle		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<15	13	72,2	4	33,3	17	56,7
15+	5	27,8	8	66,7	13	43,3
Total	18	100,0	12	100,0	30	100,0

Tableau VII. Nombre et répartition des cas d'épilepsie selon les antécédents familiaux d'épilepsie.

Antécédents familiaux	Nombre de cas	%
présents	5	16,1
absents	26	83,9
Total	31	100,0

Tableau VIII. Nombre et répartition des cas d'épilepsie selon les facteurs étiologiques connus.

Facteurs étiologiques	Nombre de cas	%
Idiopathique	18	58,1
Infections du SNC	6	19,5
Traumatisme obstétrical	2	6,4
Processus expansifs	2	6,4
Traumatisme crânio-cérébral	2	6,4
Accident vasculaire cérébral	1	3,2
Total	31	100,0

Tableau IX. Nombre et répartition des cas d'épilepsie selon la thérapeutique.

Thérapeutique	Nombre de cas	%
Traitement par anticonvulsivant	14	45,2
• contrôlés (4 cas)		
• non contrôlés (10 cas)		
Traitement arrêté	3	9,6
• sur avis médical après contrôle (2 cas)		
• sans avis médical malgré les crises (1 cas)		
Jamais traité	14	45,2
Total	31	100,0

Discussion

Le taux de prévalence de l'épilepsie dans cette étude est de 3,1 pour 1 000. Des taux plus élevés ont été rapportés dans des populations africaines à partir d'enquêtes réalisées dans des communautés définies (différentes de la population hospitalière). Ces taux varient de 4 pour 1 000 au Congo, au Ghana et en Ouganda à 7 et 8 pour 1 000 en Rhodésie et au Sénégal, 13 pour 1 000 au Nigéria et 20 pour 1 000 dans les tribus Wapogore de la Tanzanie [23]. Un taux de prévalence d'épilepsie active de 57 pour 1 000 a été rapporté dans des communautés indiennes isolées à Panama [10]. L'étude a été faite sur la population générale et a utilisé une méthode épidémiologique standardisée.

Les variations de taux de prévalence proviennent de variations géographiques raciales et environnementales autant que des différences méthodologiques.

Le plus fort taux de prévalence (5 pour 1 000) a été retrouvé chez les moins de 10 ans et décroît progressivement en fonction de l'âge (Tableau I), ce qui est en accord avec les autres cas décrits [31,15]. Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté des taux de prévalence élevés dans la deuxième décennie [8, 9, 28]. Dans notre étude ce taux est d'environ 3 pour 1 000.

Nous avons retrouvé une légère prédominance féminine (3,2 contre 2,9 pour 1 000) comme cela est montré dans le Tableau II ; cela est conforme aux études effectuées en Ouganda, en Afrique du Sud [21,13] et en Italie [2]. En revanche, certains auteurs ont trouvé une prédominance masculine [8,30,26]. Cette prédominance féminine retrouvée

qui n'est pas significative peut être due au nombre relativement plus faible de femmes recrutées dans notre étude.

Concernant l'âge de début de la première crise, 19,4 % des sujets avaient eu leur première crise avant l'âge d'un an et 29,0 % avant l'âge de 10 ans (Tableau III). Ce même constat a été fait par Ross et Evans [27]. Cette forte prévalence d'épilepsie retrouvée chez les sujets avant leur premier anniversaire s'expliquerait par la pauvreté des soins anténataux et obstétricaux entraînant fréquemment des traumatismes à la naissance et par les infections du système nerveux central par les parasites et les micro-organismes.

Plus des deux tiers (64,5 %) des cas étudiés ont eu des crises pendant moins d'une année (Tableau IV). Cela s'explique par un mauvais diagnostic des médecins généralistes, l'irrégularité de la prise des médicaments et l'utilisation de doses inadéquates ou le recours à des guérisseurs pour les habitants de la zone rurale. Concernant les types de crises (Tableau V), notre étude a montré une prévalence plus élevée (60 %) des crises généralisées. Ce taux est proche des 62,6 % trouvé par Redda [26] en 1984 en Ethiopie, mais inférieur au taux de 69,3 % retrouvé à Londres [7]. D'autres auteurs ont rapporté des taux encore plus bas, c'est le cas de Gastaut *et al.* [5] en France : 38 %, de Joshi *et al.* [14] en Inde : 20 %, de Danesi [4] au Nigéria : 23,4 %. La prévalence des épilepsies partielles est d'environ 40 % dans notre étude. Ce taux est proche de celui trouvé par Redda [26] en Ethiopie, et par Goodridge et Shorvon [7] à Londres : 30,7 %. De toutes façons, le diagnostic du syndrome épileptique dépend de la durée et du suivi des patients, qui peuvent ainsi passer d'un groupe à un autre.

La majorité des sujets (72,2 %) ayant des épilepsies généralisées avaient moins de 15 ans, le tiers (33,3 %) présentait une épilepsie partielle. De même, 27,8 % des patients âgés de plus de 15 ans avaient une épilepsie généralisée et les cas d'épilepsie partielle représentaient 66,7 % (Tableau VI). Ces données concordent bien avec celles de plusieurs études où le pourcentage des crises partielles augmente avec l'âge. Pour les épilepsies généralisées et les épilepsies partielles, les taux sont les suivants :

- chez les sujets de moins de 15 ans : 21 % et 79 % [14]
33,6 % et 66,4 % [1]
29,6 % et 70,4 % [4]
- chez les plus de 15 ans : 18 % et 82 % [14]
23,9 % et 76,1 % [1]
17,3 % et 82,5 % [4].

Des antécédents familiaux d'épilepsie ont été retrouvés dans 16,1 % des cas étudiés comme le montre le Tableau VII. Cela concorde bien avec les résultats d'Osuntokun [23] où les taux sont de 6 % à 18 % des cas de patients épileptiques africains. Un taux plus élevé – 39,6 % – a été rapporté dans la ville de Niigata au Japon [28]. Malgré la forte fréquence de mariage consanguin dans nos communautés, le faible taux de notre étude pourrait s'expliquer par le fait que les sujets cachent leurs antécédents familiaux pour des raisons sociales.

Dans cette étude (Tableau VIII), les infections du système nerveux central représentaient les principales causes de l'épilepsie (19,5 %), suivies par les traumatismes néonataux, les processus expansifs, les traumatismes crânio-cérébraux et les accidents vasculaires (6,4 %, 6,4 %, 6,4 % et 3,2 % respectivement). Ces données concordent bien avec celles de Danesi [4] qui retrouvait un taux de 10,8 % en ce qui concerne les infections du système nerveux central suivies respectivement par les traumatismes néonataux (3,4 %),

les traumatismes crâniens (2,1 %), les processus expansifs (1,8 %), et les accidents vasculaires (1,3 %). En revanche, dans une étude italienne [9], les traumatismes obstétricaux occupent la première place (20 %), suivis respectivement par les traumatismes crâniens (7 %), les infections du système nerveux central (5 %), les accidents vasculaires (4 %), et enfin les processus expansifs (2 %). Cela pourrait s'expliquer par la prévalence des infections dans la première décennie de la vie et la pauvreté des soins dans les communautés rurales africaines.

Le Tableau IX montre qu'un peu moins de la moitié des patients (45,2 %) n'ont jamais eu de traitement anticonvulsivant, que 9,6 % ont arrêté leur traitement sur avis médical ou par eux-mêmes, et que la majorité des patients sous anticonvulsivants (45,2 %) n'étaient pas contrôlés. Ces résultats sont en accord avec les travaux d'autres auteurs [20,26,33].

Conclusion

Nous avons tracé un profil général de l'épidémiologie de l'épilepsie en Afrique basée sur des facteurs d'environnement communs, sans pouvoir attribuer aux facteurs géographiques et méthodologiques ainsi qu'au degré de civilisation, les différences entre les taux de prévalence.

Références

- 1 Alving J. (1978). Classification of the epilepsies. An investigation of 1508 consecutive adult patients. *Acta Neurol Scand* ; 58 : 205 - 212.
- 2 Benna P., Ferrero P., Bianco C., Asteggiano G., Pinessi L. (1984). Epidemiological aspects of epilepsy in the children of a piedmontese district (Alba - Bra). *Pan Med* ; 26 : 113 - 118.
- 3 - Cornaggia C.M., Canevini M.P., Christe W., Giuccioli D., Facheris, M.A., Sabbadinin M., Canger R. (1990). Epidemiological survey of epilepsy among army draftees in Lombardy, Italy. *Epilepsia* ; 31 : 27 - 32.
- 4 Danesi M.A. (1985). Classification of the epilepsies : an investigation of 945 patients in a developing country. *Epilepsia* ; 26 : 131 - 136.
- 5 Gastaut H., Gastaut J.L., Goncalves Silva G.E., Fernandez Sanchez G.R. (1975). Relative frequency of different types of epilepsy : a study employing the classification of the international league against epilepsy. *Epilepsia* ; 16 : 457 - 461.
- 6 Giel, R. (1970). The problem of epilepsy in Ethiopia. *Trop Geogr Med* ; 22 : 439 - 442.
- 7 Goodridge D.M., Shorvon S.D. (1983). Epileptic seizures in a population of 6000. 1 : Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital service. *Br Med J (Clin Res)* ; 3 (287) : 641 - 644.
- 8 de Graaf A.S. (1974). Epidemiological aspects of epilepsy in northern Norway ? *Epilepsia* ; 15 : 291 - 299.
- 9 Granieri E., Rosati G., Tola R., Pavoni M., Paolingo E., Pinna I. Monetti V.C. (1983). A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964 - 1978. *Epilepsia* ; 24 : 502 - 514.
- 10 Gracia F., Loo de Lao S., Castillo L., Larreategui M., Archbold C., Brenes M.M., Reeves W.C. (1990). Epidemiology of epilepsy in Guaymí Indians from Bocas del Toro province, Republic of Panama. *Epilepsia* ; 3 : 718 - 723.

- 11 Gudmundsson G. (1966). Epilepsy in Iceland. *Acta Neurol Scand*, Suppl. 25 / 43
- 12 Hopkins A., Scambler G. (1977). How doctors deal with epilepsy. *Lancet* ; 1 : 183 - 186.
- 13 Hurst L.A. , Reef H.E., Sachs S.B. (1961). Neuropsychiatric disorders in Bantu. *S Afr Med J* ; 35 : 750 - 754.
- 14 Joshi V., Katiyar B.C., Mohan P.K., Misra S., Shukla G. D. (1977). Profile of epilepsy in a developing country : a study of 1000 patients based on the international classification. *Epilepsia* ; 18 : 549 - 554.
- 15 Jull-Jensen P., Isoen J. (1975). Prevalence and incidence of epilepsy in greater Aarhus. Quoted from Jull-Jensen P. and Foldspang A. (1983) : Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia* ; 24 : 297 - 312.
- 16 Krohn W. (1961). Study of epilepsy in Northern Norway, Suppl. 7, 150 : 215 - 25.
- 17 Kurland L.T. (1960). The incidence and prevalence of convulsive disorders in a small urban community. *Epilepsia* ; 1 : 143 - 161.
- 18 Leibowitz U., Alter M. (1968). A new line a survey of epilepsy in Jerusalem, Israel. *Epilepsia* ; 9 : 87 - 105.
- 19 Lessell S., Torres J.M., L. T. Kurland (1962). Seizure disorders in a Guamanian Village. *Arch Neurol* ; 7 : 37 - 44.
- 20 Lund M., Jorgensen R.S., Kuhl V. (1964). Serum phenytoin in ambulant patients with epilepsy. *Epilepsia* ; 5 : 51 - 58.
- 21 Orley J. (1970). Epilepsy in Uganda (rural). A study of eighty-three cases. *Afr J Med Sci* ; 1 : 155 - 160.
- 22 Osuntokun B.O. (1972). Epilepsy in the developing countries, the Nigerian profile. *Epilepsia* ; 13 : 107 - 111.
- 23 Osuntokun B.O. (1978). Epilepsy in Nigerians. *Trop Geogr Med* ; 31 : 24.
- 24 Osuntokun B.O., Bademosi O., Familusi J.B., Okei F. (1974). Epilepsy in Nigerians. *Dev Med Child Neurol* ; 16 : 659.
- 25 Pazzaglia P., Forti A., Sauegna T., Morganti G. (1975). Inchiesta epidemiologic sull'epilessia nella Repubblica di San Marino. *Boll Lega Ital. L'Epilessia* ; 11 / 12 : 41 - 6.
- 26 Redda Tekle - Haimanot (1984). The pattern of epilepsy in Ethiopia : analysis of 468 cases. *Ethiop Med J* ; 22 : 113 - 118.
- 27 Ross E.M., Evans D. (1972). Epilepsy Bristol Secondary School Children. *Epilepsia* ; 13 : 7 - 12.
- 28 Sato S. (1964). The epidemiological and clinico-statistical study of epilepsy in Niigata city. *Clin Neurol* ; 4 : 413 -424.
- 29 Sato S., Fritz E., Dreifuss M.B., Kiffin J.P. (1976). Prognostic factors in absence seizures. *Neurology* ; 26 : 788 - 796.
- 30 Shamansky S.L., Glaser G.H. (1979). Socioeconomic characteristics of childhood seizure disorders in the New Haven area : an epidemiologic study. *Epilepsia* ; 20 : 457 - 474.
- 31 Tanaka H., Aramitsu Y. (1962). A survey of epilepsy in infancy and childhood. *Psychiatr Neurol Paediatr* ; 2 : 303 - 310.
- 32 Zanette E., Fieschi, C., Zappella C., Alari E., Ciacci G. (1975). Indagine epidemiologica Sull'epilessia nella, popolazme adulta residente nella zona Sociosanitaria 62 - 63 - 64 della provincia di Siena nel quiquennio 1970 - 1975. *Boll Lega Ital L'Epilessia* ; 11 / 12 : 52 - 54.
- 33 Zielinski J.J. (1972). Social prognosis in epilepsy. *Epilepsia* ; 13 : 133 - 140.
- 34 Wajsbort J., Harol N., Alfandary I. (1967). Study of the epidemiology of chronic epilepsy. *Northern Epilepsia* ; 8 : 105 - 116.

10

Epidémiologie des convulsions hyperthermiques au Burkina Faso en milieu rural

J. KABORE*, M. DEBOUVERIE*, M. DUMAS**, M. WEBER***, P. DUBOZ*,
J. VAUGELADE*

* *Hôpital Yaldago Ouedraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.*

** *Faculté de Médecine, Limoges, France.*

*** *Hôpital Saint-Julien, Nancy, France.*

Les études épidémiologiques sur les convulsions hyperthermiques en Afrique Noire sont inexistantes. Les quelques données disponibles proviennent essentiellement d'observations hospitalières des services de pédiatrie ; ces données introduisent des biais de sélection liés au recrutement.

Plus encore, en Afrique, il existe des difficultés relevant de :

- l'inaccessibilité des centres hospitaliers pour le plus grand nombre d'enfants (implantés seulement dans les capitales, et prix élevés du recours aux soins),
- la pratique médicale traditionnelle populaire drainant vers elle la majorité des manifestations convulsives,
- la "négligence" envers une pathologie qui paraît bénigne et ne fait pas consulter.

Les objectifs de cette enquête sont :

- de préciser la prévalence des convulsions hyperthermiques chez les enfants de 0 à 10 ans en zone rurale au Burkina Faso,
- d'identifier les facteurs de risque d'évolution ultérieure vers une épilepsie,
- de comparer nos résultats à ceux de la littérature.

Cadre du travail et méthodologie

Depuis 1986, une enquête à but essentiellement démographique se déroule dans deux provinces du Burkina Faso, le Yatenga et le Passore, toutes deux situées au nord-ouest du pays à environ 100 kilomètres de Ouagadougou. Le climat y est soudano-sahélien, et l'ethnie majoritaire est mossi.

Cette enquête démographique se propose d'évaluer la mortalité dans l'enfance en milieu rural, la mortalité dans la population générale, la fécondité, la nuptialité, et les migrations. Elle se fait par passages répétés semestriels.

Nous avons intégré à cette enquête démographique une étude sur les convulsions hyperthermiques et l'épilepsie. La méthode est celle proposée par l'OMS pour la détection des principales affections neurologiques, adaptée aux pays en voie de développement et décrite par Schoenberg [11-12].

Pour retenir le diagnostic de convulsion hyperthermique, les critères exigés sont les suivants :

- survenue d'au moins un épisode convulsif dans un contexte fébrile,
- ces épisodes doivent survenir en dehors d'une affection symptomatique aiguë contemporaine d'une atteinte cérébrale ou systémique aiguë.

Le diagnostic n'a pas été retenu lorsque :

- l'interrogatoire rapporte des signes déficitaires survenant au cours ou au décours de l'épisode fébrile et persistant plus de trois heures,
- les parents évoquent le diagnostic de méningite, de rougeole, de coqueluche,
- l'épisode fébrile a une durée supérieure à 48 heures,
- l'examen neurologique n'est pas normal.

Nous avons aussi recherché les critères de gravité définis par Annegers *et al.* [1] chez les enfants ayant présenté un ou plusieurs épisodes de convulsions hyperthermiques :

- recherche de signes de focalisation,
- notion de répétition des épisodes dans la même journée,
- notion d'épisode convulsif long, persistant plus de 30 minutes,
- nombre d'épisodes convulsifs chez le même enfant,
- recherche d'antécédents familiaux, soit de convulsions hyperthermiques, soit d'épilepsie.

Seuls les enfants de 0 à 10 ans sont inclus dans cette enquête ; au-delà, les imprécisions d'interrogatoire sont trop importantes et rendent les renseignements peu fiables.

Résultats

Dix-huit villages sont concernés par l'enquête ; la population totale est de 16 627 personnes, dont 6 575 enfants de 0 à 10 ans. L'analyse de cette population est rapportée dans le Tableau I.

Tableau I. Répartition de la population enquêtée par année d'âge et par sexe.

Age	Garçons	Filles	Total	%
0	280	299	579	8,8
1	328	284	612	9,3
2	250	243	493	7,5
3	265	238	503	7,7
4	254	274	528	8,0
5	262	296	558	8,5
6	320	391	711	10,8
7	279	327	606	9,2
8	359	358	717	10,9
9	334	350	684	10,4
10	273	311	584	8,9
Total	3204	3371	6575	100

Le taux de prévalence globale est de 2,6 %, mais il croît et il est plus élevé pour les tranches d'âge comprises entre 1 et 5 ans.

La différence entre filles et garçons n'est pas significative.

Le taux d'incidence est calculé à partir des renseignements portant sur les deux dernières années. Entre 0 et 4 ans, l'incidence globale est de 1,8 %. En fonction de l'âge de survenue de la première crise, l'incidence est de 1,8 % pour les crises survenues avant l'âge de 1 an, de 4 % pour celles survenues entre 1 et 2 ans, de 1,3 % pour celles survenues entre 2 et 3 ans et 0,6 % pour celles survenues au-delà de 3 ans.

170 enfants ont présenté au moins un épisode convulsif hyperthermique dont 88 garçons et 82 filles (Tableau II).

Tableau II. Répartition des convulsions hyperthermiques par année d'âge et par sexe.

Age	Garçons	Filles	Total	%	Prévalence en %
0	3	3	6	3,5	1,0
1	15	10	25	14,7	4,1
2	15	13	28	16,5	5,7
3	16	5	21	12,3	4,2
4	7	12	19	11,2	3,6
5	12	10	22	12,9	3,9
6	6	7	13	7,7	1,8
7	5	7	12	7,1	2,0
8	5	6	11	6,5	1,5
9	2	5	7	4,1	1,0
10	2	4	6	3,5	1,0
Total	88	82	170	100	2,6

Sur le plan clinique, dans 36 cas les convulsions étaient simples et chez 134 autres patients (78,8 %) il existait 9 facteurs pouvant favoriser l'évolution vers une épilepsie-maladie (Tableau III).

Tableau III. Facteurs d'aggravation.

Facteurs	Nombre de cas	%
Focalisation des convulsions	10	5,88
Épisodes répétés	47	27,65
Durée longue (> 30 mn)	22	12,90
Deux épisodes convulsifs	27	15,88
> Trois épisodes convulsifs	56	32,90
1 ^{er} épisode après 3 ans	19	17,90
Antécédents familiaux de convulsions hyperthermiques	58	34,10
Antécédents familiaux d'épilepsie	28	16,50

Ces facteurs de risque ne sont pas significativement plus fréquents entre 0 et 5 ans que chez les enfants entre 6 et 10 ans.

Discussion

Affirmer un diagnostic étiologique est difficile en zone rurale, surtout lorsqu'il s'agit de diagnostic rétrospectif. Si la rougeole et la coqueluche sont connues de la population, le diagnostic de méningite et de neuropaludisme est déjà plus délicat.

La marge d'erreur des résultats obtenue est assez importante ; elle est liée surtout au biais d'interrogatoire, quand la pathologie est "bénigne". C'est ainsi que paradoxalement le nombre d'enfants ayant présenté au moins une convulsion hyperthermique diminue avec l'âge.

La prévalence chez les 2 et 3 ans (âges pour lesquels l'effort de mémoire semble le plus faible) est de 4,9 %. Le risque théorique pour un enfant de 5 ans de présenter une convulsion hyperthermique est de 8,3 %.

Afin de préciser le rôle et la fréquence des "facteurs de risques", nous avons comparé notre étude à celle d'Annegers *et al.* à Rochester (USA) sur 687 cas de convulsions hyperthermiques (Tableau IV).

Tableau IV. Facteurs pouvant favoriser l'apparition d'une épilepsie.

	Rochester	Burkina	Test
Focalisation	6,3 %	5,9 %	N.S.
Épisodes répétés en 24 heures	19,1 %	27,6 %	p < 0,025
Durée longue (> 30 minutes)	5,2 %	12,9 %	p < 0,001
Deux épisodes convulsifs	19,2 %	15,9 %	N.S.
Au moins trois épisodes convulsifs	11,1 %	32,9 %	p < 0,00001
Premier épisode avant l'âge de 1 an	21,8 %	23,5 %	N.S.
Premier épisode après l'âge de 3 ans	11,8 %	17,1 %	N.S.
Antécédents familiaux de convulsions hyperthermiques	22,6 %	34,1 %	p < 0,0050
Antécédents familiaux d'épilepsie	7,0 %	16,5 %	p < 0,001

Ainsi, et malgré le biais d'enquête (qui réduit nos chiffres), l'enfant du Burkina Faso présente plus de crises hyperthermiques avec des épisodes répétés ainsi que des crises plus longues ; il a des antécédents familiaux plus fréquents que l'enfant américain de Rochester.

Références

1. Annegers J.F., Hauser W.A., Shirts S.B., Kurland L.T. (1987). Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* ; 316 : 493-498.
2. Debouverie M., Kabore J., Dumas M. Epidémiologie des convulsions hyperthermiques de l'enfant au Burkina Faso : à propos d'une enquête en milieu rural. Congrès de Neurologie Tropicale.
3. Duboz P., Vaugelade J., Debouverie M. (1987-88). Mortalité dans l'enfance dans les provinces de Yatenga et du Passore. Ouagadougou ORSTOM-UNICEF.
4. Dumas M., Grunitsky E., Deniau M., Dabis F., Bouteille B., Belo M., Prestre-Alexandre M., Catanzano G., Darde M.L., d'Almeida M. Epidemiologic study of neuro-cysticercosis in North of Togo (West Africa). *Acta Leidensia* (sous presse).
5. Haerer A.F., Anderson D.W., Schoenberg B.S. (1986). Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. *Epilepsia* ; 27 : 66-75.
6. Jallon P., Dartigues J.F. (1987). Epidémiologie descriptive des épilepsies. *Rev Neurol* ; 143, 5 : 341-350.
7. Hauser W.A., Kurland L.T. (1975). The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* ; 16 : 1-66.
8. Loiseau J., Loiseau P., Duché B. (1990). Survey of seizure disorders in the French Southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* ; 31 : 391-396.
9. Ottmann R., Hauser W.A., Susser M. (1985). Genetic and maternal influences on susceptibility to seizures. *Am J Epid* ; 122 : 923-939.
10. Sander J.W., Shorvon S.D. (1987). Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems : a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 50 : 829-839.
11. Schoenberg B.S. (1982). Clinical neuroepidemiology in developing countries : Neurology with few neurologists. *Neuroepidemiology* ; 1 (3) : 143-153.
12. World Health Organisation (1981). Research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries. *Neurosciences programme*. Geneva : World Health Organisation.

11

Convulsions et épilepsies au Mali. Etude prospective de 612 cas

M. TRAORE, M. M. KEITA, T. SIDIBE

Hôpital Gabriel Touré, Bamako, Mali.

L'épilepsie constitue un des désordres neurologiques les plus largement répandus dans le monde. Sa prévalence dans les pays en voie de développement se situe dans une fourchette assez large : 4 à 49 ‰ [2,6,8] face à des taux de 3 à 9 ‰ dans les pays industrialisés [5].

Pour le Mali, les données épidémiologiques disponibles sont fragmentaires et concernent seulement le cercle Bandiagara [7].

Le but de cette étude est de présenter une vue d'ensemble de l'épilepsie au Mali en se fondant sur une évaluation clinique et électro-encéphalographique de tous les patients examinés dans le service de neurologie de l'hôpital du Point "G" pour des manifestations de type épileptique.

Patients et méthodes

Nous avons recensé tous les patients épileptiques ou ayant présenté des crises épileptiques identifiées dans le service de neurologie entre avril 1988 et avril 1991. 612 cas ont été retenus sur la base des critères cliniques (âge au début de la maladie, description clinique détaillée des crises ou des convulsions, antécédents médicaux, antécédents familiaux) et électro-encéphalographiques (EEG).

Chez tous les patients il a été effectué un enregistrement EEG inter-critique avec un appareil ECM Alpha à 12 plumes. L'enregistrement comportait des montages bipolaires et monopolaires selon le système international 10-20. Il a été possible d'obtenir des tracés d'éveil pour la plupart des patients. Les enregistrements de sommeil après sédation avec de la Prométhazine® n'ont été réalisés que chez des enfants agités et/ou déficients intellectuels. Les procédés d'activation utilisés lorsque cela était possible et réalisable comportaient la stimulation photique et l'hyperventilation. Les anomalies EEG ont été classées en anomalies paroxystiques focales ou généralisées et en anomalies non paroxystiques qui consistaient en ondes lentes généralisées ou focales.

Les patients étaient répartis selon trois catégories : épilepsie, crises symptomatiques, convulsions hyperpyrétiques. Les crises ont été classées en crises généralisées et partielles selon la classification de la Ligue internationale contre l'épilepsie.

Le diagnostic d'épilepsie partielle ou d'épilepsie partielle secondairement généralisée a été retenu sur les caractéristiques cliniques des crises et sur la présence d'une activité épileptiforme focale à l'EEG. L'épilepsie était considérée comme cryptogénétique si aucun facteur étiologique connu n'avait pu être identifié.

Résultats

L'analyse des 612 cas recensés dans cette étude permet de dégager les données suivantes :

- l'âge des patients varie de 8 mois à 75 ans. La répartition par tranche d'âge révèle que 53 % des patients ont moins de 10 ans au début de leur maladie ; 74 % ont moins de 20 ans et 14 % ont plus de 30 ans (Tableau I);
- la prédominance masculine est nette avec un *sex ratio* de 1-7 : 1;
- la répartition des différentes variétés cliniques, selon l'âge, est indiquée dans le Tableau I.

Tableau I. Répartition des cas selon la nature des crises et selon l'âge.

Tranche d'âge	<5 ans	5-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	Total
Epilepsie	95	106	106	56	29	11	-	08	-	411
Crises symptomatiques	78	35	24	11	14	05	07	08	05	187
Convulsions hyperpyrétiques	09	05	-	-						14
Total	182	146	130	67	43	16	7	16	5	612

L'épilepsie représente 67 % des cas . Elle est en cause dans 74 % des cas avant l'âge de 20 ans. Les crises généralisées (66 %) sont plus fréquentes que les crises partielles (34 %) (Tableau II). Dans tous les groupes d'âge, la crise tonico-clonique généralisée (58 %) est la forme clinique la plus communément rencontrée. Les crises généralisées non convulsives représentent 8 % des cas.

Tableau II. Répartition selon le type de crises dans les épilepsies (411 cas).

Tranche d'âge	<5 ans	5-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	Total
Généralisées	61	75	69	39	17	07		07		275
Partielles	34	31	37	17	12	04		01		136

Les convulsions hyperpyrétiques (2 %) observées entre 1 et 10 ans affectent surtout les enfants de moins de 5 ans (64 %).

Les crises aiguës symptomatiques (31 %) ont été retrouvées dans toutes les tranches d'âge. Elles représentent 42 % des cas chez les enfants âgés de moins de 5 ans, parmi lesquels 28 % ont moins de 12 mois. Trois cas de spasmes en flexion et un cas de panencéphalite sclérosante subaiguë ont été diagnostiqués.

Un facteur étiologique a pu être identifié dans 84 % des cas. Les encéphalopathies périnatales (35 %) déterminant un retard mental et des troubles moteurs associés ou non à une microcéphalie ainsi que les méningo-encéphalites (19 %) constituent les principales causes chez les patients âgés de moins de 10 ans.

Au-delà de 40 ans, les affections vasculaires cérébrales (18 %) occupent le premier plan. Les autres facteurs étiologiques identifiés à tout âge ont été les tumeurs cérébrales (1 %) et les traumatismes crâniens.

Chez 14 patients (3 %), une histoire clinique d'épilepsie a pu être relevée dans les antécédents familiaux. La notion de consanguinité a été retrouvée dans quatre cas.

Commentaires

Cette étude montre que l'épilepsie et les autres manifestations convulsives ne sont pas exceptionnelles au Mali. Les enfants et les adolescents constituent le groupe d'âge le plus affecté. Au-delà de 50 ans, les épilepsies sont rares. L'incidence très grande de l'encéphalopathie périnatale constatée dans ce travail suggère un rôle prépondérant des facteurs périnataux (hypoxie et infection) dans la genèse des troubles neurologiques. Les traumatismes crâniens et les tumeurs cérébrales ont été relevés respectivement dans 9 % des cas et 1,5 % des cas.

Les convulsions hyperpyrétiques se rencontrent avec prédilection chez les moins de 5 ans. Elles ne sont plus retrouvées au-delà de 10 ans.

L'épilepsie cryptogénétique représente 64 % des cas. La forme généralisée tonico-clonique est la plus fréquente. La rareté des formes non convulsives déjà soulignée par d'autres auteurs [5] est nette dans ce travail.

Dans 16 % des cas, aucune étiologie n'a pu être mise en évidence. Ce pourcentage trop important serait lié à l'insuffisance des moyens d'investigation.

Le faible nombre de cas de consanguinité relevé ne permet aucune conclusion sur le rôle possible de la consanguinité comme facteur de prédisposition épileptique.

Références

1. Commission on classification and terminology for the international league against epilepsy (1981). Proposal for revised seizure classification. *Epilepsia* ; 22 : 495-504
2. Danesi M.A. (1984). Patient perspectives on Epilepsy in a Developing Country. *Epilepsia* ; 25 (2) : 184-190
3. Gastaut H. (1981). Individualisation des épilepsies dites "bénignes" ou "fonctionnelles" aux différents âges de la vie. Appréciation des variations correspondantes de la prédisposition épileptique à ces âges. *Rev EEG, Neurophysiol* ; 11 : 346-366
4. Hauser W.A., Kurland L.T. (1975). Epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935, through 1967. *Epilepsia* ; 16 : 1-66
5. Kurtzke J.F., Kurland L.T. (1987). The epidemiology of neurologic diseases. In : Baker AB, Joynt R J, eds. *Clinical Neurology*, Vol 4, Philadelphia : Harper Trow.
6. Osuntokun B.O., Adevja A.O. (1987). Prevalence of the epilepsies in Nigerian Africans : a community based study. *Epilepsia* ; 28 (3) : 272-279
7. Salamanta O. (1990). Etude épidémiologique de l'épilepsie dans l'arrondissement central de Bandiagara. Thèse ENMP, Bamako.
8. Schoenberg B.S. (1981). Recent studies of the epidemiology of epilepsy in developing countries : a coordinated program for prevention and control. *Epilepsia* ; 28 (6) : 721-722.

12

Epidémiologie de l'épilepsie au Burkina Faso : à propos d'une enquête en milieu rural

M. DEBOUVERIE*, J. KABORE*, M. DUMAS**,
M. WEBER***, P. DUBOZ*, J. VAUGELADE*

* *Hôpital Yaldago Ouedraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.*

** *Faculté de Médecine, Limoges, France.*

*** *Hôpital Saint-Julien, Nancy, France, Burkina Faso.*

Les quelques enquêtes effectuées en zone rurale africaine montrent des résultats d'épidémiologie descriptive discordants tant sur les méthodologies utilisées, que sur les définitions de la maladie (prise en compte des épisodes uniques ou récurrents, des épisodes fébriles, des épisodes symptomatiques aigus contemporains d'une affection cérébrale ou systémique). Ainsi, les chiffres de prévalence obtenus sont très variables allant de 1 à 37 ‰ [6,10].

De nombreux pays africains, dont le Burkina Faso, n'ont jamais effectué la moindre étude épidémiologique sur l'épilepsie, que ce soit en milieu hospitalier ou en zone rurale.

Nous avons pratiqué une enquête épidémiologique en zone rurale burkinabé pendant la période couvrant le premier trimestre 1989.

Méthodes

Depuis 1986, une enquête à but essentiellement démographique se déroule dans deux provinces du Burkina Faso et concerne 16 627 personnes au 1^{er} janvier 1989 (Figure 1). Ces provinces sont le Passore et le Yatenga ; elles se situent au nord-ouest du pays à environ 100 kilomètres de la capitale (Ouagadougou) dans une zone de climat soudano-sahélien peuplée par l'ethnie Mossi majoritaire dans le pays.

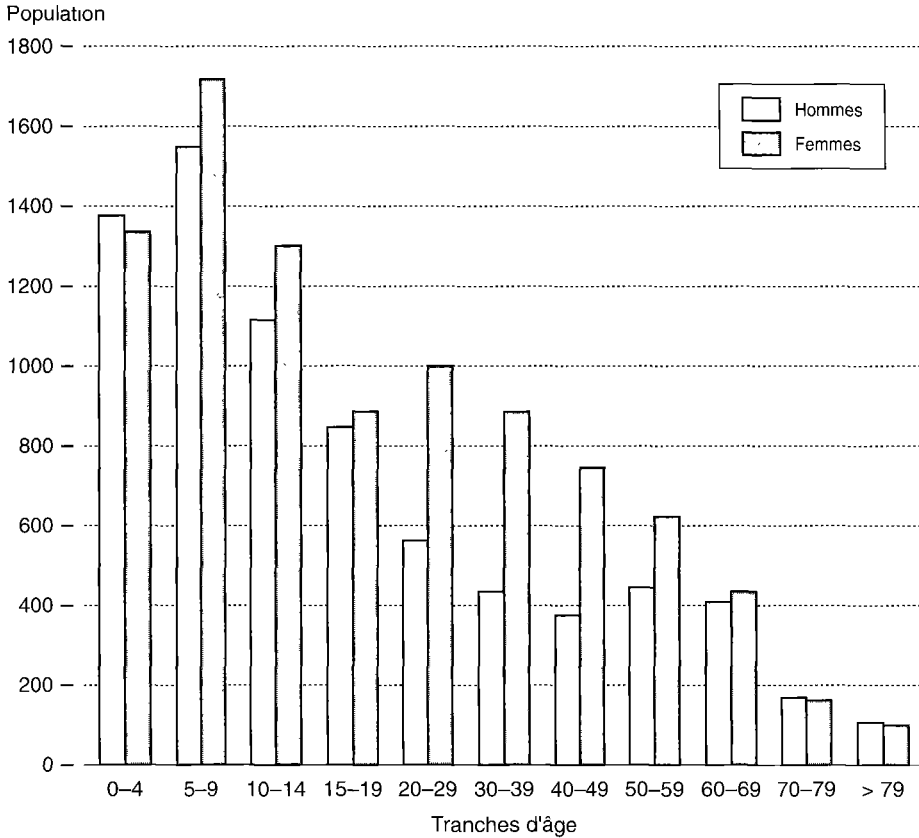


Figure 1. Répartition de la population en fonction du sexe et de l'âge.

Cette étude a comme objectif essentiel l'évaluation de la mortalité dans l'enfance en milieu rural ; elle se déroule selon la technique des passages répétés semestriels.

Dans ces deux provinces, 18 villages ont été tirés au sort, 10 dans la province de Passore, 8 dans celle du Yatenga. Toutes les personnes habitant dans ces villages ont été recensées et une fiche nominative établie en prenant en compte, entre autres, les données d'état civil (nom, prénom, date de naissance, nom des ascendants, état matrimonial).

Nous avons intégré à cette enquête démographique une étude épidémiologique sur l'épilepsie; la méthode utilisée est dérivée de celle proposée par l'OMS pour la détection des principales affections neurologiques. Les détails de l'adaptation de ce protocole d'enquête aux pays en voie de développement ont été décrits par Schoenberg [11]. L'enquête se déroule en deux étapes : le dépistage à l'aide d'un questionnaire puis le diagnostic par un interrogatoire et un examen neurologique.

Le questionnaire a été traduit en moore (la langue de l'ethnie Mossi). Les zones d'enquête sont homogènes au niveau ethnique et linguistique. Ce questionnaire avait été testé dans une autre zone rurale (Sanmatenga) lors d'une pré-enquête.

Résultats

Le nombre total de personnes épileptiques s'élève à 177 (au moins deux épisodes). Le taux de prévalence de l'épilepsie dans cette population est de 10,6 ‰ (13,8 ‰ pour le sexe masculin, 8,1 ‰ pour le sexe féminin). L'intervalle de confiance est compris entre 9,1 et 12,2 ‰. Nous avons par ailleurs recensé 11 cas ayant présenté un épisode unique. Il n'existe pas au cours de cette étude de variations significatives de la prévalence selon le village. Nous pouvons donc considérer la population d'épileptiques comme une population homogène.

Selon les données de l'interrogatoire, 69 cas seraient apparus au cours des cinq dernières années (de 1984 à 1988 inclus), ce qui amène à un taux d'incidence annuelle au cours de cette période de 83 pour 100 000 habitants - en considérant par hypothèse que l'incidence est stable d'une année à l'autre pendant cette durée de cinq années - l'intervalle de confiance est de 83 ± 43 (40-126). La durée de la maladie moyenne est donc d'environ 12,8 ans.

Le *sex-ratio* brut est de 1,36 homme/femme. En prenant en compte le déficit de population masculine, nous obtenons un *sex-ratio* augmenté à 1,69.

La répartition de la survenue du premier épisode épileptique montre un taux élevé au cours de la première décennie puis ensuite des taux relativement stables (Tableau I).

Tableau I. Incidence de l'épilepsie selon l'âge.

Tranches d'âge	Premier épisode d'épilepsie	%	Incidence pour 100 000
0 - 9 ans	102	57,6	133
10 - 19	33	18,6	62
20 - 29	18	10,2	90
30 - 39	8	4,5	47
40 - 49	5	2,8	34
50 - 59	5	2,8	36
60 et +	6	3,4	34
Population totale	177	100,0	83

L'interrogatoire et l'examen clinique ont permis le diagnostic de 38 cas (21,5 %) d'épilepsie symptomatique. Dans un certain nombre de cas, l'étiologie était suspectée mais n'a pas été retenue en raison du manque d'arguments suffisants ; les cas retenus sont donc des cas d'épilepsie secondaire pour laquelle la relation de cause à effet entre la maladie causale et l'épilepsie semble évidente. Il s'agissait d'anoxies néonatales 12 fois, de pathologies infectieuses et parasitaires 11 fois, de pathologies vasculaires 4 fois, d'encéphalopathies non déterminées 4 fois, de tumeurs encéphaliques 3 fois, d'embryo-foetopathies 2 fois et de pathologies traumatiques encéphaliques 2 fois.

La répartition des différents types cliniques montre, comme cela est classique dans ce type d'étude, une majorité de crises généralisées.

Epilepsie avec épisodes généralisés : 125 cas (70,6 %).
 Epilepsie partielle simple : 23 cas (13,0 %).
 Epilepsie partielle complexe : 29 cas (16,4 %).

Un antécédent familial d'épilepsie est retrouvé dans 41 cas sur 177 (23,2 %). Dans plus d'un tiers des cas les crises sont fréquentes (Tableau II).

Tableau II. Fréquence des crises selon le type clinique.

Fréquence des crises	généralisées	partielles
Pluriquotidienne	4	2
Plurimensuelle	38	26
Pluriannuelle	67	22
Moins d'une / an	16	2
Total	125	52

Discussion

La prévalence moyenne de 10,6 ‰ est pratiquement équivalente à celle retrouvée au Togo en excluant les cas d'épilepsie due à une neuro-cysticercose. Les critères d'inclusion lors de ces deux enquêtes sont similaires [4].

Le taux d'incidence calculée à partir d'un questionnaire rétrospectif entraîne de façon obligatoire une marge d'erreur importante ; cette enquête n'a pas la fiabilité d'une enquête prospective pour le calcul de l'incidence. Notre intervalle de confiance est très grand (entre 40 et 126 pour 100 000 habitants).

L'analyse de la variation de l'incidence selon l'âge montre un maximum lors de la première décennie comme ailleurs. Nous ne retrouvons pas l'accroissement de l'incidence chez les sujets âgés décrite par Hauser *et al.* [7] puis par Loiseau *et al.* [8] dans les pays occidentaux. Cela est probablement la conséquence du nombre peu élevé de sujets âgés de plus de 60 ans qui ne représentent que 8,4 % de la population totale et par la non-prise en compte dans cette étude des crises symptomatiques aiguës.

Avec un *sex-ratio* de 1,36/1, la différence de prévalence de l'épilepsie entre les deux sexes est importante. Cette différence est en outre accrue par le déficit masculin observé dans les tranches d'âge comprises entre 20 et 60 ans. Ainsi, les hommes semblent avoir 1,69 fois plus de risque de présenter une épilepsie que les femmes. L'enquête pratiquée au Togo retrouve un *sex-ratio* comparable [4].

La répartition suivant le type clinique des épisodes de nature épileptique en épilepsies avec épisodes généralisés, partiels simples et partiels complexes montre une prédominance des épilepsies avec épisodes généralisés (70,6 %). Ce chiffre est très certainement surévalué mais ce type d'enquête ne nous a pas permis d'affiner davantage le type clinique des épisodes épileptiques. Il semble évident qu'en l'absence d'arguments neuroradiologiques et électroencéphalographiques (EEG), un grand nombre de cas est classé par excès comme épilepsie généralisée [6,10].

Il semble que la prévalence des convulsions hyperthermiques de l'enfant soit particulièrement importante dans cette population (5,1 % chez les enfants de 0 à 5 ans) avec une proportion élevée de convulsions fébriles compliquées supérieure à ce qui est retrouvé à la Mayo Clinic aux Etats-Unis [1,5]. Cela pourrait s'expliquer également par des facteurs préexistants qui seraient responsables à la fois des convulsions hyperthermiques compliquées et éventuellement d'une épilepsie ultérieure [1].

L'importance de la prévalence de l'épilepsie en Afrique semble ainsi la résultante de facteurs génétiques prédisposants à la fois aux convulsions hyperthermiques et de facteurs acquis. Ces derniers sont les fréquents accouchements dystociques [9], les épisodes infectieux sévères du système nerveux central, les malnutritions protéino-caloriques et parfois des affections particulières comme la neurocysticercose.

Références

1. Annegers J.F., Hauser W.A., Shirts S.B., Kurland L.T. (1987). Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* ; 316 : 493-498.
2. Debouverie M., Kabore J., Dumas M. Epidémiologie des convulsions hyperthermiques de l'enfant au Burkina Faso : à propos d'une enquête en milieu rural. Congrès de Neurologie Tropicale.
3. Duboz P., Vaugelade J., Debouverie M. (1987-88). Mortalité dans l'enfance dans les provinces de Yatenga et du Passore. Ouagadougou ORSTOM-UNICEF.
4. Dumas M., Grunitsky E., Deniau M., Dabis F., Bouteille B., Belo M., Prestre-Alexandre M., Catanzano G., Darde M.L., d'Almeida M. Epidemiologic study of neuro-cysticercosis in North of Togo (West Africa). *Acta Leidensia* (sous presse).
5. Haerer A.F., Anderson D.W., Schoenberg B.S. (1986). Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. *Epilepsia* ; 27 : 66-75.
6. Jallon P., Dartigues JF. (1987). Epidémiologie descriptive des épilepsies. *Rev Neurol* ; 143, 5 : 341-350.
7. Hauser W.A., Kurland L.T. (1975). The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* ; 16 : 1-66.
8. Loiseau J., Loiseau P., Duché B. (1990). Survey of seizure disorders in the French Southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* ; 31 : 391-396.
9. Ottmann R., Hauser W.A., Susser M. (1985). Genetic and maternal influences on susceptibility to seizures. *Am J Epid* ; 122 : 923-939.
10. Sander J.W., Shorvon S.D. (1987). Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems : a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 50 : 829-839.
11. Schoenberg B.S. (1982). Clinical neuroepidemiology in developing countries : Neurology with few neurologists. *Neuroepidemiology* ; 1 (3) : 143-153.
12. World Health Organisation (1981). Research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries. *Neurosciences programme*. Geneva : World Health Organisation.

13

Prévalence de la maladie de Parkinson dans une communauté arabe : étude de Thugbah

O. BADEMOSI, S. AL-RAJEH, H. ISMAIL, A. AWADA, H. AL-FREIHI,
A. DAWODU, S. ASSUHAIMI, F. CHEBIB, M. BOROLLOSI, S. AL-SHAMMASI

King Faisal University, Dammam, Arabie Saoudite.

L'Arabie Saoudite est le plus grand pays de la péninsule arabe. Le développement de l'industrie pétrolière s'est accompagné ces dernières décennies d'une amélioration sanitaire. Depuis, il n'y a pas eu d'enquête concernant les principales affections neurologiques sévissant aussi bien en Arabie Saoudite que dans la péninsule arabe. Les rares informations proviennent la plupart du temps de rapports basés sur des hospitalisations qui concernent des groupes sélectionnés de populations qui ne peuvent pas être totalement représentatifs de la population. La maladie de Parkinson est une affection neurologique assez commune en Amérique du Nord et en Europe [1,5,6,9]. Les informations sur la prévalence de cette affection dans les pays en voie de développement sont encore rares [14]. Nous rapportons les résultats d'une enquête sur la maladie de Parkinson et d'autres mouvements anormaux, effectuée dans l'ensemble de la population d'une communauté arabe à Thugbah dans l'est de l'Arabie Saoudite.

Méthode

L'étude a été réalisée à Thugbah, dans le Khobar, province de l'est de l'Arabie Saoudite. La population de Thugbah est cosmopolite, stable et relativement homogène, composée surtout de Saoudiens. Administrée par la municipalité de Khobar, elle est divisée en cinq secteurs ; la population a la possibilité d'accéder facilement à des services médicaux (primaire, secondaire ou tertiaire) et au département de neurologie de l'Université du Roi Faysal à Damman.

Toutes les résidences de Thugbah ont été visitées par des groupes d'enquêteurs et la population a été recensée pour l'étude qui a débuté le 2 août 1989. Cette enquête porte à porte a été conduite pendant six mois. Le questionnaire a été rempli après un entretien individuel effectué par des Saoudiens formés pour cette enquête. Les individus reconnus comme susceptibles de présenter une affection neurologique ont été examinés par un neurologue. Le diagnostic de maladie de Parkinson et de tremblement essentiel reposait sur des critères diagnostiques précis.

Parkinsonisme : présence au moins de deux des signes suivants : tremblement au repos, rigidité et dyskinésie, lenteur d'exécution des mouvements, trouble de la marche, instabilité posturale (posture simienne) et facies typique.

Le diagnostic de maladie de Parkinson était retenu lorsqu'il paraissait d'origine idiopathique, les autres causes comme la drogue, les états post-encéphaliques, les ophtalmoplégies progressives supranucléaires ayant été exclues.

Tremblement essentiel : c'est une affection monosymptomatique de survenue progressive, caractérisée par des tremblements surtout intentionnels, atteignant les mains, la tête et/ou le cou, assez sévères pour gêner les activités de la vie courante et sans autre facteur étiologique identifiable. Cette infirmité devait avoir débuté au moins trois mois avant le début de l'enquête. Le diagnostic était accepté même en l'absence d'antécédents familiaux identiques pour une affection semblable.

Résultats

23 219 sujets de nationalité saoudienne ont été vus pendant l'enquête et représentent 95 % des sujets répertoriés ; 22 613 habitaient à Thugbah au moment de l'enquête ; 1,5 % avaient plus de 60 ans ; 91,6 % avaient moins de 41 ans ; il s'agissait de 16 664 adultes et de 6 555 enfants.

Les 3 265 sujets suspects de présenter une maladie neurologique ont été examinés par des neurologues. La maladie de Parkinson (6 cas) était rare chez les individus de moins de 50 ans, et chez les femmes jusqu'à 70 ans. La prévalence était particulièrement élevée chez les hommes dans la sixième décennie puis décroissait. Les tremblements essentiels étaient plus fréquents chez les hommes (13,3/1 000) que chez les femmes (8,8/1 000) et devenaient progressivement plus rares avec l'âge surtout chez les femmes après la sixième décennie.

Discussion

Il est peu probable que des maladies de Parkinson ou d'autres mouvements anormaux n'aient pas été dépistés. Le taux de prévalence est plus bas que celui de 6,8 à 18,7/10 000 que l'on trouve en Europe, en Amérique du Nord et au Japon, mais il est comparable à celui de la Chine et du Nigéria [2-4,7,8,10-14].

L'étude de l'âge et du sexe montre que la maladie de Parkinson est une maladie des sujets âgés. La décroissance de la prévalence après l'âge de 60 ans chez les hommes suggère une mortalité élevée alors que l'accroissement chez les femmes du même âge reflète probablement un meilleur pronostic pour elles. Cependant, il est possible que d'autres facteurs puissent être identifiés comme responsables de cette disparité. La prévalence élevée du tremblement essentiel, plus particulièrement chez les femmes, est intéressante et demande d'autres évaluations.

Références

1. Broman T. (1963). Parkinson's syndrome : prevalence and incidence in Göteborg. *Acta Neurol Scand* ; 39 (suppl 14) : 95-101.
2. Gudmundson K.R.A. (1967). A clinical survey of parkinsonism in Iceland. *Acta Neurol Scand* ; 43 (suppl 33) : 9-61.
3. Harada H. , Nishikawa S., Takahashi K. (1983). Epidemiology of Parkinson's disease in a Japanese City. *Arch Neurol* ; 40 : 151-154.
4. Hull J. J. (1970). The prevalence and incidence of Parkinson's disease. *Geriatrics* ; 25 : 128 - 133.
5. Kessler I.I. (1972). Epidemiologic studies of Parkinson's disease. III. A community based survey. *Am J Epidemiol* ; 96 : 242-254.
6. Kurland J. F. (1982). The current neurologic burden of illness and injury in the United States. *Neurol (NY)* ; 32 : 1207-1214.
7. Kurtzke J.F, Kurland L.T. The epidemiology of neurologic diseases. In : Baker AB, Joynt RJ, eds. *Clinical Neurology*, Vol. 4. Harper and Row, Philadelphia : 1-166.
8. Li S.C., Schoenberg B.S., Wang C., Cheng X.C., Rui D., Bolis C.L., Schoenberg D.G. (1985). A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* ; 42 : 655-657.
9. Martilla R.J., Rinne U.K. (1976). Epidemiology of Parkinson's's disease in Finland. *Acta Neurol Scand* ; 53 : 81-102.
10. Pollock M., Homabrook R.W. (1966). The prevalence natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain* ; 89 : 429-448.
11. Rajput A.H., Offord K.L., Beard M., et al.(1984). Epidemiology of parkinsonism : incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* ; 16 : 278-282.
12. Rosati G., Graniri E., Pinna L., et al.. (1980). The risk of Parkinson's disease in mediterranean people. *Neurology* ; 30 : 250-255.

13. Schoenberg B.S., Anderson D.W, Haerer A.F. (1986). Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of copiah country Mississippi. *Arch Neurol* ; 35 : 565-568.
14. Schoenberg B.S., Osuntokun B.O., Aderya A.O.G., Bademosi O., Nottige V.A., Anderson D.W., Haerer A.F. (1988). Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the normal United States and in rural Nigeria : door-to-door community studies. *Neurology* ; 38 : 345-346

14

Epidémiologie des néoplasmes du système nerveux central chez des patients d'origine kenyane

R.F. RUBERTI, M. SAIO

Nairobi Neurological Clinic, Nairobi, Kenya.

Ce rapport concerne une étude épidémiologique effectuée à Nairobi en vingt ans auprès de patients d'origine kenyane présentant des tumeurs du système nerveux central prouvées chirurgicalement [7, 8].

Etaient exclus de cette étude les malformations vasculaires, les hématomes, les maladies infectieuses et parasitaires et les arachnoïdites kystiques. N'ont été retenus que les néoplasmes du système nerveux central dont 536 étaient intracrâniens et 117 médullaires. Cette étude est rétrospective, biologique et histopathologique.

Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'incidence réelle des néoplasmes du système nerveux central en Afrique et plus particulièrement au Kenya, une prévalence d'environ 0,1 % peut être considérée comme proche de la réalité. La prévalence relative est mieux connue ; dans notre série, les néoplasmes du système nerveux central représentent 13 % des affections neurochirurgicales. Ce taux est plus élevé de 10 % que celui des autres centres neurochirurgicaux, ce qui est probablement dû au fait que plusieurs de nos patients proviennent des régions avoisinantes. La fréquence des différents types de néoplasmes de notre série figure dans le Tableau I.

Tableau I. Fréquence des différents types de tumeurs du SNC.

Type de tumeurs	Nombre de cas	%
Gliomes	291	44,6
Méningiomes	131	20,0
Adénomes pituitaires	54	8,2
Neurinomes	46	7,0
Sarcomes	48	7,3
Tumeurs embryonnaires	20	3,0
Craniopharyngiomes	34	5,2
Tumeurs métastatiques	17	2,6
Ostéomes	7	1,0
Lipomes	5	0,7
TOTAL	653	

Les tumeurs malignes (gliomes, sarcomes, métastases) sont légèrement plus fréquentes (356 cas; 54,5 %), que les tumeurs bénignes (méningiomes, adénomes hypophysaires, neurinomes, tumeurs embryonnaires, craniopharyngiomes, lipomes et ostéomes) (297 cas; 45,5 %), mais si l'on considère qu'un grand nombre de gliomes de l'enfant sont des spongioblastomes bénins, l'incidence réelle serait donc à peu près de 50 % de tumeurs bénignes et de 50 % de tumeurs malignes.

La fréquence des tumeurs du système nerveux central en fonction de l'âge apparaît dans le Tableau II. La prévalence des tumeurs du système nerveux central chez les patients africains est très élevée au cours des trois premières décennies (369 cas ; 56,5 %), contrairement à ce qui est rapporté dans les études occidentales où ces tumeurs surviennent entre 35 et 55 ans. Cela s'explique par le fait qu'au Kenya 50 % de la population a moins de 50 ans et que l'espérance de vie en Afrique d'une façon générale est assez courte.

Tableau II. Fréquence des tumeurs du SNC selon l'âge.

Age (ans)	Nombre de cas	%
0-10	147	22,5
11-20	118	18,0
21-30	104	15,9
31-40	92	14,0
41-50	116	17,7
51-60	54	8,2
61-70	17	2,6
plus de 70	5	0,7

La fréquence des tumeurs du système nerveux central en fonction du sexe est représentée dans le Tableau III. Elle est de 61 % pour les hommes contre 30 % pour les femmes. Dans les séries internationales, on note uniquement une légère prédominance

masculine mais pas une telle différence. Cela peut être expliqué soit par un taux élevé d'hospitalisation des hommes dans les hôpitaux africains, soit par une fréquence réellement élevée des tumeurs du système nerveux central parmi eux.

Tableau III. Fréquence des tumeurs du SNC selon le sexe.

Type de tumeurs	Hommes (n)	Femmes (n)
Gliomes	194	97
Méningiomes	71	60
Adénomes pituitaires	31	23
Neurinomes	0	16
Sarcomes	7	21
Tumeurs embryonnaires	9	11
Crâniopharyngiomes	19	15
Tumeurs métastatiques	11	6
Ostéomes	4	2
Lipomes	2	3
TOTAL	398 (61 %)	255 (39 %)

Tumeurs intracrâniennes

Parmi les 653 patients, 536 ont subi une intervention chirurgicale pour une tumeur intracrânienne. La fréquence relative du type histopathologique de ces tumeurs comparée à celle rapportée dans la littérature figure dans le Tableau IV : on ne note pas de différence significative en dehors d'une fréquence élevée des tumeurs embryonnaires, des crâniopharyngiomes et des sarcomes alors qu'il y a une faible fréquence des neurinomes de l'acoustique dans cette série.

Tableau IV. Répartition en pourcentage des types histopathologiques des tumeurs intracrâniennes dans les séries de différents auteurs.

Type de tumeurs	Cushing [2]	Olivecrona [5]	Zulch [9]	Ruberti [7]
Gliomes	36,6	46,6	43,3	49,6
Méningiomes	13,4	19,2	18,0	19,4
Adénomes pituitaires	17,8	8,5	8,0	10,0
Tumeurs embryonnaires	0,9	1,0	2,1	3,7
Crâniopharyngiomes	4,6	1,7	2,5	6,3
Neurinomes	8,7	8,0	7,6	3,1
Sarcomes	0,7	-	2,7	3,1
Métastases	3,2	3,4	4,0	2,2
Ostéomes	0,7	-	0,5	1,3

La fréquence élevée des gliomes est due probablement à la fréquence élevée des tumeurs intracrâniennes chez le sujet jeune (Tableau V).

Tableau V. Fréquence des néoplasmes intracrâniens selon l'âge.

Type de tumeurs	Tranche d'âge							
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	+ de 70
Gliomes	99	53	29	27	41	15	6	1
Méningiomes	6	8	26	21	33	7	1	2
Adénomes pituitaires	-	-	8	18	19	9	-	-
Tumeurs embryonnaires	9	4	6	-	1	-	-	-
Crâniopharyngiomes	17	12	2	1	2	-	-	-
Neurinomes	-	-	2	5	8	2	-	-
Sarcomes	4	3	2	-	5	3	-	-
Ostéomes	-	-	-	2	4	1	-	-

Au cours des deux premières décennies de la vie, il y a un nombre important de gliomes, avec une prépondérance des tumeurs de la fosse postérieure (médulloblastomes, astrocytomes ou spongioblastomes cérébelleux, épendymomes et épendymoblastomes) de même que les autres gliomes et sarcomes, avec peu de méningiomes mais beaucoup de tumeurs embryonnaires. Les crâniopharyngiomes sont fréquents, mais on note une absence totale de tumeurs hypophysaires (adénomes) et de neurinomes de l'acoustique. Les tumeurs du troisième ventricule sont fréquentes à cet âge et on a trouvé deux tumeurs de ventricules latéraux. L'âge moyen est caractérisé par la fréquence des méningiomes et des gliomes supratentoriaux (en particulier les astrocytomes et les glioblastomes), ainsi que des tumeurs pituitaires et des neurinomes de l'acoustique.

Dans la cinquième et la sixième décennie de la vie, la fréquence des glioblastomes et des tumeurs métastatiques est élevée, ainsi que celle des méningiomes, des tumeurs pituitaires et des neurinomes de l'acoustique ; au-delà de 60 ans, on observe des gliomes, quelques méningiomes, un sarcome et une tumeur métastatique. La répartition des tumeurs du système nerveux central en fonction du type histologique et du sexe est présentée dans le Tableau VI.

Tableau VI. Fréquence des néoplasmes intracrâniens selon le sexe.

Type de tumeurs	Hommes (n)	Femmes (n)
Gliomes	186	85
Méningiomes	56	48
Adénomes pituitaires	31	23
Tumeurs embryonnaires	9	11
Crâniopharyngiomes	19	15
Neurinomes	12	5
Sarcomes	10	7
Tumeurs métastatiques	8	4
Ostéomes	4	3
TOTAL	335 (62,5 %)	211 (37,5 %)

La fréquence chez les hommes (335 cas; 62,5 %) est beaucoup plus élevée que chez les femmes (211 cas; 37,5 %). Les tumeurs neuroépithéliales (gliomes et neurinomes) sont deux fois plus fréquentes chez les hommes. La répartition est sensiblement identique entre les deux sexes pour les tumeurs ectodermiques (adénomes hypophysaires et crâniopharyngiomes), les tumeurs mésodermiques (méningiomes et sarcomes) et les tumeurs embryonnaires (épidermoïdes et dermoïdes).

Dans la littérature, on note une légère prédominance masculine des tumeurs intracrâniennes [9] : 55,62 % pour les hommes contre 44,38 % pour les femmes.

La répartition de l'ensemble de ces tumeurs en fonction de leur siège sus- et sous-tentorial, apparaît dans les Tableaux VII et VIII.

Tableau VII. Siège préférentiel des tumeurs sus-tentorielles.

Type de tumeurs	Frontal	Sellaire	Temporal	3 ^e ventricule	Pariétal	Occipital	Intra-ventr.
Gliomes	61	4	41	14	27	12	5
Méningiomes	31	12	19	-	24	9	2
Adénomes pituitaires	-	54	-	-	-	-	-
Sarcomes	6	-	3	-	2	5	-
Tumeurs embryonnaires	8	2	2	4	-	1	-
Crâniopharyngiomes	-	34	-	-	-	-	-
Tumeurs métastatiques	3	-	2	-	6	1	-
Ostéomes	7	-	-	-	-	-	-
Total	116	106	67	18	59	28	7

Tableau VIII. Siège préférentiel des tumeurs sous-tentorielles.

Type de tumeurs	Ligne médiane	Ligne latérale	Cérébelleuse	Angle ponto-cérébelleux	Clivus
Gliomes	54	-	53	-	-
Méningiomes	1	3	1	2	1
Neurinomes	-	-	-	17	-
Sarcomes	-	1	-	-	-
Tumeurs embryonnaires	-	1	-	2	-

Tumeurs médullaires

Parmi les 653 tumeurs du système nerveux central, 117 étaient médullaires. Les données de la littérature concernant les types histopathologiques et celles de notre étude sont présentées dans le Tableau IX [1, 3, 6]. Il n'existe pas de différence significative entre les différentes séries sauf peut-être une fréquence plus élevée pour les gliomes intramédullaires et une fréquence plus faible pour les tumeurs intradurales extramédullaires dans notre série.

Tableau IX. Données de la littérature sur la fréquence des types histologiques des tumeurs médullaires.

Type de tumeurs	Adson [1]	Elsberg [3]	Rasmussen [6]	Ruberti [7]
Tumeurs extradurales	28. 7	28	36	30. 7
Tumeurs intradurales	54. 0	63	53	52. 2
Tumeurs intramédullaires	16. 6	8	11	17. 1

La fréquence des tumeurs médullaires en fonction de l'âge chez l'Africain est présentée dans le Tableau X. Dans notre étude, la fréquence des sarcomes et des gliomes dans les deux premières décennies de la vie est élevée ; dans la troisième et la quatrième décennie, il y a prédominance des neurinomes et des méningiomes et un nombre égal de gliomes et de sarcomes. Dans la cinquième et la sixième décennie, il y a une prédominance des méningiomes et des neurinomes, quelques sarcomes et un seul gliome.

Tableau X. Fréquence des néoplasmes médullaires selon l'âge.

Type de tumeurs	Age (en années)						
	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	60 +
Gliomes	4	8	5	2	1	-	-
Méningiomes	-	1	6	8	9	3	-
Neurinomes	-	3	4	11	10	1	-
Sarcomes	6	11	3	4	5	2	2
Métastases	-	-	-	1	-	3	1
Lipomes	1	3	-	1	-	-	-

La répartition des tumeurs médullaires selon le sexe est présentée dans le Tableau XI, et la répartition selon le siège est présentée dans le Tableau XII. Il existe une prédominance des tumeurs bénignes au niveau de la moelle cervicale avec une fréquence élevée des neurinomes et des méningiomes. La moelle thoracique est beaucoup plus affectée par les sarcomes, avec une faible fréquence des neurinomes et des méningiomes. Au niveau de la moelle lombaire on note également une prédominance des tumeurs bénignes : 9 neurinomes et lipomes contre 4 sarcomes et métastases.

Tableau XI. Fréquence des néoplasmes médullaires selon le sexe.

Type de tumeurs	Hommes (n)	Femmes (n)
Gliomes	11	9
Méningiomes	12	15
Neurinomes	15	14
Sarcomes	20	11
Métastases	4	1
Lipomes	3	2
Total	65 (55,5 %)	52 (44,5 %)

Tableau XII. Siège préférentiel des néoplasmes médullaires.

Type	Nombre
Rachis cervical	
Gliomes	9
Méningiomes	13
Neurinomes	14
	1
Rachis dorsal	
Gliomes	11
Méningiomes	14
Neurinomes	11
Tumeurs métastatiques	3
Sarcomes	28
Rachis lombaire	
Neurinomes	4
Tumeurs métastatiques	1
Sarcomes	3
Lipomes	5

Deux remarques peuvent être faites : la fréquence relativement élevée des tumeurs de la moelle cervicale par rapport aux tumeurs médullaires thoraciques (dans la littérature on note plutôt une fréquence élevée des tumeurs médullaires thoraciques), et le contraste entre la fréquence élevée des tumeurs bénignes de la moelle cervicale par rapport aux tumeurs malignes de la moelle thoracique.

Conclusion

Les conclusions demeurent identiques à celles qui ont été rapportées au symposium de Nairobi en 1971 sur les tumeurs du système nerveux central chez le sujet africain [7].

a - Chez l'Africain, il existe autant de tumeurs malignes que de tumeurs bénignes du système nerveux central.

b - La répartition selon le type histopathologique des tumeurs du système nerveux central entre les grandes séries et la nôtre est la même ; il n'existe que des différences de détails.

c - La fréquence des tumeurs du système nerveux central chez les patients africains est plus élevée au cours des deux premières décennies de la vie, contrairement à ce que l'on observe dans les pays développés où la fréquence est plus élevée entre 35 et 55 ans.

d - Les tumeurs du système nerveux central en Afrique sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme. Les tumeurs neuroépithéliales sont au premier plan et sont plus fréquentes chez l'homme.

e - Il existe une fréquence relativement élevée des tumeurs bénignes de la moelle cervicale par rapport aux tumeurs de la moelle thoracique. L'homme présente plus de tumeurs malignes extradurales que la femme.

Références

1. Adson A.W. (1938). Intraspinal tumours. Surgical considerations : collective review. *Internat Abstr Chir* ; 67 : 225-237.
2. Cushing H. (1932). *Intracranial tumours*. Thomas, Springfield.
3. Elsberg C.A. (1925). *Tumours of the spinal cord*. Hoerber, New York.
4. Kernohan J. W., Adson A. (1949). Simplified classification of gliomas. *Proc Mayo Clin* ; 24 : 71-75.
5. Olivecrona H. (1941). *Die spezielle chirurgie der Gehirnerkrankheiten*. 111 Bd., Enke - Verlag, Stuttgart : 193-374.
6. Rasmussen T.B., Kernohan J.W., Adson A.W., (1940). Pathological classification with surgical consideration, of intraspinal tumours. *Ann Surg* ; 111 : 513-530.
7. Ruberti R.F. (1971). Tumours of the central nervous system in the African. *East African Med J* ; 48 : 576-584.
8. Ruberti R.F. (1989). Tumours of the central nervous system in the African. *African J Neurol Sci* ; 8 : 24-29.
9. Zülch K.J. (1957). *Brain Tumours*. Springer Publishing Company Inc., New York.

15

Les épilepsies au Togo

K. E. GRUNITZKY*, M. DUMAS**, K. TATAGAN-AGBI*, B. BOUTEILLE*,
M. HEGBE*, E. ELLA-MAM, H. RAMIANDRISOA*, A. BALOGOU*, M. BELO,
A. BELLOW*

* *CHU de Lomé, BP 4231, Lomé, Togo.*

** *Faculté de Médecine, Limoges, France.*

Nous rapportons les résultats de trois études épidémiologiques visant à évaluer les prévalences et l'incidence de l'épilepsie et de la cysticercose au Togo.

La première, menée dans la région de la Kozah au nord du Togo en 1987, a concerné un échantillon de 5 264 sujets âgés de plus de 15 ans. La deuxième, menée en 1989, de type exhaustif utilise le protocole OMS et concerne une population rurale, stable et homogène d'environ 20 000 habitants. La troisième concerne des patients épileptiques (228 reçus entre le 1^{er} janvier 1989 et le 30 juin 1990 au CHU de Lomé). Elle vise à évaluer la fréquence de la cysticercose chez les sujets épileptiques en fonction de leur région de provenance. Le diagnostic de crise d'épilepsie est uniquement clinique dans la première enquête et en plus électroencéphalographique dans les deux dernières. Le diagnostic de cysticercose a été affirmé par la présence d'au moins un des trois critères suivants :

- sérologie supérieure ou égale à 0,400 au test ELISA,
- présence de cysticerques à l'examen anatomo-pathologique des kystes sous-cutanés,
- calcification typique à la radiographie des parties molles.

Les prévalences les plus élevées de l'épilepsie se retrouvent dans les régions septentrionales (16,7 pour mille chez les sujets âgés de plus de 15 ans et où la cysticercose est globalement responsable de 29,5 % des épilepsies). La prévalence la plus faible est de 12,7 pour mille dans la région où il n'existe ni élevage, ni consommation de porc. En milieu hospitalier chez 8,9 % des patients, l'épilepsie est associée à une cysticercose.

16

Aspects épidémiologiques de la trypanosomiose humaine africaine dans le département de l'Atacora (Nord Bénin)

R. JOSSE*, A. MASSOUGBODJI, J. GABA, A. STANGHELLINI, D. GAZARD,
P. CATTAND, T. ZOHOON*, B. C. SADELER, M. DUMAS**

* *Cotonou, Bénin.*

** *Faculté de Médecine, Limoges, France.*

Objectif

Evaluer la situation épidémiologique réelle de la trypanosomiose humaine africaine (THA) dans le foyer "historique" de l'Atacora où le nombre des cas de malades confirmés demeure faible entre 1979 et 1988 (16 cas).

Méthodologie

- Prospection classique dans 16 villages des deux sous-préfectures en cause (Matéri et Tanguéta).
- Screening de la population par test CATT sur sang complet.
- Tout sujet positif est examiné soigneusement avec palpation ganglionnaire, ponction si possible, recherche des trypanosomes par CTC et microcolonnes DAEC. Un CATT sur sérum avec titrage est également réalisé (suspect si $\geq 1/8^e$).

Résultats

Au total, 7 793 personnes ont été examinées (présentation 76,3 %). Dans le foyer de Matéri : 2 879 personnes ont été testées (présentation 68,5 %), 12 CATT positifs ou douteux ($0,4 \pm 0,2$ %) dont 1 sujet T+ (0,03 %). Dans le foyer Tanguiéta : 4 914 personnes ont été vues (présentation 81,8 %), 28 CATT positifs, 50 CATT douteux dont 10 confirmés par titrage du sérum $>1/8$, soit 38 sujets suspects immunologiques ($0,8 \pm 0,2$ %), aucun sujet retrouvé T+.

Conclusions

Dans ce département septentrional du Bénin où les forêts galeries se sont raréfiées et où la sécheresse ne cesse de sévir. Une enquête entomologique complémentaire est prévue. L'endémie sommeilleuse semble stagner à un niveau bas en rapport avec le faible nombre des cas rapportés lors des dix dernières années. Une surveillance active menée régulièrement et intégrée aux autres activités de santé doit permettre de contrôler facilement cette zone.

PARTIE II

Manifestations neurologiques associées à VIH en zone tropicale

17

Les infections rétrovirales sous les tropiques

C. M. POSER

Département de Neurologie, Harvard Medical School et Hospital Beth Israel, Boston, MA, USA.

Parmi les infections rétrovirales, l'infection par le virus de l'immunodépression humaine (VIH) a pris l'ampleur d'une épidémie dans l'Afrique subsaharienne. La séropositivité est retrouvée partout mais présente curieusement de larges variations au sein des différentes populations noires du continent africain. Les aspects cliniques du SIDA prennent des formes souvent différentes de celles observées en Amérique et en Europe, tout particulièrement en ce qui concerne la nature des infections opportunistes. Le mode de transmission est également différent en ce sens qu'il est presque exclusivement hétérosexuel chez l'adulte. La transmission de la mère à l'enfant est fréquente, mais la transmission par aiguilles infectées chez les drogués, par transfusion ou par relations homosexuelles est d'importance mineure. Un des problèmes majeurs pour les techniciens de la santé travaillant en Afrique est l'ignorance des modes de transmission [6,27].

L'infection par le VIH

L'éventail des maladies neurologiques causées par le VIH est large et intéresse de nombreux domaines du système nerveux. La physiopathologie de ces manifestations et leur siège anatomique est variable [20] (Figure 1). Pendant la période de latence, lorsque l'immunosuppression est peu marquée, des méningites aseptiques, éventuellement à rechutes ou chroniques, peuvent survenir. De même des anomalies électrophysiologiques peuvent être observées à l'EEG ou à l'EMG. Des polyradiculonévrites inflammatoires sont également caractéristiques de ces stades précoces. La démence, les mono-

névrites multiples ainsi que les atteintes musculaires débutent au stade de l'ARC (AIDS Related Complex). Au stade de SIDA évolué, les démences, les myélopathies, les poly-névrites sensitives sont plus fréquentes que les atteintes musculaires. Les causes de l'atteinte neurologique sont variables, incluant des maladies virales variées ainsi que la classique encéphalite subaiguë du SIDA à cellules géantes multinucléées. Outre la toxoplasme et la cryptococcose qui sont le plus souvent en cause, plusieurs types d'infections opportunistes non virales rares et trompeuses peuvent être en cause [22] (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. aviaire*, *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Listeria*, *Nocardia*...).

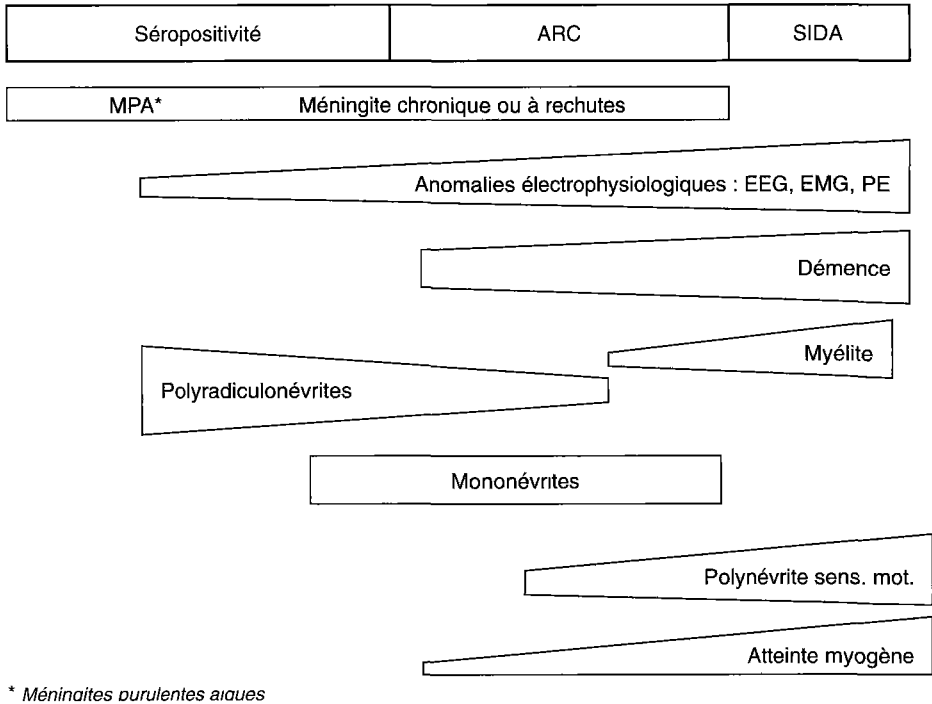


Figure 1. Complications neurologiques de l'infection VIH selon le stade évolutif de la maladie.
*Méningites purulentes aiguës. D'après Korálnik et Hirschel [3].

Il n'est pas inintéressant de comparer les infections opportunistes observées en Afrique à celles observées chez les patients américains. Par exemple, au cours des SIDA africains, la pneumocystose, les pneumonies interstitielles, ou les deux, sont observées chez 25 % des patients ; la cryptococcose méningée chez 13 % et la toxoplasme cérébrale chez 21 %, alors que chez les patients américains ces atteintes se chiffrent respectivement à 63,6 %, 6,8 %, et 2,5 %. Ces différences ont également été notées en Haïti et à Trinidad [5,9]. Il faut cependant remarquer que les moyens diagnostiques sont considérablement plus performants en Belgique qu'au Zaïre, ce qui rend compte également des différences de pourcentage.

En Afrique, une maladie neurologique est hautement évocatrice d'une infection par le VIH. Ainsi en est-il du caractère très évocateur d'une paralysie faciale isolée (100 %), d'une éruption zostérienne, d'une cryptococcose ou d'une tuberculose méningée [10,7,3] (Tableaux I et II).

Tableau I. Valeur prédictive de l'atteinte du système nerveux comme indicateur de l'infection VIH-1 à Bangui, Centre Afrique.

	Nbre de cas	VIH-1 (+)	Valeur prédictive %
Paralysie faciale isolée	4	4	100
Zona	9	9	100
Méningite à cryptococque	8	8	100
Méningite purulente	21	9	43
Méningo-encéphalite	13	8	62
Déficit focal	16	9	56
Méningite tuberculeuse	3	3	100
Coma	13	10	77

Modifié d'après Di Costanzo *et al.* [10]

Tableau II. Atteintes du système nerveux associées à la présence d'anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 à Abidjan, en Côte-d'Ivoire.

Centrale	Périphérique
Méningo-encéphalite	Syndrome de la queue de cheval
Méningite lymphocytaire	Polyradiculonévrite
Méningo-myélite	Polyneuropathie ataxiante
Méningo-myélo-radiculite	Neuropathie distale sensitivomotrice
Démence	Mononévrite

Séropositivité	Nombre de cas	
	Centrale	Périphérique
Sérologie HIV-1 +	2	3
Sérologie et CSF HIV-1 +	4	0
Sérologie HIV-2 +	1	0
Sérologie HIV-1 et 2 +	0	3
Sérologie et CSF HIV-1 et 2 +	12	4

Modifié d'après Giordano *et al.* [13]

Une méningite purulente, une encéphalite, une méningoencéphalite, de même que des déficits neurologiques focaux, sont relativement évocateurs. Il est vraisemblable que la plupart des déficits focaux sont en rapport avec une toxoplasmose cérébrale qui, en règle générale, ne peut être diagnostiquée car une scannographie est rarement possible.

Une des caractéristiques des infections rétrovirales en Afrique est la fréquence avec laquelle on trouve une double séropositivité vis-à-vis du VIH-1 et du VIH-2 à la fois

dans le sang et le LCR[13]. La liste des manifestations neurologiques observées en Côte-d'Ivoire est inscrite dans le Tableau II et il est frappant d'y constater que dans la plupart des cas la sérologie est positive à la fois pour le VIH-1 et le VIH-2.

En Afrique, le VIH-2 semble un agent responsable du SIDA à côté du VIH-1. Dans 14 cas observés à Paris chez huit Africains et six Européens, ayant tous eu des contacts sexuels en Afrique, il existait une infection du système nerveux par des germes opportunistes comme les toxoplasmes, les cryptocoques, les cytomégalovirus, et l'herpes-zoster virus. La différence la plus importante avec l'infection VIH-1 est une période d'incubation et une durée de survie apparemment plus longues [26]. Un groupe de patients similaires a été observé à Lisbonne, la plupart d'entre eux étant originaires de Guinée-Bissau [4]. Le rôle exact de l'infection VIH-2 est encore mal précisé. A côté de son rôle pathogène propre, il pourrait être un facteur important dans le déclenchement du SIDA chez une personne séropositive vis-à-vis du VIH-1.

Il est important de comprendre que les infections opportunistes ne font que refléter les expositions environnementales. Aussi n'est-il pas surprenant que l'infection par le cytomégalovirus et la toxoplasmose, cette dernière étant rarement diagnostiquée sur des éléments de certitude, soient fréquemment retrouvées au cours du SIDA africain. Parmi les infections opportunistes qui traduisent une infection quiescente chez les Noirs africains, on retrouve la syphilis, qui est présente dans 30 % des cas, le cytomégalovirus dans 100 %, et la toxoplasmose dans 50 % à 75 % des cas [14].

La relation entre l'infection VIH et certaines infections endémiques en Afrique est intéressante. Il existe une potentialisation entre VIH et lèpre ; il ne semble pas y avoir d'interaction entre le VIH et le paludisme [21], mais il peut y avoir un effet indirect puisque les enfants paludéens deviennent rapidement anémiques et lorsqu'ils sont transfusés le risque de contamination par le VIH augmente : de 21.5 fois après deux transfusions, et de 43 fois après trois transfusions. La tuberculose est à l'évidence fréquente au cours du SIDA, et le taux de séropositivité atteint 67 % chez les patients souffrant d'une tuberculose extra-pulmonaire, y compris les méningites tuberculeuses. Chez 450 patients zairiens atteints de SIDA la séropositivité vis-à-vis de l'antigène cryptococcique est retrouvée dans 12 % des cas, alors que le cryptococque lui-même est retrouvé dans 29 % des liquides céphalo-rachidiens (LCR). Il ne semble pas exister d'interaction entre le SIDA et la trypanosomiase [11].

Un zona [7] ou une paralysie faciale périphérique isolée [3] sont très évocateurs d'une infection VIH chez les personnes vivant dans des régions endémiques, qui sont apparemment en bonne santé par ailleurs, ou qui n'ont que des symptômes mineurs aux stades très précoces de la maladie ou au stade de l'ARC. Alors que la méningite cryptococcique était rare en Afrique avant l'épidémie VIH, elle est devenue un indicateur de la présence du SIDA dans presque 100 % des cas. En République Centrafricaine on la retrouve dans 4,3 % à 11,4 % des cas de SIDA avérés. Cette fréquence implique la nécessité d'examiner le LCR devant tout syndrome méningé ou toute fièvre inexpliquée dans les régions d'endémie VIH, et tout particulièrement s'il existe des signes d'immunodéficience [10]. Malheureusement les moyens d'exploration paracliniques comme des études bactériologiques ou virologiques poussées, les scanners ou les examens en résonance magnétique nucléaire ne sont pas disponibles, et les études nécropsiques sont généralement impossibles. Toutes ces conditions font que le diagnostic étiologique précis des complications neurologiques du SIDA en Afrique est rarement possible. Qui plus est, même les tests sérologiques du VIH peuvent être difficiles à obtenir.

Pour aboutir au diagnostic clinique de SIDA, quand les tests sérologiques ne peuvent être obtenus, des critères spécialement adaptés à l'Afrique ont été établis en 1985 à Bangui, République Centrafricaine, et ont été largement utilisés depuis [29]. Il y a trois critères majeurs : une fièvre inexpliquée évoluant depuis plus d'un mois, une diarrhée inexpliquée évoluant aussi depuis plus d'un mois, une perte de poids supérieure à 10 % du poids habituel, et six critères mineurs : un rash maculo-papuleux, une candidose buccale, un zona chronique ou récidivant, un herpès grave ou récidivant, une toux inexpliquée depuis plus d'un mois, des adénopathies dans plus d'une région en dehors des régions inguinales. L'existence d'au moins deux critères majeurs et d'un critère mineur en l'absence d'autres causes d'immunosuppression comme un cancer ou une malnutrition sévère est suffisante pour porter le diagnostic de SIDA. En outre, la présence d'un sarcome de Kaposi généralisé ou d'une méningite à cryptococque suffit à elle seule pour porter le diagnostic de SIDA. La fiabilité de ces critères a été confirmée dans une étude faite à Kinshasa (Zaïre) par Colebunders *et al.* [8], qui ont établi que la sensibilité de ces critères était de 59 %, leur spécificité de 90 % et leur valeur prédictive de 74 %. Un score basé sur les critères de Bangui fournit ainsi une méthode de diagnostic clinique tout à fait correcte [12] (Tableau III).

Tableau III. Essai de quantification de la valeur diagnostique des différents signes cliniques du SIDA *scoring system*.

	Score
Signes majeurs	4
Perte de poids > 10 %	4
Fatigue > 1 mois	4
Herpes ou zona (dans les 5 ans)	4
Eruption papuleuse prurigineuse	4
Candidose orale	4
Sarcome de Kaposi	14
Méningite à cryptococques	14 *
Signes de valeur moyenne	
Fièvre > 1 mois	3
Diarrhée > 1 mois	3
Signes mineurs	
Toux	2
Polyadénopathies	2
Signes neurologiques (?)	2

* Non notée in "Bangui Who definition"
D'après Georges *et al.* [12]

Le faible "AIDS score" enregistré chez des patients avec une atteinte neurologique hautement évocatrice (il est de 2,1 au cours des zonas ou des paralysie faciales périphériques, et de 2,5 au cours des méningites purulentes [10]) démontre bien que l'atteinte du système nerveux au cours de la maladie survient chez des patients qui n'ont pas le

tableau clinique du *slim disease* habituellement observé chez les patients africains atteints de SIDA. Cela signifie qu'une atteinte neurologique aiguë, rapidement fatale, chez un Noir africain constitue souvent un mode de passage entre un stade d'immunodépression modérée vers un SIDA confirmé. Aussi les signes neurologiques doivent être ajoutés aux indicateurs diagnostiques en ce qui concerne le SIDA tropical en vue d'améliorer la valeur des critères de Bangui/Who [10].

Un aspect important des complications neurologiques du SIDA est l'encéphalopathie de la *démence complex*. Les signes cliniques caractéristiques sont rapportés dans le Tableau IV [16].

Tableau IV. Manifestations cliniques de l'*AIDS Dementia Complex* (ADC)

Manifestations fréquentes	Troubles mnésiques
	Difficultés de concentration
	Apathie
	Repli sur soi
	Troubles psychomoteurs
	Aboulie
Manifestations possibles	Céphalées discrètes
	Déficits moteurs
	Crises convulsives
	Troubles psychiatriques
Manifestations rares	Baisse de la conscience
	Aphasie
	Apraxie

D'après Ho [16]

Il semble exister des différences de fréquence de ce syndrome en ce sens qu'il est rare en Afrique de l'Ouest [10,13] et relativement fréquent en Tanzanie [17]. La neuropathologie du syndrome démentiel du SIDA est en rapport avec une encéphalite subaiguë. Une démyélinisation diffuse touchant presque toute la substance blanche à la fois du cerveau et du cervelet est caractéristique [19]. Cet aspect est net à la fois au scanner et à l'IRM et sans doute secondaire à la présence du virus au sein des oligodendrocytes [15]. Par ailleurs, l'IRM laisse penser que les atteintes les plus disséminées de la substance blanche sont secondaires à un autre processus pathologique. L'encéphalite du VIH dans sa forme typique est le résultat de l'invasion du système nerveux central par le virus et de la formation de cellules géantes à partir des macrophages [24]. Pourtant, dans certains cas, ces dernières sont absentes et le cerveau est le siège de ce que l'on peut appeler une leucoencéphalopathie para-infectieuse comportant : des lésions inflammatoires périvasculaires faites d'infiltrats lymphocytaires, d'œdème, et d'une démyélinisation similaire à ce que l'on observe dans les encéphalomyélites postinfectieuses ou postvaccinales. De fait les techniques d'immunohistochimie mettent en évidence des antigènes viraux dans les cellules endothéliales et dans les cellules géantes [20]. Au cours de l'infection VIH, malgré l'immunodéficience, il peut y avoir quand même un certain degré de réponse immunitaire aussi bien vis-à-vis du VIH que vis-à-vis des différents agents infectieux opportunistes. C'est pour cette raison que certains de ces tableaux réagissent bien à la corticothérapie [23].

Le degré de l'infection par le VIH varie beaucoup d'une population à l'autre. L'incidence de la maladie est élevée au centre du continent africain, moyenne dans certaines régions de l'Ouest, et très basse ailleurs [2] (Figure 2).



Figure 2. Distribution de la prévalence HIV en Afrique.

La différence de fréquence de survenue des signes neurologiques dans les différentes études rapportées est impressionnante : de 10 % dans une étude congolaise, elle passe à 19,1 % dans une autre, alors qu'elle n'est que de 6,1 % dans une étude zairoise [29].

Ces différences entre les pays et les groupes ethniques laissent penser que plusieurs cofacteurs pourraient jouer un rôle selon les régions d'Afrique. Ceux-ci pourraient être liés à l'environnement et en relation avec d'éventuelles infections immunosuppressives comme le paludisme, les parasitoses, les viroses, ou les maladies sexuellement

transmissibles, ou encore en relation avec la malnutrition. Enfin des facteurs génétiques pourraient expliquer les larges différences des taux de séropositivité observées dans les différentes régions d'Afrique [6].

L'infection par le *human T-lymphotropic virus-1* (HTLV-1)

L'autre infection rétrovirale importante dans les pays tropicaux est l'infection par le HTLV-1. La manifestation neurologique la mieux connue au cours de l'infection par ce virus est la paraplégie spastique tropicale (PST) ou paraplégie associée au HTLV-1 (PAH), qui a été définie comme une myéloneuropathie progressive avec présence d'anticorps anti-HTLV-1 à la fois dans le sang et le LCR. Le tableau clinique subaigu puis chronique comporte une spasticité et une faiblesse des membres inférieurs qui sont les symptômes majeurs. Une hyperréflexie qui touche également les membres supérieurs, un signe de Babinski, associés à des paresthésies et à une hypoesthésie superficielle des membres inférieurs, à une hypoesthésie vibratoire, sont les principaux signes. Des lombalgies sont très fréquentes, de même que des mictions impérieuses et une impuissance sexuelle. Une atteinte neurogène périphérique associée est également fréquente. Des manifestations extraneurologiques sont souvent associées, en particulier des alvéolites lymphocytaires, des myosites, des syndromes secs, des lymphocytes à noyaux circonvolutés [28].

L'IRM montre clairement qu'en plus de l'atteinte prédominante de la moelle, la substance blanche cérébrale est le siège d'une atteinte diffuse qui rappelle ce que l'on voit dans la sclérose en plaques (SEP). Une étude [18] fait état de 59 % d'images anormales à l'IRM, comportant dans tous les cas des lésions sous-corticales et de la substance blanche hémisphérique avec, dans la moitié des cas, des images périventriculaires.

En Afrique de l'Ouest (Côte-d'Ivoire, Sénégal, Togo, et Burkina Faso) on retrouve une sérologie HTLV-1 positive dans des situations variées, telles des neuropathies, des paralysies des nerfs crâniens, des paraplégies spastiques, des méningoencéphalites, des myélopathies, et des manifestations neurologiques diverses [25]. La sérologie VIH-1 ou VIH-2 est aussi positive dans un certain nombre de ces cas. Au total 7,3 % seulement des paraplégies spastiques sont associées uniquement à l'HTLV-1, la plupart d'entre elles étant également associées à une infection par le VIH-1 ou le VIH-2. Il en est de même en Ethiopie où seulement 10 % des patients atteints de paraplégie spastique tropicale sont positifs vis-à-vis du HTLV-1 [1].

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la PAH pourrait être l'équivalent tropical de la sclérose en plaques et que le HTLV-1 pourrait être l'agent étiologique de la SEP. Cela est peu probable puisque à travers 80 publications on ne retrouve que 4,2 % de SEP séropositives vis-à-vis du HTLV-1. Il faut souligner que ce chiffre est artificiellement élevé par la très haute fréquence de SEP japonaises vivant dans les régions d'endémie HTLV-1. Plus important est le fait que les anticorps anti-HTLV-1 n'ont été retrouvés dans le LCR que 10 fois (1,2 %) de 880 cas de SEP ; 7 des 10 positifs appartiennent aux très discutables cas suédois.

Conclusion

Beaucoup d'inconnues persistent en ce qui concerne les modes de contamination du système nerveux par le VIH au cours du SIDA tropical. Les données dont on dispose sont souvent incomplètes en raison de l'absence de méthodes diagnostiques disponibles dans les pays développés. Les grandes différences observées dans les tableaux neurologiques d'un pays à l'autre, les énormes variabilités dans les taux de séropositivité au sein du continent africain, le large éventail des infections opportunistes, laissent penser que des cofacteurs environnementaux et génétiques jouent un rôle important dans l'expression de l'infection VIH au sein des populations autochtones vivant dans les régions tropicales. Le rôle exact du VIH-2 reste mystérieux. En ce qui concerne l'infection HTLV-1, il existe peut-être des facteurs de protection qui font que le virus affecte moins souvent les Noirs africains que les Japonais ou les Noirs d'Amérique du Sud ou des îles Seychelles.

Remerciements

Que soient remerciés : le Pr Michel Dumas (Institut d'Epidémiologie Neurologique, Limoges, France), Mme Delia Siedle (Royal Society of Medicine, London, UK), pour leur aide inestimable dans l'obtention d'un nombre important de publications. Ma femme, Joan Crawford, nous a donné de judicieux conseils de rédaction et ma secrétaire, Shella Golden, s'est acquittée admirablement des modifications de dernière heure. Le Pr J.C. Vernant a assuré la traduction en français de ce texte.

Références

1. Abebe M., Haimanot R., Gustafsson A., *et al.* (1991). Low HTLV-1 seroprevalence in endemic tropical spastic paraparesis in Ethiopia. *Tr Roy Soc Trop Med Hyg* ; 85 : 109-112.
2. Amat -Roze J., Coulaud J., Charmot G. (1990). La géographie de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en Afrique noire : mise en évidence de facteurs d'épidémisation et de régionalisation. *Bull Soc Pathol Ex* ; 93 : 137-148.
3. Belec L., Georges A., Vuillecard E., *et al.* (1989). Paralyse faciale périphérique isolée : indicateur de l'infection VIH-1 à Bangui, Centrafrique. *Med Mal Inf* ; 19 : 56-57.
4. Clavel F., Kamal M., Chamaret S., *et al.* (1987). Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in Africa. *N Engl J Med* ; 316 : 1180-1185.
5. Clumeck N., De Wit S. (1988). AIDS in Africa. Fleming A. *et al.*, eds. *The global impact of AIDS*. New York, Alan R. Liss : 331-349.
6. Clumeck N. (1989). Aids in Africa. Levy J., ed. *AIDS : Pathogenesis and treatment*. New York, Marcel Dekker : 37-63.
7. Colebunders S., Mann J., Francis H., *et al.* (1988). Herpes zoster in African patients : a clinical predictor of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* ; 157 : 314-318.
8. Colebunders S., Mann J., Francis H. (1987). Evaluation of a clinical case - definition of acquired immunodeficiency syndrome in Africa. *Lancet* ; 1 : 492-494.
9. Colebunders S., Perriens J., Kapita B. (1988). Clinical manifestations and management of adults with HIV infection. *Baillere's Clin Trop Med Commun Dis* ; 3 : 51-72.

10. Di Costanzo B., Belec L., Testa J., *et al.* (1990). Séroprévalence de l'infection HIV au sein d'une population de patients neurologiques en République Centrafricaine. *Bull Soc Pathol Ex* ; 83 : 425-436.
11. Fleming A. (1990). Opportunistic infections in AIDS in developed and developing countries. *Tr Roy Soc Trop Med Hyg* ; 84 (Suppl 1) : 1-6.
12. Georges A., Lesbordes J., Martin P., *et al.* (1987). The diagnosis of HIV infection in Africa. Giraldo G. *et al.*, eds. AIDS and associated cancers in Africa. *Int Symp Naples*. Basel, Karger, 1988; 278-282.
13. Giordano C., Kouassi E., Boa F., *et al.* (1989). Manifestations neurologiques associées à la présence d'anticorps anti-HIV-1 et HIV-2 à Abidjan. *Pub Med Afr* ; 22 : 55-64.
14. Goodgame R. (1990). AIDS in Uganda-clinical and social features. *N Engl J Med* ; 323 : 383-389.
15. Gyorkey F., Melnick J., Gyorkev P. (1987). Human immunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. *J Infect Dis* ; 155 : 870-876.
16. Ho D. (1989). The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) dementia complex. *Ann Intern Med* ; 111 : 400-410.
17. Howlett W., Nkya W. (1988). Neurological features of HIV-1 infection in Northern Tanzania. IIIrd Int Conf AIDS and associated cancers in Africa. *Arusha*. Abstract Ps4-3.
18. Kira J., Mina S., Itoyama Y., *et al.* (1988) Leukoencephalopathy in HTLV-1-associated myelopathy ; MRI and EEG data. *J Neurol Sci* ; 87 : 221-232.
19. Kleihues P., Lang W., Burger P., *et al.* (1985). Progressive diffuse leukoencephalopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol* ; 68 : 333-339.
20. Korálnik J., Hirschel B. (1991). Complications neurologiques de l'infection par le virus d'immunodéficience humaine. *Presse Med* ; 20 : 1129-1135.
21. Muller O., Moser R., Guggenberger P., *et al.* (1991). AIDS in Africa. *N Engl J Med* ; 324 : 847-848.
22. Pons V., Jacobs R., Hollander H. (1988). Non-viral infections of the CNS in patients with AIDS. In : Rosenblum L. *et al.*, eds. AIDS and the nervous system. New York, Raven Press : 263-283.
23. Poser C. (1990). White matter lesions of AIDS encephalomyelitis. *Lancet* ; 336 : 757-758.
24. Pumarole-Sune T., Navia B., Cordon-Cardo C., *et al.* (1987). HIV antigens in the brains of patients with the AIDS dementia complex. *Ann Neurol* ; 21 : 490-496.
25. Ramiandrisoa H., Dumas M., Giordano C., *et al.* (1991). Human retroviruses HTLV-1, HIV-1, HIV-2 and neurological diseases in West Africa. *J Trop Geog Neurol* ; 1 : 39-44.
26. Saimot A., Matheron S., Brun-Vezinet F. (1988). Manifestations cliniques de l'infection HIV-2. *Med Mal Inf* ; 18 : 707-712.
27. Schrijvers D., Dupont A., Meheus A. (1991). Knowledge and impact of AIDS in Gabon. *Int J Std AIDS* ; 2 : 297-298.
28. Vernant J.C., Maurs L., Gessain A., *et al.* (1987). Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type 1 : a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* ; 21 : 490-496.
29. Who workshop on AIDS in Central Africa, Bangui, Central African Republic. *Who/Cds/ AIDS 85 N° 1*, 1985.

18

Atteinte neurologique dans une cohorte de 48 enfants infectés par le VIH dont la majorité est d'origine antillaise

S. ROY, G. GEOFFROY, N. LAPOINTE, J. MICHAUD

Sainte-Justine Hospital, Montreal (Québec), Canada.

Cette étude rétrospective a été effectuée à l'hôpital Sainte-Justine de Montréal et porte sur 48 enfants infectés par le VIH entre 1981 et 1991. Ces enfants étaient 36 fois de race noire (2 familles africaines d'origine antillaise), 11 fois d'origine blanche et 1 fois d'origine vietnamienne.

Dix enfants étaient asymptomatiques et 38 présentaient des signes et des symptômes neurologiques. Le diagnostic a été confirmé par sérologie, par coculture du VIH ou par des données cliniques et immunologiques pertinentes. Un enfant prématuré est décédé quelques semaines après sa naissance d'une hémorragie cérébrale ; il a été exclu de l'analyse. L'affection était post-transfusionnelle 2 fois et par transmission maternelle 46 fois. De ces 46 enfants, 25 étaient de sexe masculin et 21 de sexe féminin.

Les résultats de notre étude (Tableau I) concordent avec ceux de la littérature qui indiquent généralement une fréquence élevée de l'atteinte neurologique chez les enfants infectés par le VIH. La fréquence de l'atteinte neurologique semble plus élevée en Amérique du Nord qu'en Europe ; elle serait moindre en Afrique. L'atteinte neurologique est notée dans 58% des cas (28/48) des enfants de notre étude. Ces résultats néan-

moins sous-estiment l'incidence réelle du problème car chez les autres enfants l'examen neurologique était normal mais, chez cinq d'entre eux, il existait une atrophie cérébrale au scanner.

Tableau I. Observations neurologiques chez des enfants atteints d'encéphalopathie progressive (n=20 patients).

Observations neurologiques	% de patients
Diminution de la fonction cognitive (démence)	100
Diminution de la courbe de croissance	94
Dysfonctionnement de la voie corticospinale	85
Microcéphalie	55
Syndrome du tronc cérébral	15
Signes médullaires	10
Crises d'épilepsies	10
Scanner (17 patients)	
atrophie cérébrale	100
Calcification des noyaux gris centraux	29
EEG (9 patients)	
ralentissement diffus	67
LCR (11 patients)	
augmentation de la protéinorrachie	45

L'atteinte neurologique de l'enfant diffère considérablement de ce qui est rapporté chez l'adulte où les infections et les néoplasies sont plus fréquentes et généralement tardives. L'atteinte est précoce, survenant le plus fréquemment dans la première année de vie. L'enfant présente généralement une encéphalopathie subaiguë et progressive. 17 % (10/58) des enfants, c'est-à-dire 35 % des enfants neurologiquement atteints (10/28), avaient une encéphalopathie progressive caractérisée particulièrement par un retard des acquisitions cognitives, motrices et même une perte éventuelle des acquisitions. Des atteintes cortico-spinales sont également caractéristiques, progressant vers une quadriparésie spastique. Plus de la moitié des patients avait une microcéphalie.

Ce tableau clinique présente de nombreuses variations que nous allons illustrer : l'atteinte neurologique initiale chez 5 enfants a d'abord été stable avant de se détériorer. Chez un enfant, il y a d'abord eu une amélioration de l'état cognitif pendant 4 ans avant d'évoluer rapidement vers un syndrome démentiel. Un enfant a présenté une myélite transverse et a progressé 15 mois plus tard vers une encéphalopathie progressive. Un enfant atteint d'une encéphalopathie progressive a ensuite présenté à l'âge de 5 ans une atteinte médullaire avec altérations des potentiels évoqués.

Malgré les nombreuses variations, le syndrome est caractérisé par une absence de dyskinésies et de mouvements anormaux, de signes de dysfonctions cérébelleuses ou d'atteinte périphérique. Des convulsions apyrétiques n'ont été notées que chez deux enfants et des signes d'atteinte du tronc cérébral chez trois autres. Trois des huit autres enfants neurologiquement atteints avaient eu, pendant une période d'un an ou plus, une encéphalopathie statique accompagnée d'un retard du développement et des signes variables d'atteinte corticospinale stable. Une période d'observation trop brève pour les

cinq autres patients atteints n'a pu permettre une classification adéquate du syndrome. Quatorze enfants infectés à un âge moyen de 40 mois ne présentaient aucune atteinte neurologique décelable à l'examen ou à l'investigation. Un enfant est décédé à l'âge de 4 mois d'un accident cardio-vasculaire majeur d'origine non précisée.

Les études au scanner identifient sans difficulté une atrophie cérébrale associée à une encéphalopathie progressive de l'enfant mais également des calcifications (5 fois) au niveau des noyaux gris centraux qui seraient d'un mauvais pronostic. Dix-sept des vingt enfants avec une encéphalopathie progressive avaient au scanner une atrophie cérébrale alors qu'une atrophie cérébelleuse était moins fréquente.

Des examens électroencéphalographiques réalisés chez 9 enfants ayant une encéphalopathie progressive ont montré un ralentissement diffus de l'électrogenèse cérébrale dans les deux tiers des cas. Ce taux est plus élevé que ceux de la littérature.

Une autopsie a été pratiquée chez 10 des 20 enfants ayant une encéphalopathie progressive. Il existait à l'examen de la substance blanche une réaction microgliale et gliale, des nodules microgliaux et la présence de cellules géantes multinuclées dans 4 cas. Un enfant est décédé rapidement à l'âge de 7 mois, présentant des anomalies identiques. Chez un autre, ayant une encéphalopathie progressive, il existait un tableau histopathologique de leucoencéphalopathie. Une dégénérescence des faisceaux corticospinaux était notée chez cinq des dix enfants. Un enfant présentait une dégénérescence vacuolaire légère dans les faisceaux corticospinaux latéraux et dans les cordons postérieurs. Cette myélopathie vacuolaire, quoique fréquente dans la population adulte avec atteinte neurologique, est rarement retrouvée chez l'enfant.

Les néoplasies primaires du système nerveux et plus particulièrement les lymphomes sont connus dans l'infection à VIH de l'enfant mais ont une fréquence nettement moindre que chez l'adulte. Nous n'en n'avons retrouvé aucun cas, cependant 40% des enfants sont encore vivants et 20% ont plus de 5 ans. Ces complications augmenteront probablement en fréquence avec l'amélioration de la survie de ces enfants.

Moins fréquentes que dans la population adulte, les infections opportunistes du système nerveux ont été décrites dans la littérature pédiatrique. Dans cette étude, aucune infection opportuniste n'a été cliniquement diagnostiquée. Cependant, à l'examen histopathologique, une infection secondaire au cytomégalo virus a été retrouvée dans deux cas, une encéphalite à *Candida albicans* dans un cas et une méningite à *Streptococcus pneumoniae* dans deux autres cas.

L'atteinte du système nerveux de l'enfant est fréquente et précoce. Sa détection revêt un intérêt certain, car l'introduction d'une médication rétrovirale telle la zidovudine permet un meilleur contrôle de l'évolution neurologique et parfois une régression des symptômes. La mise en place d'un protocole prospectif d'évaluation neurologique et des examens tomodensitométriques permet de détecter très tôt cette atteinte cérébrale. Ces mesures permettent d'amorcer rapidement un traitement rétroviral ainsi qu'un programme de stimulation intellectuelle et de réhabilitation.

L'atteinte encéphalique de l'enfant infecté par le VIH est le plus souvent en relation avec le rétrovirus et se traduit par un syndrome caractéristique neurologique.

Références

1. Belman A.L., Ultman M.H., Horoupian D. (1985). Neurological Complications in Infants and Children with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Neurol* ; 18 : 560-566.

2. Belman A.L. (1990). AIDS and Pediatric Neurology. *Neurol Clin*; 8 : 571-603.
3. Brouwers P., Belman A.L., Epstein L.G. (1991). Central Nervous System Involvement : Manifestations and Evaluation. In : Pizzo PA, Wilfert, CM., eds. *Pediatric AIDS. The Challenge of HIV Infection in Infants, Children, and Adolescents*. Baltimore. Williams and Wilkins : 318-335.
4. Budka H., Wiley C.A., Kleihues P. (1991). HIV-associated Disease of the Nervous System : Review of Nomenclature and Proposal for Neuropathology-Based Terminology. *Brain Pathology*; 1 : 143-152.
5. Capron C., Duyme M. (1989). Assesment of effects of socio-economic status on IQ in a full cross-affecting study. *Nature* ; 340 : 552-554.
6. Day N.L., Jasperse D., Richardson G., et al. (1989). Prenatal exposure to alcohol : effect on infant growth and morphological characteristics. *Pediatrics* ; 84 : 536-541.
7. Dickson D.W., Belman A.L., Kim T.S., et al. (1989). Spinal cord pathology in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Neurology* ; 39 : 227-235.
8. Epstein L.G., Sharer L.R., Goudsmit J. (1988). Neurological and Neuropathological Features of Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. *Ann Neurol*; 23 (suppl.) : S19-S23.
9. Epstein L.G., Sharer L.R., Joschi V.V., et al. (1985). Progressive encephalopathy in Children with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Neurol* ; 17 : 488-496.
10. Epstein L.G., Sharer L.R., Oleske J.M. (1986). Neurological Manifestations of Human Immunodeficiency Virus in Children. *Pediatrics* ; 78 : 678-687.
11. Joncas J.H., Delage G., Chad Z., et al. (1983). Acquired or Congenital Immunodeficiency Syndrome in Infants Born of Haitian Mothers. *N Engl J Med*; 308 : 842.
12. Morbidity and Mortality Weekly Report 1987 ; 36 : 91-96.
13. Naeye R.L., Blanc W., Leblanc W., et al. (1973). Fetal complications of maternal heroin addiction : abnormal growth, infections, and episodes of stress. *J Pediatrics*; 83 : 1055-1061.
14. Oleske J., Minnefor A., Cooper R., et al. (1983). Immune Deficiency Syndrome in Children. *JAMA* ; 249 : 2345-2349.
15. Scott G.B., Buck B.E., Letermen J.G., et al. (1984). Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants. *N Engl J Med* ; 310 : 76-81.
16. Shanks G.D., Redfield R.R., Fischer G.W. (1987). Toxoplasma encephalitis in an infant with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* ; 6 : 70-71.

19

Manifestations neurologiques du SIDA chez des malades. Nécropsies

V.D. CAMARA, P.F. MOREIRA FILHO, W. TORRES, M.D. HAHN

Hôpital Universitaire Antonio Pedro, Université Fédérale Fluminense, Niteroi, Rio de Janeiro, Brésil.

L'étude a concerné 113 malades atteints de SIDA ayant présenté des troubles neurologiques centraux ou périphériques. Les patients ont eu un examen du liquide céphalo-rachidien, un scanner crânien, un électroencéphalogramme et une mesure des vitesses de conduction nerveuse. Tous ces malades sont décédés et ont été nécropsiés à l'hôpital universitaire Antonio Pedro.

Les principales causes retrouvées sont :

- | | |
|---|--------------------|
| - la toxoplasmose | (47 cas ; 41,5 %), |
| - la cryptococcose | (20 cas ; 17,6 %), |
| - les lésions aspécifiques | (17 cas ; 15,4 %), |
| - les méningo-encéphalites non bactériennes | (10 cas ; 8,8 %), |
| - les encéphalites à HIV | (6 cas ; 5,3 %), |
| - les encéphalites à cytomégalovirus | (6 cas ; 5,3 %), |
| - les neuropathies périphériques | (6 cas ; 5,3 %), |
| - les lymphomes | (5 cas ; 4,4 %), |

- les méningo-encéphalites bactériennes (3 cas ; 2,5 %),
- les accidents vasculaires (2 cas ; 1,7 %),
- la polyradiculomyélite par CMV (1 cas ; 0,8 %),
- l'histoplasmose (1 cas ; 0,8 %).

Chez 4 patients (3,5 %), l'examen est normal.

Les principales manifestations neurologiques rencontrées sont :

- des troubles mentaux (20 fois ; 17,6 %),
- un syndrome d'irritation méningée (13 fois ; 11,5 %),
- des crises convulsives (9 fois ; 7,9 %),
- un syndrome d'hypertension intracrânienne (9 fois ; 7,9 %),
- une hémiplégie (7 fois ; 6,2 %),
- une neuropathie périphérique (6 fois ; 5,3 %),
- un syndrome médullaire (3 fois ; 2,6 %).

La clinique ne correspondait pas toujours à l'anatomo-pathologie car des patients pouvaient présenter plusieurs manifestations neurologiques.

20

Manifestations neurologiques associées à l'infection VIH à Abidjan

B. KOUASSI, C. GIORDANO, Y. BOA, M. PIQUEMAL, B. ASSI, F. ETTIEN,
A. MILLOGO, M. DIAGANA, F. AKANI, I. DIOMANDE*, G. GERSHY-DAMET,
S. LUCAS, P. YAPI

CHU de Cocody, Abidjan, Côte-d'Ivoire.

** Faculté de Médecine d'Abidjan, Abidjan, Côte-d'Ivoire.*

Les manifestations neurologiques associées à l'infection par le VIH ne sont encore que très imparfaitement recensées en Afrique. Ce travail rapporte les résultats préliminaires d'une enquête effectuée à Abidjan, dans le seul service de neurologie de la Côte-d'Ivoire, actuellement considérée comme une zone de très forte endémie au VIH.

Objectifs

Les objectifs fixés étaient :

- déterminer la séroprévalence du VIH dans le service de neurologie,
- préciser les aspects cliniques et paracliniques des manifestations neurologiques associées à l'infection par le VIH,
- évaluer la fréquence des symptômes et signes neurologiques en fonction des différents stades de l'infection par le VIH.

Méthodologie

Dans le cadre d'une étude multicentrique qui a débuté en 1988, consacrée aux manifestations neurologiques associées aux rétrovirus en zone tropicale, une recherche systématique d'anticorps antiVIH1 et 2 et HTLV1 a été effectuée chez tous les malades admis dans le service de neurologie du centre hospitalo-universitaire de Cocody Abidjan du 1er mars 1988 au 31 mai 1991 (39 mois).

La présence d'anticorps antiVIH a été mise en évidence par un Test ELISA (ELAVIA 1 et 2, Diagnostics Pasteur Paris pour VIH1 et 2 ; BIORAD Hercules California USA pour VIH2). Les éléments d'analyse retenus ont été :

- Dans tous les cas : l'âge, le sexe, les signes et symptômes d'atteinte neurologique, les signes et symptômes généraux en rapport avec un syndrome d'immuno-déficience acquis, les résultats des examens biologiques suivants : VSH, numération formule, étude cyto-chimique du LCR et EEG.

- Dans certains cas (examens demandés en fonction de l'orientation clinique) : les résultats de la sérologie antitoxoplasmique (immuno-fluorescence indirecte sur toxoplasme lyophilisé, Antigène Toxo-IF, Laboratoire Mérieux), l'examen bactériologique du LCR (recherche de *Cryptococcus neoformans* par examen direct à l'encre de Chine), les examens électrophysiologiques (EMG, VCN, PE) et, depuis 1989, la tomodensitométrie.

- Aucune étude immunologique du LCR (détection, quantification des IgG antiVIH spécifiques, recherche d'IgG oligoclonales, détermination de la synthèse intrathécale) ni de comptage lymphocytaire (T4 et T8) n'ont pu être faits.

- La classification retenue des différents stades de l'infection VIH a été celle des CDC américains. Pour l'inclusion dans le groupe IV (SIDA), on a retenu la définition clinique de Bangui révisée par l'équipe tanzanienne (critères majeurs : amaigrissement supérieur à 10 % , asthénie sévère ; critères mineurs : diarrhée chronique >1 mois, fièvre persistante >1 mois ; autres signes : Kaposi agressif, candidose buccale, herpès cutanéomuqueux persistant, zona >1 mois, prurit généralisé inexpliqué, toux persistante, lymphadénopathie généralisée, signes neurologiques, méningites à germes opportunistes. Chaque signe vaut un point, quatre points ou plus avec au moins un critère mineur sont nécessaires).

Résultats

Parmi les 1 226 dossiers de patients hospitalisés durant la période du 1er mars 1988 au 31 mai 1991, 965 ont été retenus. Il y avait 617 hommes (64 %) et 348 femmes (36 %) correspondant au *sex-ratio* habituel du service en vingt ans de fonctionnement.

271 d'entre eux présentaient des anticorps antiVIH1 et/ou 2. La séroprévalence est donc de 28,08 % . Il y avait 175 hommes séropositifs (soit 28,5 % des hommes hospitalisés) et 96 femmes (27,7 % des femmes hospitalisées).

L'atteinte du système nerveux central (SNC) est présente chez 215 malades (79,33 %); 42 malades (15,49 %) ont une atteinte nerveuse périphérique (SNP) et 14 cas ont été considérés comme divers ou inclassables (5,18 %). Les principaux symptômes et signes neurologiques sont par ordre de fréquence :

1) les déficits focalisés (78 % des sujets), en premier lieu les hémiplésies, puis les paraplégies et les quadriplégies, enfin les neuropathies périphériques incluant les atteintes des nerfs crâniens ,

2) les céphalées (32 %),

3) les troubles de la vigilance (30 %),

4) les crises épileptiques (12,9 %).

Cinq groupes ont été individualisés :

Dans le **premier groupe**, ont été inclus les sujets présentant une symptomatologie évoquant une atteinte diffuse, plurifocale, inflammatoire du SNC : encéphalites, méningo-encéphalites, méningites, méningo-myélites, méningo-encéphalo-myélites, néo-formations intracérébrales expansives d'origine infectieuse (abcès). C'est le groupe le plus important : il réunit 99 sujets, soit 36,53 % des malades VIH+ et représente 73,33 % des 135 malades hospitalisés, pendant les 39 mois de l'étude, pour atteinte inflammatoire du SNC.

Le **deuxième groupe** est composé de 75 sujets VIH+ présentant un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique, soit 27,67 % des malades VIH+ et 18,5 % de tous les AVC hospitalisés au cours de cette période (405 cas).

Le **troisième groupe** réunit 27 cas de neuromyélopathies d'étiologie indéterminée, soit 10 % des malades VIH+ et 27,83 % des atteintes médullaires du même type hospitalisées au cours de cette période (97 cas).

Les neuropathies périphériques constituent le **quatrième groupe**. Il y a 34 sujets, soit 12,5 % des malades VIH+ et 29,56 % des atteintes nerveuses périphériques observées pendant la même période (115 cas). Toutes les variétés de neuropathies sont présentes : polyradiculonévrite (PRN), neuropathie sensitivomotrice (NSM), neuropathie sensitive douloureuse distale (NSDD), méningo-radiculite (MR).

Un **cinquième groupe** rassemble 36 cas considérés comme divers, inclassables. Il s'agit d'un catalogue d'affections variées : compressions médullaires (spondylodiscites, métastases vertébro-épidurales de cancers viscéraux) : 8 cas (12 % des compressions médullaires observées) ; sciatiques, hernies discales, canaux étroits : 8 cas (13,79 % des cas observés de la même pathologie) ; épilepsie, au sens d'épilepsie maladie : 6 cas (11,53 % des cas d'épilepsie hospitalisés) et enfin 14 cas inclassables ou non neurologiques (états anxio-dépressifs, états d'agitation, manifestations hystériques).

Parmi ces 271 sujets VIH+, 193 ont été considérés comme appartenant au groupe II des CDC (asymptomatiques), soit 71,21 % des sujets VIH+ et 20 % des malades hospitalisés, et 78 au groupe IV (SIDA), soit 28,78 % des sujets VIH+ et 8 % du total des malades hospitalisés dans le service.

Les sujets VIH asymptomatiques et VIH SIDA (stade IV des CDC) se répartissent de façon très différente à l'intérieur des cinq groupes syndromiques individualisés (Tableau I).

Tableau I. Répartition des cas SIDA et asymptomatiques.

	Nombre de cas	Asymptomatiques (II)	SIDA (IV)
Groupe I. Pathologie inflammatoire du SNC	99	35	64
Groupe II. AVC	75	0	
Groupe III. Myélopathies indéterminées	27	22	5
Groupe IV. Neuropathies périphériques	34	25	9
Groupe V. Divers	36	36	0

82 % des SIDA sont recensés chez les sujets présentant une atteinte plurifocale, diffuse du SNC, évoquant une étiologie inflammatoire. Il n'y a aucun cas de SIDA dans le groupe AVC ou divers qui représente cependant 41 % des sujets VIH+.

Les manifestations neurologiques et les étiologies reconnues de 78 cas de SIDA se répartissent selon le Tableau II.

Tableau II. Manifestations neurologiques et étiologies reconnues des 78 cas de SIDA.

	Nombre de cas	%
a) Atteinte du SNC	69	88,00
1 - Encéphalites, méningites, méningo-encéphalites, méningo-myélites, myélites	23	
2 - Affections opportunistes	37	
• Toxoplasmose	29	
• Cryptococcose	3	
• Abscess indétérminés (pyogènes)	5	
3 - Tumeurs	9	
• Lymphomes	3	
• Masse intracérébrale indéterminée	6	
b) Atteinte du SNP	9	12,00
1 - PRN	3	
2 - NSM	1	
3 - NSDD	1	
4 - MR	4	

Le décès en cours d'hospitalisation représente 14 % des sujets VIH+ (38/271) ; 73 % d'entre eux étaient au stade SIDA.

Commentaires

La séroprévalence de l'infection VIH parmi 965 malades neurologiques est de 28 % . Il y a une augmentation régulière de cette prévalence, passée de 22 % en 1988 (enquête préliminaire) à 30 % en 1990 et 32 % en 1991 [13].

Le développement de l'infection VIH explique des taux aussi élevés. La prévalence dans la population générale, en zone urbaine (Abidjan), était de 7,17 % en 1989 et de 4,97 % en zone rurale, avec une forte double infestation VIH-2 [24]. Des deux premiers cas de SIDA publiés en 1985, on est passé à 3 189 nouveaux cas en 1990 et 6 836 cas cumulés (n° 2 du *Bulletin Épidémiologique Spécial du SIDA*, 2^{ème} trimestre 1991) ; le SIDA est actuellement la première cause de mortalité de l'adulte jeune à Abidjan.

La prévalence élevée dans le service de neurologie est loin d'être la plus élevée des hôpitaux d'Abidjan. Elle serait même l'une des plus faibles, atteignant 50 % à 70 % chez les malades des services des maladies infectieuses et de pneumophthisiologie. Enfin, il faut souligner les taux très élevés de séropositivité mis en évidence dans certaines tranches d'âge : plus de 18 % des hommes entre 20 et 35 ans (enquêtes effectuées dans la population générale) [24, 26]. Il convient donc de replacer cette séropréva-

lence des malades neurologiques dans le cadre plus général de la séroprévalence de la population d'Abidjan ; 60 % des malades du service de neurologie ont moins de 50 ans, 40 % ont moins de 40 ans et c'est dans cette tranche d'âge que la prévalence est la plus élevée (33 %).

De très nombreuses publications, depuis 1983, ont été consacrées aux manifestations neurologiques associées à VIH. Toutes signalent ces troubles à tous les stades de l'infection, avec une prévalence encore accrue au stade SIDA [6, 9].

Trois points se dégagent de l'ensemble de ces études :

- l'extrême fréquence de l'atteinte du SN au stade IV (SIDA), retrouvée chez 50 % à 80 % des malades (signes cliniques et examens anatomo-pathologiques) [4, 7, 17, 20.] ;
- la grande fréquence des associations pathogènes dans le SN : une toxoplasmose peut coexister avec un lymphome et une encéphalite subaiguë [2, 6] ;
- certaines atteintes du SN sont corrélées, parfois étroitement, avec les divers stades de l'infection VIH : ainsi les polyradiculonévrites lors de l'infection aiguë et de la phase asymptomatique, l'encéphalite subaiguë démentielle, la myélopathie vacuolaire et la neuropathie sensitive douloureuse lors du SIDA [8, 9].

Par rapport à ces données de la littérature brièvement rappelées, quels sont les points de convergence d'une part, les différences d'autre part, mis en valeur par cette étude à Abidjan ?

La fréquence des infections opportunistes du SNC est aussi élevée à Abidjan qu'en Europe et aux États-Unis. Cette assertion n'a pu être vérifiée qu'avec l'apport très récent à Abidjan de la tomodensitométrie (TDM).

La toxoplasmose est la première affection opportuniste du SNC (73 %). Cette constatation clinique est vérifiée par les études anatomiques en cours : près de 16 % des sujets décédés de SIDA dans le service des maladies infectieuses, sans signe neurologique, ont, à l'autopsie, une toxoplasmose cérébrale. Il n'existe aucune différence clinique ou radiologique avec les séries américaines. La forme pseudotumorale est la plus fréquente, le sérodiagnostic de la toxoplasmose décevant, le pronostic catastrophique. L'infestation se fait à partir du réservoir tellurique et des mains sales. C'est la première fois que cette parasitose est signalée avec une telle fréquence dans une étude africaine. En Afrique de l'Est, elle est à peine mentionnée dans les études cliniques, très loin derrière la cryptococcose neuroméningée. Néanmoins, un travail neuropathologique [18,19] laisse deviner qu'elle pourrait être très fréquente dans cette région. A l'inverse de l'Afrique de l'Est, trois cas seulement de cryptococcose (et aucun cas de mycose) sont rapportés dans cette série.

Aucune infection opportuniste virale due à un CMV, à un Herpesvirus, à un virus JC (Papovavirus) n'a été isolée. Mais il s'agit là d'une lacune, grave, de notre méthodologie, avec l'absence (et/ou l'impossibilité) d'études virologiques et anatomiques jusqu'à une date récente. Il est fort plausible qu'une partie au moins du groupe dénommé méningo-encéphalites et méningo-myélites d'étiologie indéterminée réponde à de telles causes.

En revanche, il existe une différence frappante avec les travaux effectués aux États-Unis et en Europe : toute une pathologie neurologique dans laquelle le virus VIH serait plus ou moins directement incriminé ne figure pas dans les résultats d'Abidjan : nous n'avons vu aucun cas d'encéphalite subaiguë (ou démence du SIDA), aucun cas de myélopathie vacuolaire et un cas seulement de neuropathie sensitive distale douloureuse.

Cette absence complète d'encéphalite subaiguë est l'élément le plus remarquable. Hors Afrique, l'encéphalite est considérée comme la manifestation neurologique la plus

fréquente du SIDA, retrouvée cliniquement ou lors des examens anatomiques dans 60 % à 70 % des phases terminales. Cette extrême fréquence est unanimement reconnue depuis 1983 dans toutes les publications. La première question à se poser est de savoir si le diagnostic a été méconnu. Rappelons en effet que la démence du SIDA est décrite comme une atteinte sous-corticale, dominée par le ralentissement idéo-moteur et les troubles mnésiques. Il s'agit d'une symptomatologie dépourvue de spécificité, et on peut supposer que ces signes soient passés inaperçus, noyés dans un tableau neurologique de troubles de la vigilance dus, par exemple, à une affection opportuniste associée, de l'apathie et de l'extrême asthénie si fréquentes chez ces malades. C'est une critique que nous ne pouvons éliminer en toute certitude. Toutefois, il convient de noter qu'aucun des 40 examens tomodensitométriques effectués en un an et demi chez des malades SIDA n'a révélé d'aspects évocateurs de cette atteinte. Mais on sait que la TDM est très peu sensible quant à la détection précoce des lésions. Et à un stade plus avancé, l'atrophie corticale, les anomalies de la substance blanche sont souvent difficiles à détecter en TDM.

Mais surtout, une étude anatomo-pathologique actuellement en cours à Abidjan semble confirmer cette extrême rareté (un seul cas certain avec nodules microgliaux et présence de cellules géantes multinuclées sur 200 autopsies de cerveau de sujets SIDA).

Enfin, les publications africaines sur ce sujet sont rares et vagues [2,15,21,23] et le travail le plus important à signaler est l'étude neuropathologique, effectuée en Afrique de l'Est [18]. La conclusion est éloquente : il n'y a en Afrique aucun cas confirmé par l'examen anatomique d'encéphalite à cellules géantes ou de myélopathie vacuolaire (ce travail est antérieur à l'étude neuropathologique faite à Abidjan).

Nous sommes démunis actuellement d'explications pour comprendre ces constatations. On peut penser que les signes de démence sont cachés ou passent inaperçus chez des sujets cachectiques, avec un syndrome de consommation [2]. Il a été dit aussi que la démence surviendrait au stade tardif du SIDA, et que les malades africains meurent avant, en raison des infections opportunistes ou de la consommation. Il se peut aussi que l'utilisation très large de l'AZT aux Etats-Unis et en Europe allonge la durée de vie, laissant là aussi apparaître plus facilement les signes de démence.

Toutefois, toutes ces hypothèses se heurtent au fait que les lésions cérébrales qui sous-tendent la démence sont exceptionnellement vues lors des autopsies en Afrique. On peut remarquer aussi que l'existence et la fréquence de cette démence ont été signalées très tôt aux États-Unis, dès 1983, à une période où il n'y avait pas encore de thérapeutique antivirale et où les infections opportunistes étaient fort mal jugulées.

En Afrique de même, *les myélopathies vacuolaires* paraissent absentes. Cliniquement, elles peuvent passer inaperçues chez des sujets lors d'un SIDA avancé, lorsqu'elles se manifestent sous la forme d'un tableau de sclérose combinée médullaire, d'installation plus ou moins rapide, ce qui n'est pas le cas le plus fréquent.

A Abidjan, deux types d'atteinte médullaire ont été rencontrés :

- soit un tableau aigu, celui d'une méningo-myélite ou d'une myélite aiguë transverse, avec début brutal et installation en 24 à 48 heures d'une paraplégie flasque avec niveau sensitif et troubles sphinctériens. Beaucoup plus fréquent dans le groupe II (asymptomatique), il est de même noté chez 10,25 % des malades du groupe IV.

- soit un tableau de neuromyélopathie d'étiologie indéterminée. Il s'agit d'un syndrome pyramidal diffus, atteignant les quatre membres, prédominant en règle aux membres inférieurs, sans trouble sensitif subjectif ni objectif en particulier proprioceptif, d'installation lente, insidieuse, étalée sur plusieurs semaines ou mois. Il n'y a

pas de modifications cyto-chimiques du LCR. Enfin, cette atteinte médullaire n'est jamais accompagnée de troubles cognitifs. Ce tableau peut s'apparenter à la description faite dans certaines régions sous la dénomination de paraplégies spastiques tropicales (PST) ou encore paraplégies associées au virus HTLV1 (PAH). Dans le groupe étudié à Abidjan, la responsabilité de l'HTLV1 a été éliminée - ainsi que la syphilis - sauf quelques très rares cas de double infestation HIV1/2 et HTLV1. Cet aspect est relativement fréquent puisque 27 cas ont été diagnostiqués, soit 10 % des malades VIH+. Au cours de la même période d'observation, 97 cas de neuromyéopathies ont de même été hospitalisés. Il n'existe aucune différence quant au mode de début, aux signes et à l'évolution entre les neuromyéopathies VIH- et les neuromyéopathies VIH+ qui représentent 28 % de cette pathologie. Dans cinq cas cependant, il existait des signes généraux, en particulier amaigrissement, diarrhée, candidose, herpès cutané qui nous ont fait ranger ces sujets dans le groupe IV des CDC. Mais chaque fois l'interrogatoire a montré que ces signes généraux étaient postérieurs à l'apparition de la myélopathie. Toutefois, le problème reste entier de savoir si la myélopathie est ou non déterminée ou en relation avec le VIH.

Autre point d'interprétation malaisée, l'existence d'une séropositivité chez 18,5 % des AVC hospitalisés dans le service de neurologie (75 AVC VIH+ sur 405 accidents ischémiques et hémorragiques). L'examen de la littérature laisse perplexe. Certaines revues générales ne mentionnent même pas l'existence d'AVC [9,28]. Ils peuvent être signalés mais considérés comme rares ou très rares dans certaines publications [2,11]. Plusieurs études en 1990 et 1991 leur sont cependant consacrées [1,3,12,22]. Elles sont toutes nord-américaines. Pour la première [12], la fréquence des AVC chez les malades SIDA est de 1 % , soit un risque 40 fois plus élevé que chez les sujets du même âge dans la population générale. Cette étude porte exclusivement sur des homosexuels mâles jeunes. L'étude la plus détaillée est new-yorkaise [1]. Elle porte sur 4 760 sujets VIH+ ; 33 (0,71 %) d'entre eux avaient un AVC. L'âge moyen était de 39 ans, la prééminence masculine très forte (88 %) et 76 % étaient des drogués utilisant des injections intraveineuses. L'étiologie reste obscure et la conclusion qui se dégage est que les AVC sont peu fréquents, mais qu'ils peuvent survenir à n'importe quel stade de l'infection VIH [1].

L'analyse de nos cas d'AVC séropositifs s'éloigne très sensiblement de ces données. Le *sex-ratio* est le même que dans les AVC séronégatifs. L'analyse par tranches d'âge ne montre pas de différences entre les sujets VIH+ et VIH- : en particulier les tranches d'âge de 20 à 40 ans. Enfin dernier point, tous les AVC VIH+ sont considérés comme asymptomatiques (groupe 2 des CDC). Il n'y a aucun cas de SIDA parmi eux. Le seul élément qui les distingue est l'existence d'une réaction lymphocytaire modérée (en moyenne 20 à 25 lymphocytes par mm³) du LCR, sans hyperprotéïnorachie. Mais cette réaction est inconstante et n'est retrouvée que dans 28 % des cas.

Aucune publication africaine ne mentionne cette fréquence des AVC VIH+, sauf une étude à paraître réalisée au Kenya, qui signale 36 AVC chez 140 malades VIH+, soit 26 % , proportion identique à la nôtre.

On peut considérer qu'il s'agit là d'un simple reflet de la prévalence de l'infection VIH dans la population générale d'Abidjan. En tout état de cause, ce lien entre VIH et

AVC est obscur et il n'est pas absurde de le considérer pour l'instant comme fortuit, en attendant des études, en particulier neuropathologiques, plus poussées.

En revanche, nos résultats concernant les *neuropathies périphériques* associées à l'infection VIH sont concordants avec les données de la littérature. Elles représentent 12,5 % des sujets VIH+ et 30 % des atteintes nerveuses périphériques hospitalisées pendant la même période. Les différentes séries publiées font état d'une atteinte nerveuse périphérique dans 10 % à 20 % des cas d'infection VIH, allant parfois jusqu'à 50 % à 70 % des patients si l'on prend en compte les anomalies électrophysiologiques [5,16].

Nous avons rencontré tous les types anatomocliniques signalés plus haut, mais on a déjà signalé l'extrême rareté de la neuropathie douloureuse distale alors qu'elle serait la manifestation nerveuse périphérique la plus courante [8,11,28]. Ce sont les PRN les plus fréquentes (17 cas, soit 50 % des neuropathies périphériques VIH+). La physiopathogénie de ces PRN reste obscure et si une action directe du virus a été évoquée, elle n'a jamais pu être prouvée. On a suggéré la responsabilité du virus Herpès et du CMV en raison de taux élevés d'anticorps, mais le mécanisme le plus probable paraît être celui d'un processus immunopathologique [5,14]. La fréquence des PRN au cours de l'infection VIH a été signalée au Congo [2,10] et surtout au Zimbabwe [27] : 55 % des cas de syndrome de Guillain-Barré étaient associés au VIH, et il s'agissait chaque fois de patients asymptomatiques. Cette proportion est cependant inférieure à Abidjan où 25 % des PRN observées actuellement sont associées au VIH.

Enfin, six cas d'atteintes des nerfs crâniens chez des sujets VIH+ ont été relevés. Il s'agissait de paralysies faciales périphériques le plus souvent (sans aucun autre signe pouvant faire évoquer une PRN) chez des patients asymptomatiques. Cette fréquence de la paralysie faciale périphérique est déjà signalée en Afrique centrale. Les mêmes constatations peuvent être faites à Abidjan. Le petit nombre de cas observés dans le service s'explique par le fait que ces sujets ne sont pas hospitalisés, mais suivis en consultation. Dans le cadre de la consultation externe de neurologie, une paralysie faciale sur deux est actuellement associée au VIH.

Au terme de cette analyse, que peut-on constater ?

1) Il existe une augmentation très nette de la séroprévalence chez les malades neurologiques hospitalisés de 1988 à 1991 (de 16 % à 27 %). Dans le même temps, dans la population urbaine, à Abidjan, la séroprévalence est passée de 2,4 % à 7,1 % de 1987 à 1989 et le SIDA est la première cause de mortalité de l'adulte jeune à Abidjan.

2) Dans le groupe de patients VIH+, 28,79 % sont du groupe IV (SIDA) et 71,21 % asymptomatiques.

3) Les infections opportunistes sont au premier plan chez les malades avec SIDA. La toxoplasmose est de très loin la première affection opportuniste cérébrale : elle est présente chez 43,5 % de ces malades ; 90 % des abcès cérébraux vus dans le service au cours des deux dernières années sont en rapport avec cette parasitose. En revanche, la cryptococcose est aussi rare que les lymphomes.

4) Toute une pathologie neurologique, considérée dans les séries américaines ou européennes comme très particulière du stade IV (SIDA), n'a jamais été observée : ce sont

les encéphalites subaiguës ou démence du SIDA, les myélopathies vacuolaires, les neuropathies sensitives douloureuses. Cette constatation déjà faite lors d'une première étude de nos cas en 1988 se maintient en 1991. C'est le point le plus frappant. Il semble bien que cette constatation clinique soit, pour l'instant, confirmée par les examens neuropathologiques effectués en Afrique de l'Est ou à Abidjan. Aucune explication satisfaisante ne peut être actuellement fournie.

5) Parmi les patients considérés comme asymptomatiques (avec la réserve ci-dessus concernant les T4), on est frappé par la relative fréquence d'une pathologie d'allure inflammatoire touchant le SNC. Il s'agit de méningites, de méningo-encéphalites et surtout de méningo-myélites. Le pronostic fonctionnel est souvent médiocre. Ainsi dans le cadre des méningo-myélites où le tableau clinique est celui d'une paraplégie flasque, la récupération est l'exception. Or, 75 % des méningo-myélites et 36 % des méningo-encéphalites sont vues au cours de ce stade 2 asymptomatique et chaque fois il s'agit d'un processus aigu, installé en quelques jours, voire quelques heures.

6) On peut penser qu'un grand nombre de troubles neurologiques survenant chez des sujets VIH ne relève en fait que d'un lien fortuit, aléatoire, sans relation de cause à effet. C'est le cas des AVC qui représentent 27 % des sujets VIH+, sans aucun cas de SIDA, et du groupe "Divers, inclassables".

7) Les PRN et les paralysies faciales périphériques fréquentes au cours de l'infection VIH paraissent liées aux stades précoces.

On constate que des questions demeurent et que très peu de réponses peuvent être fournies.

L'absence d'atteintes neurologiques considérées comme les plus courantes et les plus marquantes du SIDA qui contraste avec une fréquence et une clinique des affectations opportunistes comparables aux données américaines et européennes amène à poser plusieurs questions :

- Le comportement du virus VIH africain, ou plutôt des souches africaines, est-il différent ? Le neurotropisme s'exprime-t-il de façon différente ?
- Existe-t-il une éventuelle relation avec la double infestation (VIH-1 et 2) ?
- Quel rôle jouent les données épidémiologiques dans les variations cliniques ?
- Quel est le rôle de la transmission strictement hétéro-sexuelle et verticale à Abidjan, de l'absence complète de groupes à risques tels les drogués et homosexuels, de l'intervention de facteurs socioéconomiques, de l'absence d'AZT, du délai d'évolution raccourci du groupe SIDA ne laissant peut-être pas le temps à la démence de se manifester ?
- Quel est le rôle éventuel des facteurs génétiques ?

Toutes ces questions restent pour l'instant sans réponse et exigent une approche multidisciplinaire encore plus étroite et rigoureuse.

Références

1. Bajwa Z. H., Libman R., Lipton R., Rosenbaum P., Klomouski. (1991). Cerebrovascular disease in patients with HIV. *Neurology* ; 41, (suppl. 1) : 295.

2. Belec L., Testa J., Vohito M.D., Gresengnet G., Martin M., Tabo A., Di Costanzo B., Georges A.J. (1989). Manifestations neurologiques et psychiatriques du SIDA en République Centrafricaine. *Bull Soc Pat Ex* ; 82 : 297-307.
3. Berger J.R., Harris J.O., Gregorios J., Norenberg M. (1990). Cerebrovascular disease in AIDS : a case ontrol study. *AIDS* ; 4 : 239-244.
4. Brunet P. (1988). La démence du SIDA. *Rev Prat* ; 38, 20 : 1384-1385.
5. Brunet P. (1990). Neuropathies du SIDA. *Rev Prat* ; 18 : 1682-1685.
6. Brunet P., Bolgert F., Pierrot Deseilligny C. (1988). L'infection du Système Nerveux par le virus du SIDA. *Rev Neurol* ; 144, 5 : 317-326.
7. Cambier J., Henin D., Vazeu R. (1990). La démence des Sidéens. *Press Med* ; 19, 30 : 1390.
8. Dalakas M., Wichman A., Sever J. (1989). AIDS and the nervous system. *JAMA* ; 261 : 2396 - 2399.
9. Dalakas M., Wichman A., Sever J. (1989). SIDA et Système Nerveux. *JAMA* ; 14, 186 : 791 - 799.
10. Di Costanzo B., Belec L., Testa J., Georges A., Martin P.M. (1990). Séroprévalence de l'infection HIV au sein d'une population de patients neurologiques en République Centrafricaine. *Bull Soc Path Ex* ; 83 : 425-436.
11. Elder G., Sever J. (1988). Neurologic disorders associated with AIDS Retroviral infection. *Rev Infect Dis* ; 10, 2 : 286-302.
12. Engstrom J.M., Lowenstein D.H., Bredesen D. E. (1989). Cerebral infection and neurological deficits associated with AIDS. *Ann J Med* ; 86 : 528-532.
13. Giordano C., Kouassi B.E., Boa Y.F., Denis F., Gershy-Damet G., Akani F., Piquemal M., Yapi P. (1990). Manifestations neurologiques associées à la présence d'anticorps antiHIV1 et HIV2 à Abidjan. *Pub Med Afr* ; 101 : 55-64.
14. Gray F., Gherardi R. (1990). Les lésions médullaires et radiculaires au cours de l'infection par le VIH. *Rev Neurol* ; 146, 11 : 655-664.
15. Howlett W.P., Watoky M. Nkya, Mmuni K., Missalek W. (1989). Neurological disorders in AIDS and HIV disease in the northern zone of Tanzania. *AIDS* ; 3 : 289-296.
16. Lange D., Brihon C., Younger D., Hays A. (1988). The neuromuscular manifestations of HIV infections. *Arch Neurol* ; 45 : 1084-1088.
17. Levy R.M., Bredesen D.E., Rosenblum M.L. (1985). Neurological manifestations of the AIDS. Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* ; 62 : 475-495.
18. Lucas S., Odida M., Wabinga H. (1991). The pathology of severe morbidity and mortality due to HIV infection in Africa. *AIDS* (sous presse)
19. Lucas S., Sewankambo, Nambruya A. (1988). The morbid anatomy of African AIDS, in *AIDS and Associated Cancers in Africa*. Giraldo G, Beth-Giraldo E., Clumbeck N, Gharbi Md. R, eds. De The Basile-Karger, pp. 124-131.
20. Mc Arthur J. (1987). Neurologic manifestations of AIDS. *Medecine* ; 66, 6 : 407-437.
21. Mussa M., Dechief G., Kazadi K., Wabeya M. K., Lombe N. D. (1989). Les manifestations neuropsychiatriques du SIDA. *Afr J Neurol Sci* ; 8 : 8-11.
22. Park Y. D. (1990). Stroke in pediatric AIDS. *Ann Neurol* ; 28 : 303-311.
23. Saio M., Rees P. (1990). Neurological manifestations of AIDS and ARC : an African review. *Afr J Neurol Sci* ; 9 : 27-32.
24. Sangare A., et al. Epidémiologie des virus HIV1 et HIV2 en Côte d'Ivoire sur la période 1986-1989. 4ème Conférence Internationale sur le SIDA et les Cancers Associés en Afrique Marseille France, 18-20 octobre 1989. *Abstracts Volume*, 005. INSERM U 322 Marseille Ed.
25. Sham G.M., Harper M.E., Hahn. (1985). HTLV III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* ; 277 : 177-182.
26. Soro B., et al. Séroprévalence de l'infection VIH au sein de la population générale de Côte d'Ivoire en février 1989. 4ème Conférence Internationale sur le SIDA et les Cancers Associés en Afrique. Marseille, France, 18-20 octobre 1989. *Abstracts Volume*, 055. INSERM U 322 Marseille Ed.

27. Thornton C., *et al.* Guillain Barre Syndrome is associated with HIV infection in Zimbabwe. 4ème Conférence Internationale sur le SIDA et les Cancers Associés en Afrique. Marseille-France, 18-20 octobre 1989. *Abstracts Volume*, 214. INSERM U 322 Marseille Ed.
28. Tucker T. (1989). Central Nervous System AIDS. *J Neurol Sci* ; 89 : 119-133.

21

La toxoplasmose cérébrale au cours de l'infection VIH en Côte-d'Ivoire. Étude de 32 cas

C. GIORDANO, B. ASSI, F. ETTIEN, A. MILLOGO, M. DIAGANA, B. KOUASSI,
Y. F. BOA, G. DECHAMBENOIT, V. BA ZEZE, K. DE COCK, S. LUCAS,
I. DIOMANDE*, M. PIQUEMAL

CHU de Cocody, Abidjan, Côte-d'Ivoire.

** Faculté de Médecine d'Abidjan, Abidjan, Côte-d'Ivoire.*

Depuis le développement de l'épidémie à VIH, la toxoplasmose cérébrale est apparue, aux Etats-Unis et en Europe, comme la cause la plus fréquente des néoformations intracérébrales au cours du SIDA [4,16,17]. Elle est présente chez 3% à 40 % de ces sujets selon qu'il s'agit d'études cliniques ou anatomopathologiques. En Afrique, les travaux consacrés au SIDA n'en font mention qu'exceptionnellement. Le développement foudroyant de l'infection VIH à Abidjan au cours de ces cinq dernières années nous a conduits à étudier la fréquence et les aspects cliniques de cette infection opportuniste, étude largement facilitée par la possibilité d'effectuer depuis 1989 des examens tomodensitométriques.

Méthodologie

L'étude a porté sur les malades hospitalisés dans le service de neurologie, d'octobre 1989 à juin 1991 (octobre 1989 a été retenu en raison de la possibilité d'obtenir, à partir de cette date, des examens tomodensitométriques (TDM)).

Tous les malades hospitalisés depuis mars 1988 ont une recherche systématique d'anticorps anti VIH1 et 2 et anti HTLV1 par test ELISA (ELAVIA I, ELAVIA II - Diagnostics Pasteur France ou ELISA Genetic Systems, Seattle, USA) et confirmation par *Western blot* (diagnostic Pasteur Paris pour VIH1 et 2 et Biorad, Hercules, Californie, USA pour VIH1).

Les critères d'inclusion ont été :

- 1) Une séropositivité VIH (1 et/ou 2)
- 2) Un examen tomodensitométrique révélant une ou plusieurs lésions hypodenses avec prise de contraste annulaire, ou un examen anatomo-pathologique (biopsie ou nécropsie).
- 3) La réponse à un traitement d'épreuve antitoxoplasmique.

Ont été retenus comme éléments d'analyse : l'âge, le sexe, les signes et symptômes généraux en rapport avec une immunodéficience, les signes et symptômes neurologiques traduisant une atteinte du SNC, la VS, le LCR, la sérologie antitoxoplasmique, l'électroencéphalogramme (EEG), la tomodensitométrie, les examens neuropathologiques, le traitement d'épreuve.

Résultats

Trente-deux cas ont été retenus : 21 hommes (65,62 %) et 11 femmes (34,37 %), avec un âge moyen de 34,4 ans et des extrêmes allant de 18 à 63 ans ; 70 % des sujets étaient dans les tranches d'âge de 20 à 40 ans.

Selon la classification des infections à VIH du Center for Disease Control (CDC, Atlanta, USA), 72 % des patients (23/72) correspondaient à des groupes 3 ou 4 (amaigrissement 50 %, asthénie 60 %, diarrhée 28 %, prurit généralisé 15,62 %, zona 18,75 %, herpès 12,5 %, candidose buccale 21,8 %, adénopathies 6,25 %, pneumopathies tuberculeuses ou non 12,5 %), mais 28 % ne présentaient aucun signe ou symptôme pouvant permettre l'inclusion dans l'un de ces deux groupes. Le déficit neurologique était seul présent, ouvrant et résumant le tableau clinique.

Tous les malades présentaient une atteinte neurologique, focalisée, dans la majorité des cas. Ces signes et symptômes sont regroupés dans le Tableau I. Dans les deux cas étaient associés à ces signes des troubles cognitifs (portant sur la mémoire des faits récents) sans désorientation ni confusion, avec ralentissement idéo-moteur et neuropathie sensitive distale douloureuse.

La VS est toujours élevée, en moyenne à 70 à la première heure. Le LCR, lorsqu'il a été prélevé (47 % des sujets) est anormal dans 80 % des cas, avec une hyperprotéïnorachie, constante (moyenne 1,44 g/l, écarts extrêmes de 0,65 à 4,40 g/l) et une réaction lymphocytaire (44 éléments par mm³, en moyenne).

Un sérodiagnostic antitoxoplasmique a été effectué chez 16 malades (50 %) dans le sang et parfois dans le LCR. La méthode utilisée était une IFI (Immuno-Fluorescence Indirecte sur toxoplasmes lyophilisés). Il y a simple suspicion de toxoplasmose récente ou évolutive lorsqu'un taux fort ou très fort d'anticorps (IgG supérieure de 500 à 1 000 UI) est associé à une négativité IgM. En revanche, des taux d'IgG supérieurs ou égaux à 1 000 UI, avec présence d'IgM affirment une toxoplasmose évolutive. Cette dernière éventualité n'a été retrouvée qu'une fois (3 %). Dans la majorité des cas, le taux des IgG est très élevé (supérieur à 1 000 UI), mais sans positivité des IgM.

Tableau I. Signes et symptômes cliniques.

Signes et symptômes	%
• Céphalées	53,12
• Crises épileptiques	40,62
• Signes focaux	87,50
- Hémiparésie	78,12
- Quadriparésie	6,25
- Troubles de la vision	9,37
- Troubles du langage	25,00
- Ataxie	9,37
- Nerfs crâniens	9,37
• Autres - Désorientation	34,37
- Fièvre	12,50
- Troubles sphinctériens	15,60
- Raideur de la nuque	6,25
- Nausées, vomissements	9,37

75 % des malades ont eu un ou plusieurs examens EEG qui se sont révélés normaux dans 90 % des cas. L'aspect le plus fréquent est une souffrance cérébrale diffuse, le plus souvent bihémisphérique aussi bien corticale que profonde.

La quasi-totalité des malades (31/32, 97 %) a eu un TDM. Les paramètres étudiés ont été la localisation, la présence d'un effet de masse et d'un œdème, le caractère solitaire ou multiple des lésions, les particularités de la lésion avant (iso ou hypodense spontanément) et, après injection de produit de contraste, l'existence d'une prise de contraste annulaire, la recherche d'une dilatation ventriculaire associée, et enfin une modification des lésions lors du contrôle tomodensitométrique effectué trois semaines après un traitement d'épreuve antitoxoplasmique. Ces contrôles ont été pratiqués chez 54 % des sujets et objectivent, dans 85 % des cas, une régression parfois totale des lésions initiales.

Le Tableau II regroupe les résultats de l'examen TDM.

Tableau II. Résultats de l'examen tomodensitométrique.

	Nombre de cas	%
• Localisation		
- Hémisphérique	24	77,00
- Centre ovale	7	22,50
- Noyaux gris	14	45,16
- Tronc cérébral et cervelet	6	19,35
• Lésion unique	13	41,93
• Lésions multiples	18	58,00
(37 localisations chez 18 sujets)		
• Hypodensité spontanée avant injection	31	100,00
• Œdème et effet de masse	26	84,00
• Prise de contraste annulaire	31	100,00
• Dilatation ventriculaire	8	25,80

Une seule biopsie a été effectuée chez un patient évacué à Paris, en milieu neurochirurgical. Cinq autopsies ont été effectuées dont l'une a permis le diagnostic, non porté du vivant du sujet (il s'agissait de la seule forme méningo-encéphalitique de notre série et qui n'avait pas eu d'examen TDM).

Le traitement d'attaque comportait une association de sulfadiazine (4 à 6 g/jour), de pyriméthamine (50 mg/jour) et d'acide folinique (50 mg/jour) pendant trois semaines. Ultérieurement, le traitement d'entretien, après contrôle TDM et confirmation du diagnostic de toxoplasmose, restait à base de sulfadiazine et de pyriméthamine, à doses deux fois moindre. Chez deux malades, le traitement initial a été secondairement modifié par substitution à la sulfadiazine de Clindamycine (300 mg/jour). Une seule réaction iatrogénique a été notée (toxidermie). Aucun des patients diagnostiqués et suivis à Abidjan n'a eu une thérapeutique associée antivirale. En revanche, trois sujets évacués sur Paris ont eu un traitement associé d'AZT (azidothymidine ou zidovudine).

Le traitement antitoxoplasmique a entraîné, dans 72 % des cas, une amélioration clinique et parfois radiologique (lorsque le contrôle TDM a pu être effectué). Mais l'appréciation de l'évolution ultérieure est gênée par le fait qu'un tiers des malades n'a pas été revu après leur sortie du service.

La mortalité est de 73 % dans le groupe des 22 malades dont l'évolution a pu être suivie. Le temps moyen de survie (défini comme le temps écoulé entre le premier jour du traitement antitoxoplasmique et le décès) est de 86 jours, avec des extrêmes allant de 17 à 130 jours.

Commentaires

Parasitose due à *Toxoplasma gondii* dont le règne animal est le réservoir pathogène, la toxoplasmose est une affection ubiquitaire très répandue, habituellement inapparente.

Avant 1980, la toxoplasmose cérébrale acquise de l'adulte était exceptionnelle : 80 cas colligés en 1976 dans la littérature [8,23].

Le développement de l'épidémie à VIH a entraîné depuis 1983 une augmentation considérable du nombre de cas. Les premiers sont signalés dès 1983. En 1985, 508 cas sont réunis par le CDC américain [9] ; 4 776 en 1990, toujours pour les seuls Etats-Unis et certains évoquent 20 000 à 40 000 cas de toxoplasmose cérébrale à l'horizon 1993 [16,17]. Cette parasitose est devenue l'une des infections opportunistes les plus fréquentes : 14 % des sujets du groupe IV du CDC (stade SIDA) avec signes neurologiques ont une toxoplasmose cérébrale [12,13] qui serait responsable de 75 % des néoformations expansives intracérébrales. Mais il y a des variations importantes de la fréquence de la toxoplasmose cérébrale dans les différentes séries de malades SIDA. Elles sont probablement liées à des facteurs géographiques et à des habitudes alimentaires. La fréquence paraît maximale chez les sujets originaires des Caraïbes, de Haïti, de France où 80 % de la population présente une séropositivité vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* et où 25 % des sujets ayant un SIDA ont une toxoplasmose cérébrale.

Elle survient à la phase tardive de l'infection VIH et se présente sous la forme d'une néoformation expansive. Le début est marqué [6,9,18,27] par des céphalées (44 %), des crises épileptiques (35 %), puis surviennent des signes neurologiques déficitaires focalisés (60 %). C'est un tableau dépourvu de tout caractère spécifique. Elle peut coexister avec d'autres infections opportunistes ou des néoplasies et une encéphalite subaiguë démentielle due à VIH.

Le diagnostic peut être difficile. La biologie est souvent décevante, parfois fortement suggestive, mais dans l'ensemble les résultats sont inconstants ; elle ne peut ni confirmer

ni exclure la toxoplasmose. On a signalé une production locale intrathécale d'anticorps sur le site même de l'infection [22]. Mais là aussi, cette réponse n'est pas constante ; de mécanisme obscur, sa valeur comme marqueur diagnostique a été fortement contestée [3].

L'imagerie médicale (TDM et/ou IRM) est l'examen fondamental [6,17,18,21] objectivant le plus souvent une ou plusieurs images hypodenses, arrondies, homogènes, avec renforcement annulaire ou nodulaire lors de l'injection du produit de contraste, s'accompagnant d'un œdème périlésionnel et d'un effet de masse siégeant fréquemment dans les noyaux gris centraux ou à la jonction de la substance blanche et grise. C'est donc une image d'abcès qui n'offre aucun caractère de spécificité et ne permet en aucune façon de distinguer la toxoplasmose d'autres lésions. Seule la biopsie cérébrale affirme le diagnostic sous réserve qu'elle prélève un fragment qui mettra en évidence le parasite. Ce qui est loin d'être toujours le cas, notamment avec des biopsies effectuées par stéréotaxie, qui manquent de spécificité mais qui ont l'avantage d'être sans danger. Ces difficultés sont à l'origine d'une conduite empirique qui fait actuellement l'unanimité [4]. Compte tenu de la très grande fréquence de la toxoplasmose, de la rapide amélioration clinique et radiologique sous traitement antitoxoplasmique (associant sulfadiazine et pyriméthamine), il paraît licite de ne pas effectuer, d'emblée, une biopsie. Mais celle-ci doit être réalisée, après un traitement bien conduit pendant quinze jours si aucune amélioration clinique ni tomodensitométrie n'est constatée.

Aucune différence clinique, tomodensitométrie et biologique n'existe entre nos cas et les séries publiées aux Etats-Unis et en Europe. On retrouve la même fréquence des céphalées et crises épileptiques comme signes de début et de déficits focalisés (53 % de céphalées, 40 % de crises épileptiques, 87 % de signes focalisés). L'expression clinique dominante, et de loin, est la forme pseudotumorale puisqu'il n'a été observé qu'une seule forme méningo-encéphalitique. L'augmentation de la VS, les anomalies du LCR, la fréquence de taux élevés d'IgG sont conformes aux données rapportées plus haut ; l'image d'abcès non spécifique, avec renforcement annulaire lors de l'injection du produit de contraste, est constamment retrouvée à l'examen tomodensitométrie. Ces images peuvent être uniques ou multiples et siègent principalement dans les noyaux gris et la jonction substance grise et blanche. L'évolution est très rapidement mortelle. Les conditions socio-économiques, le diagnostic souvent tardif, l'absence quasi complète d'un traitement associé par AZT, rendent compte d'une survie considérablement plus raccourcie que dans les séries publiées dans l'hémisphère Nord.

Deux points néanmoins nécessitent attention :

- Le nombre relativement élevé (28 %) de malades chez lesquels la toxoplasmose cérébrale ouvre la scène clinique. Il n'y a chez eux aucun signe ou syndrome clinique permettant de les classer dans un groupe IV du CDC où, par définition, les malades présentant une toxoplasmose cérébrale sont inclus. Ils sont en bon état général ; on ne retrouve pas de notion d'amaigrissement, de diarrhée, d'herpès. Il s'agit donc de sujets asymptomatiques chez lesquels la survenue de crises épileptiques et d'un déficit moteur installé progressivement fait mettre en route les examens neurologiques au cours desquels l'infection VIH est découverte et la toxoplasmose suspectée. Une telle éventualité est signalée [9] aux Etats-Unis, mais elle ne surviendrait que chez 1 % des malades ayant une toxoplasmose cérébrale.

Une correction doit être apportée : aucun de nos sujets - du moins ceux suivis à Abidjan - n'a eu de comptage des lymphocytes T CD 4. Il est donc possible que ces

sujets "asymptomatiques" sur le plan clinique aient présenté, en fait, un abaissement marqué de ces lymphocytes traduisant l'entrée dans un état d'immunodéficience dont la première manifestation était la toxoplasmose cérébrale.

- La fréquence à Abidjan de la toxoplasmose cérébrale chez les malades VIH positifs du groupe IV est, au vu de cette première étude, élevée. Sur 640 malades hospitalisés dans un service de neurologie, d'octobre 1989 à mai 1991, et chez lesquels la recherche d'anticorps antiVIH est systématiquement effectuée, 162 se révélaient être séropositifs, soit une séroprévalence de 25,31 %. En fait, cette séropositivité augmente régulièrement depuis 1988, passant de 16 % à l'époque à 27 % en mai 1991. Sur ces 162 séropositifs, 14 % avaient une toxoplasmose cérébrale. Cette impression clinique paraît confirmée par l'étude nécropsique actuellement menée à Abidjan sur les malades atteints de SIDA (De Cock et Lucas, non encore publié). Or, aucun travail africain ne mentionne une fréquence aussi élevée de toxoplasmose cérébrale. Nous n'avons pas eu connaissance de publication sur ce sujet en Afrique de l'Ouest, plus précisément en provenance du Sénégal, de la Guinée Bissau, du Bénin, du Togo, du Nigéria où l'extension de l'épidémie à VIH prend actuellement des proportions inquiétantes. Quant à l'Afrique Centrale et de l'Est où de nombreux travaux font référence aux manifestations neurologiques du SIDA [1,2,5,7,10,11,15,19,24], l'existence ou plus exactement la mise en évidence d'une toxoplasmose est rarement signalée. C'est la cryptococcose neuroméningée qui est de loin la plus fréquente affection opportuniste cérébrale ou du moins la plus facilement diagnostiquée. Ainsi, elle n'est pas signalée dans le travail de Belec *et al.* [1] à Bangui qui porte sur 93 malades avec un SIDA clinique. Seul un travail de Lucas *et al.* [15] en Ouganda signale quatre cas de toxoplasmose cérébrale à l'examen de 14 cerveaux de sujets SIDA.

Cette rareté, apparente, peut paraître surprenante compte tenu de l'importance de l'infestation de la population africaine par la toxoplasmose. Ainsi une enquête effectuée en 1975 en Côte-d'Ivoire [2] donne un taux de prévalence de 79 % dans la tranche de population âgée de 17 à 40 ans dans un échantillon de 4 400 sujets ; cela est paradoxal car il est admis que le mode de cuisson en zone tropicale ne laisse aucune chance de survie aux kystes de toxoplasmose [25], qu'il n'y a que peu de chats dans les pays en voie de développement, qui de toutes manières sont peu en contact avec les êtres humains. Or, les taux de prévalence signalée en Afrique sont sensiblement identiques aux taux nord-américains et européens. Il est probable que l'infection en Afrique se développe à partir du réservoir tellurique faisant du sol un milieu particulièrement favorable à la longue conservation des oocystes. La contamination se fait par absorption de légumes verts, de fruits crus, d'aliments souillés, d'eau non potable et, surtout, à partir des mains sales [25].

Il semble que l'apparente rareté de la toxoplasmose cérébrale dans le SIDA africain soit due à l'absence de moyens de diagnostic. Ce travail est, à Abidjan, la première étude s'appuyant sur la tomодensitométrie chez des sujets VIH positifs. Toutes les études africaines pèchent par l'absence quasi totale d'examens tomодensitométriques et d'examens *post mortem*, comme c'était le cas à Abidjan jusqu'en 1989.

Il n'y a donc rien d'étonnant que dans notre aire de travail et dans une population de malades neurologiques, cette parasitose soit présente chez 43,5 % des sujets du groupe IV (SIDA) et qu'elle soit la première cause d'infection opportuniste du SNC (75 %), le reste se répartissant en lymphomes, cryptococcoses, abcès d'étiologie indéterminée, LEMP. Elle représente enfin 90 % des abcès cérébraux vus dans le même service pen-

dant cette période de vingt mois. Sa fréquence nous est apparue telle qu'elle nous conduit à la suspecter d'emblée chez tout malade VIH positif admis dans le service avec des signes déficitaires focalisés.

Références

1. Belec L., Testa J., Vohito M.D., Gresenguet G., Martin M. H., Tabo A., Di Costanzo B., Georges A.J. (1989). Manifestations neurologiques et psychiatriques du Sida en République Centrafricaine. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* ; 82 : 297-307.
2. Bosenge N. (1987). Séroprévalence HIV au sein d'une population de patients neuropsychiatriques à Kinshasa. *An Soc Belg Med Trop* ; 67 : 291-294.
3. Bougnoux M.E., Nicaise P., Heyer F., Ancelle T., Pinquier J.C., Dupouy-Camet J., Toure-Schaeffer C. (1990). Diagnostic de la toxoplasmose cérébrale chez les Sidéens. Valeur de la recherche d'anticorps dans le LCR. *Presse Med* ; 19 :1751-1753.
4. Cohn J. A., Mc Meeking A., Cohen W., Jacobs J. (1989). Evaluation of the following of empiric treatment of suspected Toxoplasma encephalitis in patients with the AIDS. *Am J Med* ; 86 : 521-527.
5. Di Costanzo B., Belec L., Testa J., Georges A.J., Martin P.M.V. (1990). Séroprévalence de l'infection HIV au sein d'une population de patients neurologiques en République Centrafricaine. *Bull Soc Path Ex* ; 83 : 425-436.
6. Elder G. A., Sever J. L. (1988). Neurologic disorders associated with the AIDS. *Rev Infect Dis* ; 10,2 : 286-302.
7. Goma G. C. (1989). Les manifestations neurologiques au cours de l'infection VIH. Etude prospective à propos de 200 cas. Thèse Médecine, N° 269, Brazzaville.
8. Graveleau Ph., Henin D., Masson M., Dumas-Duport C., Graveleau J., Cambier J. (1984). Toxoplasmose cérébrale acquise : trois cas anatomocliniques. *Rev Neurol* ; 140 : 330-342.
9. Haverkos H. W. (1987). Assessment of therapy for Toxoplasma encephalitis. *Ann J Med* ; 82 : 907-914.
10. Howlett W.P., Nkya W.N., Mmuni K.A., Missalek W.R. (1989). Neurological disorders in AIDS and HIV disease in the northern zone of Tanzania. *AIDS* ; 3 : 289-296.
11. Laroche R. (1988). Principaux aspects du SIDA de l'adulte au Burundi. *Med Trop* ; 4: 170-183.
12. Levy R.M., Pons V. G., Rosenblum M.L. (1984). CNS mass lesions in the AIDS. *J Neurosurg* ; 61 : 9-16.
13. Levy R.M., Bredesen D.E., Rosenblum M.L. (1985). Neurological manifestations of the AIDS. Experience at VC SC and review of the literature. *J Neurosurg* ; 62 : 475-495.
14. Levy R.M., Rosenblum S., Perrett L.V. (1986). Neurologic findings in AIDS. A review of 200 cases. *AJR* ; 147: 977-983.
15. Lucas S.B., Odida M., Wabinga H. The pathology of severe morbidity and mortality due to HIV infection in Africa. A paraître dans *AIDS* 1991.
16. Luft B.J., Remington J.S. (1988). Toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis* ; 157 : 1, 1-5.
17. Luft B.J., Hafner R. (1990). Toxoplasmic encephalitis. *AIDS* ; 4, 6 : 593-595.
18. Mc Arthur J. (1987). Neurologic manifestations of AIDS. *Médecine - Williams and Wilkins Co. Edit. NY USA Vol. 66, 6 : 407-437.*
19. Mussa M., Dechef G., Kazadi K., Luabeya M.K., Lombe N.D. (1989). Les manifestations neuro-psychiatriques du SIDA. *Afr J Neuro Sci* ; 8, 11 : 8-11.
20. Nozais J.P., Doucet J., Tiacoh L., Gueunier M. (1975). Etude de la prévalence de la toxoplasmose en Côte-d'Ivoire. *Med Trop* ; 35 : 5-12.

21. Post M.J.D., Kursunoglu S.J., Hensley G.T., Chan J.C. (1985). Cranial CT in AIDS : spectrum of diseases and optimal contrast enhancement technique. *Ann J Radio* ; 14 : 929-940.
22. Potasman I., Resnick L., Luft B., Remington J.S. (1988). Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* patients with toxoplasmic encephalitis and the AIDS. *Ann Intern Med* ; 108 : 49-51.
23. Ruskin J., Remington J.S. (1976). Toxoplasmosis in compromised host. *Ann Intern Med* ; 84 : 193-199.
24. Thimossat P. (1987). Aspects cliniques et diagnostiques de la neurotoxoplasmose chez des Africains hospitalisés à Paris. *Med Afr Noire* ; 34, 2 : 127-136.
25. Thimossat P. (1985). Epidémiologie de la toxoplasmose en zone tropicale et subtropicale. *Med Afr Noire* ; 32, 5 : 209-225.
26. Townsend J.J., Wolinski J.S., Baringer J.R., Johnson P.C. (1975). Acquired toxoplasmosis : a neglected cause of treatable nervous system disease. *Arch Neurol* ; 32 : 335-343.
27. Tucker T. (1989). Central nervous system AIDS. *J Neurol Sci* ; 89 : 119-133.

22

Une analyse du liquide céphalo-rachidien chez 470 patients atteints du SIDA

J.A. LIVRAMENTO, L.R. MACHADO, H.R. GOMES,
L.S. VIANNA, A. SPINA-FRANCA

Sao Paulo University School of Medicine, Sao Paulo , Brésil.

Le SIDA est un problème majeur au Brésil. Ho *et al.* (1985) [1] ont montré que le système nerveux central est le sanctuaire du virus HIV. L'analyse du liquide céphalo-rachidien est le meilleur moyen pour diagnostiquer les diverses infections opportunistes du système nerveux central apparaissant dans le SIDA [5].

Cette étude a été conduite dans un laboratoire spécialisé dans l'analyse du liquide céphalo-rachidien ; elle se propose d'analyser le liquide céphalo-rachidien de 470 patients infectés par le virus HIV pendant une période de sept années.

Méthodologie

De juillet 1984 à juin 1991, nous avons analysé les prélèvements de liquide céphalo-rachidien de 32 216 nouveaux patients ; 470 d'entre eux étaient infectés par le virus HIV, soit 1,30 % du total des cas examinés.

Le diagnostic clinique et immunologique de l'infection par le virus HIV a été établi dans tous les cas. Tous les patients atteints de SIDA avaient des anticorps anti-HIV dans

le sérum. Tous les patients qui présentaient des signes suggérant une atteinte du système nerveux central subissaient une ponction lombaire. Pour cette raison, la phase de la maladie n'a pas été prise en compte.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien comprenait : la mesure de la pression, la numération et la formule cellulaire, le dosage des protéines totales et de leur fraction, du glucose, des chlorures, l'activité enzymatique GOT et LDH, la réaction immunitaire pour la cysticercose, la syphilis, la toxoplasmose, la schistosomiase, la trypanosomiase américaine et les virus (cytomégalovirus, varicelle ou zona, herpès simplex 1, HTLV-1 et HIV1/HIV2) ; les recherches bactériologiques et mycologiques (directes et en cultures) ; l'agglutination au latex pour l'antigène au cryptocoque. Tous les prélèvements de liquide céphalo-rachidien ont été analysés dans le même laboratoire avec la même technique. Les tests immunologiques réalisés étaient la fixation du complément, l'immunofluorescence indirecte, l'hémagglutination passive et/ou l'ELISA.

Les 470 patients atteints du SIDA se répartissaient en 424 hommes et 46 femmes, 440 blancs, 27 noirs et 3 jaunes ; leur moyenne d'âge était de 34,1 ans (allant de 23 jours à 70 ans).

Résultats

La Figure 1 montre le pourcentage des nouveaux cas de SIDA pendant les sept années de cette étude.

Les liquides céphalo-rachidiens n'étaient normaux que dans 16 cas (3,4 % du total des cas). Les anomalies trouvées dans tous les autres cas sont rapportées dans les Tableaux I à IV.

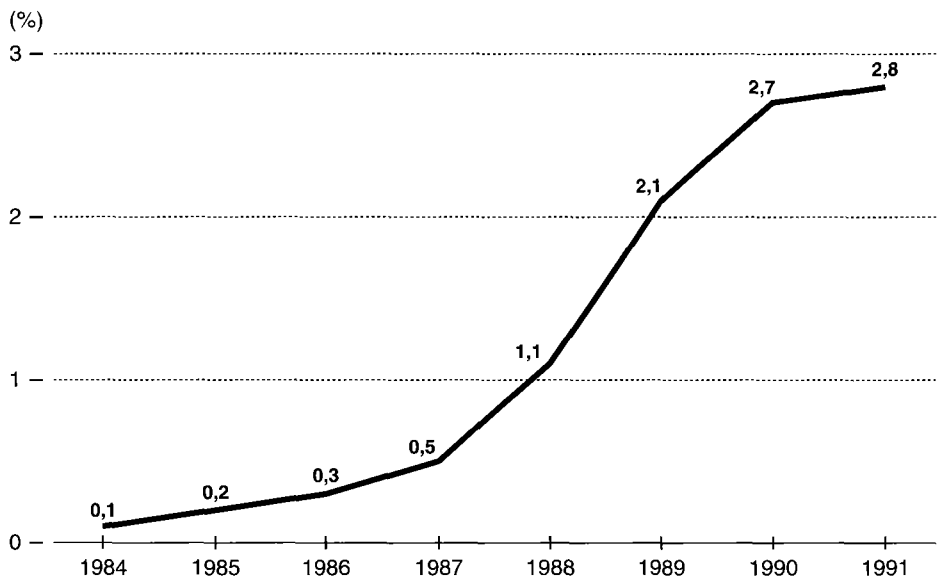


Figure 1. Pourcentage des analyses de LCR concernant les nouveaux patients atteints de SIDA pendant une période de 7 ans (1984-1991).

Tableau I. Anomalies observées dans le LCR de 470 patients infectés par le VIH.

Modification	Nombre de cas	%
Augmentation de la pression (437)	60	13,7
Pléiocytose (470)	194	41,3
Augmentation des protéines totales (470)	311	66,1
Augmentation des gammaglobulines (433)	322	74,4
Diminution de la teneur en glucose (470)	135	28,7
Diminution de la teneur en chlorures (470)	103	21,9
Augmentation de l'activité des GOT enzymatiques (157)	50	31,8
Augmentation de l'activité des hydrogénases (157)	85	54,1
HIV (358)	315	88,0

Tableau II. Pathologies associées détectées à l'analyse du LCR de 310 cas de SIDA (66,0 % de tous les cas).

Pathologie	Nombre de cas	%
Hémorragies	11	2,3
Cellules néoplasiques (lymphome)	12	2,6
Méningites aseptiques	59	12,5
Infections opportunistes	228	48,6

Tableau III. Etiologie des infections révélées par analyse du LCR de 228 patients infectés par le VIH (48,6 % de tous les cas).

Infection	Nombre de cas	%
Toxoplasmose	73	15,5
Cryptococcose	53	11,2
Syphilis	28	5,6
Candidose	4	0,9
Tuberculose	3	0,6
Maladie de Chagas	2	0,9
Nocardiose	1	0,4
Bactéries	8	1,7
Cytomégalovirus	2	0,4
Zona, varicelle	6	1,3
Herpes simplex 1	5	1,1
HTLV-1	4	0,9

Discussion

Le SIDA est un des graves problèmes pour les pays en voie de développement comme le Brésil. Dans notre laboratoire, où on analyse le liquide céphalo-rachidien, le nombre de SIDA augmente chaque année comme nous pouvons le constater sur la Figure 1. Presque 3 % du total des liquides céphalo-rachidiens examinés dans le laboratoire au cours de l'année 1991 provenaient de patients infectés par le VIH. Les complications du système nerveux central peuvent apparaître au cours de toutes les phases de la maladie.

Tableau IV. Association des infections révélées par analyse du LCR de 38 patients atteints de SIDA (8,1 % de tous les cas).

Infection associée	Nombre de cas
Toxo + syphilis	15
Toxo + crypto	8
Toxo + tuberculose	1
Toxo + cytomégalovirus	1
Toxo + syphilis + crypto	1
Toxo + syphilis + cytomégalovirus	1
Crypto + syphilis	2
Crypto + syphilis + herpès simplex 1	1
Crypto + herpès simplex 1	1
Syphilis + herpès simplex 1	1
Cytomégalovirus + herpès simplex 1 + zona, varicelle	1
Zona, varicelle + proteus sp	1
Zona, varicelle + herpès simplex 1	3
Candidose + schistosomiase	1

L'examen du liquide céphalo-rachidien a permis le diagnostic de plusieurs infections opportunistes couramment observées dans le SIDA, de même que celui des méningites aseptiques apparaissant pendant la première période de la maladie [2, 3]. Les altérations générales du liquide céphalo-rachidien (nombre de cellules, concentration de protéines totales, augmentation des gammaglobulines et immunoglobulines IgG) peuvent apparaître à toutes les phases de la maladie (Tableau I). Cela peut s'expliquer par la présence du virus dans le système nerveux central et/ou dans le liquide céphalo-rachidien. Les anticorps anti-HIV sont trouvés dans 88 % des prélèvements du liquide céphalo-rachidien des patients étudiés.

Une pathologie associée existait dans 66 % des cas (Tableau II) ; avec une prédominance d'infections opportunistes (228 cas). Des méningites aseptiques diagnostiquées chez 59 patients (12,5 %) ont pu être observées à chacune des phases de la maladie ; elles ont presque toujours permis le diagnostic du SIDA. Les affections opportunistes décrites ailleurs ont été de même observées dans cette étude : toxoplasmose (15,5 %), cryptococcose (11,2 %) et syphilis (5,6 %) (Tableau III).

Chez 38 patients, il y avait association de ces différents agents étiologiques. Des associations de la toxoplasmose avec la syphilis et de la toxoplasmose avec la cryptococcose ont été le plus souvent observées (Tableau IV). La cryptococcose du système nerveux central a été diagnostiquée dans 65 cas. Le nombre de cellules, le taux de protéine totale, la concentration en glucose dans le liquide céphalo-rachidien étaient normaux dans 29,2 % des cas ; la cytologie dans 47,7 % des cas, le taux de protéine dans 40 % des cas, et celui du glucose dans 60 % des cas. L'examen direct du liquide céphalo-rachidien ou la culture sur milieu de Sabouraud ont toujours montré des levures. Le LCR n'était normal que dans 16 % des cas (3,4 %).

Une maladie de Chagas a été observée chez 2 patients ; ils avaient tous les deux une méningo-encéphalite aiguë avec *Trypanosoma cruzi* dans le liquide céphalo-rachidien [4].

Conclusion

Le liquide céphalo-rachidien doit être analysé chez chaque patient atteint du SIDA à n'importe quelle phase de la maladie. Il existe une modification dans 96,6 % des cas.

Références

1. Ho D.D., Tuya T.R., Schooley R.T., Kaplan J.C., Alan J.D., Groupman J.E., Resnick L., Felsenstein D., Andrews C.A., Hirsch M.S. (1988). Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency virus. *N Engl J Med* ; 313 : 1493 - 1509.
2. Levy R.M., Bredesen D.E., Rosenblum M.L. (1988). Opportunistic central nervous system pathology in patients with AIDS. *Ann Neurol* ; 23 (suppl) : S7 - S12.
3. Livramento J.A., Machado L.R., Spina-França A. (1989). Cerebrospinal fluid abnormalities in 170 cases of AIDS (Port). *Arq Neuropsiquiatr* ; 47 : 326 - 331.
4. Spina-França A., Livramento J.A., Machado L.R., Yasuda N. (1988). Antibodies to *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid : investigation by complement fixation and immunofluorescence test (Port). *Arq Neuropsiquiatr* ; 46 : 374 - 378.
5. Vianna L.S., Gomes H.R., Castro L.M., Machado L.R., Livramento J.A., Spina-França A. (1990). Cerebrospinal fluid in AIDS : analysis of 291 cases (Port). *Arq Neuropsiquiatr* ; (suppl.) : S413.

23

Séroprévalence de l'infection à VIH au sein d'une population de patients neurologiques en République Centrafricaine

L. BELEC*, B. COSTANZO, J. TESTA**, A. J. GEORGES***, G. GRESENGUET, P. M. V. MARTIN

** Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.*

*** Faculté des Sciences de la Santé, Bangui, République Centrafricaine.*

**** Institut Pasteur de Bangui, B.P. 923, Bangui, République Centrafricaine.*

En Afrique Noire, les complications neurologiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peuvent survenir à tous les stades de l'infection [1, 3, 6, 7, 11, 12, 18, 19, 20]. Au stade de SIDA avéré (notamment aux stades IV A, B, C1 et D des CDC), des manifestations neurologiques franches sont observées dans environ 10 % des cas de SIDA africains [3,11]. Au stade d'AIDS-related complex (ARC) (stades III et IV C2), une affection d'expression neurologique peut venir compliquer le cours de la maladie, comme une paralysie faciale périphérique associée à un zona [1,2,7]. Au stade de porteur asymptomatique (stade II), une paralysie faciale *a frigore* survient avec une certaine fréquence [1]. Enfin, au stade d'invasion (stade I), des tableaux neurologiques aigus, comme un syndrome de Guillain-Barré, encore une paralysie faciale, ou une encéphalite, ont parfois été décrits [1,11]. En fait, si l'existence de complications neurologiques au cours de l'infection VIH est désormais bien établie en Afrique, aucune étude n'a eu pour objet de préciser systématiquement la spécificité et la valeur diagnostique clinique des signes et symptômes neurologiques vis-à-vis de l'infection VIH en contexte tropical africain.

Le but de ce travail est d'évaluer la valeur prédictive positive (VPP) vis-à-vis de l'infection VIH des différents tableaux neurologiques observés en zone d'endémie VIH chez les patients hospitalisés au Centre National Hospitalier Universitaire (CNHU) de Bangui.

Méthodologie

Sélection des patients

De septembre 1988 à janvier 1989, 143 patients africains, hospitalisés dans le service de médecine interne du CNHU de Bangui, ont été répartis en deux groupes, avant toute connaissance des résultats de la sérologie VIH, avec appariement selon l'âge et le sexe :

Groupe 1 : il s'agissait de malades présentant des signes neurologiques. Les cas de suspicion d'accident vasculaire cérébral (présence d'un terrain vasculaire à l'anamnèse ou d'une cardiopathie emboligène), les cas de coma, d'étiologie vraisemblablement métabolique, venant décompenser un état morbide antérieurement connu (diabète, hépatopathie chronique), ainsi que les cas de neuro-paludisme ont été exclus de l'étude.

Groupe 2 : il s'agissait du groupe témoin de patients hospitalisés ne présentant aucune symptomatologie neurologique d'une part, ni aucun signe ou symptôme faisant partie du tableau clinique de l'ARC ou du SIDA d'autre part. Ainsi, les patients retenus comme témoins souffraient des pathologies suivantes : HTA chronique, coronaropathies, diabète insulino-dépendant, néphropathies, pneumopathies aiguës banales.

Méthodes

Les patients inclus ont eu un examen clinique standard et un examen neurologique approfondi. Pour chaque patient, les critères de la définition OMS/Bangui du SIDA africain [21] ont été recherchés avec utilisation du score ("score SIDA") proposé par Lesbordes en 1985 [9]. Rappelons qu'un score total supérieur ou égal à 14 détecte, à Bangui, plus de 71 % des cas de SIDA, et qu'en pratique, la valeur seuil de 12 est choisie pour retenir un cas de SIDA, selon les critères cliniques de la définition de Bangui [9]. Selon les cas, des examens complémentaires para-cliniques disponibles au CNHU de Bangui ont été réalisés. La présence d'anticorps anti-VIH 1 a été recherchée par un test ELISA (Elavia 1, Diagnostics Pasteur) et les sérums positifs ont été confirmés par *Western blot* (Lav Blot I, DP).

Résultats

Population étudiée

Au total, 79 malades présentant des signes neurologiques et 64 malades pris comme témoins ont été étudiés. Les populations des deux groupes étaient appariées selon le sexe et l'âge (Tableau I).

Tableau I. Comparaison de l'âge moyen, du *sex-ratio*, et du "score SIDA" entre le groupe des patients neurologiques [1] et le groupe témoin [2].

	Groupe 1	Groupe 2	p
Effectif	79	64	
Age moyen	33.8 ans	34 ans	NS
Ages extrêmes	15 - 60 ans	15 - 68 ans	
<i>Sex-ratio</i>	1,6	1,4	NS
"Score - SIDA"*	6,2	2,2	< 0.001

* SIDA selon la définition OMS / Bangui si score > 14

Le *sex-ratio* montrait une prédominance masculine dans les deux groupes étudiés, qui est du même ordre que celle habituellement notée dans le recrutement du service de médecine interne. La moyenne du "score SIDA" était significativement plus élevée au sein du groupe des patients neurologiques, tout en restant bien inférieure au seuil de 12 points.

Population des patients neurologiques

Les 79 patients présentant des signes neurologiques avaient parfois un syndrome neurologique permettant d'évoquer une étiologie sans moyen d'investigation spécialisé. Cependant, le plus souvent, ils présentaient un tableau neurologique d'atteinte du système nerveux central, d'étiologie indéterminée.

Tableaux neurologiques identifiables

- *Paralysies faciales* a frigore

Dans 4 cas (3 femmes et 1 homme, âgés de 25 à 30 ans), la symptomatologie neurologique se résumait à une paralysie faciale périphérique de type *a frigore*.

- *Zonas cutanés*

Dans 9 cas (6 femmes et 3 hommes ; âge moyen 33,9 ans), existait un syndrome radiculaire sensitif unilatéral associé à une éruption vésiculeuse dans le territoire d'un dermatome cutané, le plus souvent thoracique. Dans un cas, où l'éruption zonateuse touchait la zone de Ramsay-Hunt, une paralysie faciale ipsilatérale était associée.

- *Méningites purulentes*

21 cas de méningites purulentes concernaient 13 hommes et 8 femmes (âge moyen 31.5 ans). Cliniquement, un syndrome méningé franc était présent dans tous les cas. La majorité des patients présentait des troubles de la vigilance : dans 9 cas, il s'agissait d'une simple obnubilation, dans 1 cas d'un coma stade II réactif, dans 1 cas d'un coma stade III, et dans 4 cas d'un coma carus. Sur le plan bactériologique, le germe a pu être identifié dans 16 cas : pneumocoque (11 cas), méningocoque (3 cas), *hæmophilus* (1 cas) et staphylocoque (1 cas).

- *Cryptococcoses neuro-méningées*

Chez 8 patients (6 hommes et 2 femmes ; âge moyen : 33,7 ans) fut diagnostiquée une cryptococcose méningée. Dans 6 cas existait un syndrome méningé franc (4 cas) ou discret (2 cas). Dans ces 2 cas, le tableau clinique se résumait à des troubles de la vigilance avec des céphalées en contexte fébrile. L'évolution fut rapidement fatale dans 4 cas (dont

3 comas carus). Dans les 4 autres cas, l'évolution fut plus lente, et le décès survint, malgré le traitement anti-mycotique spécifique, au bout de 1 à 4 mois.

- *Méningites aiguës lymphocytaires*

Chez 2 patients qui présentaient un syndrome méningé franc, fut diagnostiquée une méningite lymphocytaire (15 à 166 lymphocytes par mm^3), à liquide clair, en dehors de tout contexte d'infection tuberculeuse. La guérison rapide sans séquelle fut obtenue.

- *Autres tableaux neurologiques*

Trois malades présentaient un tableau de polynévrite sensitivo-motrice, en contexte d'alcoolisme chronique.

Syndromes neurologiques d'étiologie indéterminée

- *Tableaux neurologiques avec des signes de localisation*

Dans 16 cas (13 hommes et 3 femmes ; âge moyen 38,7 ans), le tableau neurologique était dominé par des signes focaux, témoignant vraisemblablement de lésions du système nerveux central, mais de topographie inconstamment précisable. Il s'agissait dans 12 cas d'une hémiplégie, dans 1 cas de l'hypoesthésie d'un hémicorps, dans 1 cas d'un syndrome cérébelleux stato-cinétique isolé, dans 1 cas d'un syndrome de la fosse postérieure et, enfin, dans 1 cas d'une atteinte isolée, bilatérale intrinsèque et extrinsèque, du nerf moteur oculaire commun. Dans 7 cas, l'évolution rapidement progressive en tache d'huile évoquait un syndrome d'allure tumorale. Neuf patients, qui développèrent un coma, sont décédés en quelques jours.

- *Tableaux d'encéphalite et de méningo-encéphalite sans signe de localisation*

Dans 13 cas (6 hommes et 7 femmes ; âge moyen 37,6 ans), les troubles de la conscience et de la vigilance dominaient, réalisant des tableaux d'encéphalite ou de méningo-encéphalite, associés à un syndrome infectieux sévère (hyperthermie à 40 °C). La recherche d'hématozoaire restait négative. L'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) montrait une discrète pléiocytose (3 à 15 éléments cellulaires par mm^3), avec une recherche de cryptocoque toujours négative. Dans 12 cas, l'évolution fut fatale en quelques jours, malgré les thérapeutiques de réanimation symptomatique et de couverture antibiotique entreprises.

- *Méningites d'allure tuberculeuse*

Chez 3 patients présentant un tableau clinique stéréotypé, comprenant des troubles de la vigilance (coma de profondeur variable), un syndrome méningé franc, dans un contexte de tuberculose pulmonaire diagnostiquée formellement, mais non traitée, l'étude du LCR révéla une méningite lymphocytaire (28 à 55 cellules par mm^3), avec une hyperprotéino-rachie (1,3 à 3,08 g/l) et une hypoglycorachie (0,12 à 0,25 g/l). La recherche de cryptocoque était négative. Bien que l'examen direct du LCR ne permît pas de mettre en évidence de mycobactérie et que la culture sur milieu de Löwenstein ne fût pas réalisée par manque de moyens de laboratoire, le diagnostic présomptif retenu était celui de méningite tuberculeuse.

Séroprévalence VIH-1

Séroprévalence VIH-1 globale dans les groupes I et II

La séroprévalence VIH-1 dans le groupe des patients neurologiques et dans le groupe témoin, en fonction de l'âge et du sexe, est indiquée dans le Tableau II. Il est remarquable

d'observer que le taux de prévalence de l'infection VIH-1 est significativement plus élevée dans le groupe des patients présentant des signes neurologiques, par rapport au groupe témoin. En d'autres termes, la valeur prédictive positive (VPP) vis-à-vis de l'infection VIH-1 en cas de signes neurologiques est de 64, 4 % contre 15, 6 % dans la population témoin ($p < 0,0001$). Les tranches d'âge où la VPP diffère significativement entre les deux groupes sont celle des 25-35 ans et celle des 35-50 ans. Entre 25 et 50 ans, la présence d'une symptomatologie neurologique chez un patient hospitalisé impliquait une séropositivité VIH-1 dans 75 % des cas, contre 10 % environ dans le groupe témoin.

Tableau II. Séroprévalence en anticorps anti-VIH-1 en fonction de l'âge et du sexe, dans le groupe des patients neurologiques (I) et dans le groupe témoin (II).

Age	Groupe I	Groupe II	p
15-25	50 %	31 %	NS
25-35	76 %	14 %	< 0,001
35-50	73 %	5 %	< 0,0001
> 50	25 %	0 %	NS
Homme	57 %	13 %	< 0,0001
Femme	76 %	18 %	< 0,0001
Total	65 %	16 %	< 0,0001

Séroprévalence VIH-1 en fonction du tableau neurologique

Quatre entités neurologiques de diagnostic établi ou fortement évoqué (zona cutané, paralysie faciale *a frigore*, cryptococcose méningée et méningite tuberculeuse) ont une VPP de 100 % (Tableau III).

Tableau III. Valeur prédictive positive vis-à-vis de l'infection à VIH-1 par tableau neurologique, en cas d'étiologie déterminée ou d'étiologie indéterminée.

	Effectif	VIH I +	VPP(%)
Etiologie déterminée			
Paralysie faciale isolée	4	4	100
Zona cutané	9	9	100
Cryptococcose méningée	8	8	100
Méningite lymphocytaire bénigne	2	1	NP
Méningite purulente	21	9	43
Etiologie indéterminée			
Encéphalite ou méningo-encéphalite	13	8	62
Déficit focal	16	9	56
Méningite tuberculeuse	3	3	100
Divers	3	0	NP
Total	79	51	64, 6

Séroprévalence VIH-1 en fonction de la séméiologie neurologique**• En cas de tableau neurologique d'étiologie indéterminée**

Dans cette situation la plus fréquemment rencontrée, la VPP des signes ou syndromes neurologiques d'étiologie indéterminée (comitialité exclue) est toujours supérieure à 50 % (Tableau IV).

Tableau IV. Valeur prédictive positive des signes cliniques dans les tableaux neurologiques d'étiologie indéterminée.

Signes neurologiques	Effectif	VIH 1 +	VPP(%)
Comitialité	3	2	NP
Coma	20	13	65
Déficit focal	16	10	59
Syndrome "tumoral"	7	4	57
Syndrome méningé	13	10	77

• En cas de syndrome méningé clinique

Un syndrome méningé clinique, avant toute orientation diagnostique par la ponction lombaire, a une VPP de 64 %. En cas de méningite purulente, la VPP est de 43 % (9/21), et en cas de méningite à liquide clair (2 cas de méningites lymphocytaires aiguës, 6 cas de cryptococcose neuro-méningée, 13 cas de méningo-encéphalite et 3 cas de méningite tuberculeuse subaiguë), la VPP est de 83 % (18/24). Enfin, si l'on exclut les cas de méningite purulente, qui sont de faible VPP, la VPP de tout autre tableau neurologique est alors de 72 %.

• Score SIDA et tableau neurologique

Le score SIDA a été déterminé en fonction de chaque tableau neurologique et en fonction du résultat de la sérologie VIH (Tableau V). Seule la cryptococcose neuro-méningée, qui a un score supérieur à 12, survient dans le contexte d'une symptomatologie clinique de SIDA avéré. Pour tous les autres signes neurologiques, en particulier pour le zona cutané ou les paralysies faciales périphériques qui ont une VPP de 100 %, le score SIDA a une valeur bien inférieure au seuil de 12. D'une façon générale, la présence de manifestations neurologiques chez un sujet VIH 1-séropositif n'est pas associée à un score SIDA élevé (Tableau V).

Tableau V. "Score SIDA" chez les patients neurologiques.

	"score SIDA" *
Signes neurologiques	
Zona et paralysies faciales	2,1
Méningite purulente	2,5
Cryptococcose méningée	17,4
Atteinte neurologique centrale	7,5
Sérologie VIH 1	
Négative	2,5
Positive	6,7

* SIDA selon la définition OMS / Bangui si score > 14

Commentaires

Cette étude démontre clairement la forte VPP vis-à-vis de l'infection VIH, c'est-à-dire la grande valeur diagnostique d'un tableau neurologique retrouvé chez un malade hospitalisé au CNHU de Bangui. En effet, à Bangui, zone de forte endémie VIH où la séroprévalence VIH était en 1987 d'environ 8 % au sein de la population sexuellement active [8], près de 65 % des patients hospitalisés présentant des signes neurologiques étaient séropositifs, contre 16 % dans le groupe témoin.

Ainsi, un zona, une paralysie faciale périphérique *a frigore* ou une méningite à cryptocoque sont étroitement liés à l'infection VIH, avec, dans cette étude, des VPP de séropositivité de 100 %. Des séries plus importantes, provenant de Kinshasa [5], comme de Bangui [12], montrent que la VPP de séropositivité VIH-1 est de 95 % devant un zona survenant chez un adulte jeune. En Afrique, le zona apparaît précocement dans l'histoire clinique de l'infection VIH [5], et constitue un facteur de mauvais pronostic [15]. Une paralysie faciale périphérique, et particulièrement une paralysie faciale *a frigore*, avait à Bangui, en 1988, une VPP de séropositivité VIH-1 de 69 %, et survenait dans plus de 60 % des cas au stade II de l'infection VIH [1]. Ainsi, le zona, affection fréquente, ou une paralysie faciale de Charles Bell, qui surviennent le plus souvent chez des porteurs sains ou peu symptomatiques, réalisent des tableaux neurologiques ayant une grande valeur prédictive vis-à-vis de l'infection VIH en zone d'endémie, notamment aux stades précoces de la maladie (parfois au stade I, mais surtout aux stades II et III). Rare en Afrique avant l'explosion de l'épidémie VIH, la cryptococcose neuro-méningée, qui constitue une maladie indicatrice de SIDA (stade VI C1) selon les critères CDC [5], a une VPP d'environ 100 % vis-à-vis de l'infection VIH [6, 11, 18, 19]. Elle survient à Bangui dans 4,3 % [3] à 11,4 % [19] des cas de SIDA avérés. Sa fréquence élevée justifie une étude du liquide céphalo-rachidien devant tout syndrome méningé ou devant toute fièvre inexplicée survenant chez un malade en zone d'endémie VIH, d'autant plus que l'examen clinique permet d'évoquer un état d'immunodéficience. De fait, dans notre série, le "score SIDA" des cas de méningite à cryptocoque témoignait d'un tableau clinique général évocateur de SIDA.

D'autres tableaux neurologiques possèdent une forte VPP vis-à-vis de l'infection VIH. Dans notre série, les trois cas de suspicion de méningite tuberculeuse étaient VIH-1-séropositifs, et une tuberculose pulmonaire non traitée était connue. Les infections du système nerveux central (SNC) par *Mycobacterium tuberculosis* sont peu fréquentes au cours du SIDA [10, 13], et toute méningite tuberculeuse doit faire rechercher une atteinte concomitante pulmonaire ou ganglionnaire [6]. Les tableaux fréquents de déficit neurologique focal (VPP de 56 %) et d'encéphalite ou de méningo-encéphalite (VPP de 62 %), qui sont le plus souvent rapidement mortels, ont une forte VPP vis-à-vis de l'infection VIH et correspondent probablement à une infection opportuniste du SNC (toxoplasmose cérébrale notamment, mais aussi encéphalite à cytomégalo-virus ou leuco-encéphalite multifocale progressive), ou bien à un lymphome cérébral [10, 13]. Il est évident que le manque de moyens d'investigations para-cliniques et l'impossibilité de pratiquer un examen neuropathologique *post mortem* empêchent toute recherche étiologique de certitude. Le faible "score SIDA" associé à ces tableaux neurologiques focaux ou méningo-encéphalitiques montre que ces affections d'expression neurologique frappent un malade qui ne présente pas le tableau clinique majoritaire du SIDA africain se rapprochant du *slim disease*. Au contraire, ces résultats semblent indiquer qu'une complication neurolo-

gique aiguë, rapidement mortelle, constitue, en contexte africain, une forme de passage non rare entre un état d'immunodépression modérée (stades II, III et IV C2 des CDC) à un état de SIDA avéré.

Parmi les 21 patients ayant une méningite purulente, principalement à *Streptococcus pneumoniae*, 9 (43 %) étaient séropositifs, exprimant ainsi une VPP intermédiaire, mais cependant singulière. En effet, les infections bactériennes du SNC sont rares au cours de l'infection VIH [10, 13], et la méningite à pneumocoque ne fait pas partie des affections indicatrices de SIDA chez l'adulte, selon les critères des CDC [4]. Il est possible qu'une fréquence accrue de méningite bactérienne puisse constituer une particularité des complications de l'infection VIH en contexte tropical [14].

Au total, l'existence de signes et symptômes neurologiques chez les patients hospitalisés au CNHU de Bangui est étroitement associée à l'infection VIH. Un tableau neurologique témoigne le plus souvent d'une complication survenant à un stade précoce de la maladie. Elle reflète parfois une aggravation et le passage vers un stade ultérieur, et notamment vers le stade de SIDA constitué. Nous n'avons pas étudié la valeur prédictive des signes psychiatriques, qui sont parfois au premier plan dans le SIDA tropical [3]. A Kinsahsa, 23 % (3/13) des sujets présentant un syndrome "dépressif" majeur étaient séropositifs [16]. Or, le tableau de l'encéphalopathie spécifique du VIH, qui est très mal connu en Afrique, peut comporter une symptomatologie ressemblant à un état "dépressif" [13].

La définition OMS/Bangui du SIDA africain [21, 22], hormis le zona ou la présence d'une méningite à cryptocoque dans sa version révisée [22], ignore l'existence des signes et syndromes neurologiques. Seules la version de Lesbordes [9], qui a défini un système de quantification simple des critères de Bangui, ainsi que celle de Pallangyo [16] ont pris en compte l'existence de signes neurologiques comme critère "mineur" de la définition clinique du SIDA africain. En fait, les critères de Bangui ont été élaborés à partir de l'intuition de cliniciens qui ont initialement décrit la présentation clinique majoritaire du SIDA tropical, dominée par les signes digestifs et pulmonaires. Cependant, une présentation neurologique concerne environ un cas de SIDA avéré sur 10 en Afrique Noire [3, 11], et cette étude démontre la forte valeur prédictive et diagnostique de nombreux tableaux neurologiques rencontrés lors de la pratique hospitalière en zone d'endémie VIH. Une amélioration des critères de Bangui pourrait être proposée afin d'en augmenter probablement sa sensibilité et sa valeur prédictive, en introduisant les signes neurologiques comme critères diagnostiques cliniques du SIDA tropical.

Références

1. Belec L., Georges A.J., Vuillecard E., Galin M., Martin P.M.V. (1988). Peripheral facial paralysis indicating HIV infection. *Lancet* ; 2 : 1421-1422.
2. Belec L., Gherardi R., Georges A.J., Schuller E., Vuillecard E., Di Costanzo B., Martin P.M.V. (1989). Peripheral facial paralysis and HIV infection : report of four African cases and review of the literature. *J Neurol* ; 236 : 411-414.
3. Belec L., Testa J., Vohito M.D., Gresenguet G., Martin M.H., Tabo A., Di Costanzo B., Georges A.J. (1989). Manifestations neurologiques et psychiatriques du SIDA en République centrafricaine. *Bull Soc Path EX* ; 82 : 297-307.

4. Centers For Disease Control. (1987). Revision for the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *M. M. W. R.*, 36 n° 1s.
5. Colebunders R., Mann J.M., Francis H., Bila K., Izaley L., Ilwaya M., Kakonde N., Quinn T. C., Curran J.W., Piot P. (1988). Herpes zoster in African patients : a clinical predictor of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* ; 157 : 314-318.
6. Coulaud J.P. (1988). Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH chez l'Africain. Comparaison des cas observés en Afrique et en Europe. *Med Trop* ; 48 : 327-335.
7. De Wit S., Hermans P., Roth D., Van Laethem Y., Clumeck N. (1987). Natural History of HIV Infection in African Patients. Giraldo, Beth-Giraldo, Clumeck, Gharbi, Kyalwazi, de Thé, eds. *AIDS and Associated Cancers in Africa*. Int. Symp., Naples, pp. 114-123. Karger, Basel, 1988.
8. Georges A.J., Georges-Courbot M.C., Martin P.M.V., Mathiot C.C., Lesbordes J.L., Merlin M., Barre-Sinoussi F., Gonzalez J.P. (1987). Sero-survey of AIDS in Central African Republic. *Arch AIDS Resear* ; 1 : 97-101.
9. Georges A.J., Lesbordes J.L., Martin P.M.V., Georges-Courbot M.C. (1987). The Diagnosis of HIV Infection in Africa. Giraldo, Beth-Giraldo, Clumeck, Gharbi, Kyalwazi, de Thé, eds. *AIDS and Associated Cancers in Africa*. Int. Symp., Naples. Karger, Basel, 1988.
10. Gray F., Gherardi R., Scaravilli F. (1988). The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *A Review Brain* ; 111 : 245-266.
11. Howlett W.P., Nkya W.M., Mmuni K.A., Missalek W. R. (1989). Neurological disorders in AIDS and HIV disease in the northern zone of Tanzania. *AIDS* ; 3 : 289-296.
12. Lesbordes J.L., Coulaud X., Georges A.J. (1988). Le zona, élément prédictif de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine de type 1 à Bangui (Centrafrique). *Presse Med* ; 17 : 963.
13. Levy R.M., Bredesen D.E. (1988). Central Nervous System Dysfunction in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Acquired Immune Deficiency Syndrome* ; 1 : 41-64.
14. Levy R.M., Janssen R.S., Bush T.J., Rosenblum M.L. (1988). Neuroepidemiology of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Acquired Immune Deficiency Syndrome* ; 1 : 31 - 40.
15. Melbye M., Grossman R. J., Goedert J.J., Eyster M. E., Biggar R. J. (1987). Risk of AIDS after Herpes zoster. *Lancet* ; 1 : 728-731.
16. N'Galy B., Mann J.M., Colebunders R.L., Membele M.P., Nzila N., Mahamudi M., On'Okopo O., Mashindi M., Francis H., Piot P., Curran J.W. Séroprévalence HIV au sein d'une population de patients neuro-psychiatriques à Kinshasa, Zaïre. *Ann Soc Belge Med Trop* ; 67 : 291-294.
17. Pallangyo K.J., Mbagi I.M., Mugusi F., Mbena E., Mhalu F.S., Bredberg U., Biberfeld G. (1987). Clinical case definition of AIDS in African adults. *Lancet* ; 2 : 972.
18. Testa J., Belec L., Di Costanzo B., Vohito M.D., Mbolidi C., Dupont B., Georges A.J. (1989). Cryptococcose et SIDA dans un contexte africain : aspect clinique, mycologique et thérapeutique. *Bull Soc Fr Mycol Med XVIII* : 93-96.
19. Testa J., Vohito M.D., Georges A.J. (1988). Cryptococcose et SIDA à Bangui. *Bull Soc Fr Mycol Med XVII* : 117-120.
20. Thimossat P. (1987). Aspects cliniques et diagnostiques de la neurotoxoplasmose chez des Africains hospitalisés à Paris. *Med Afrique Noire* ; 34 : 127-136.
21. World Health Organization. Workshop on AIDS in Central Africa. Bangui, Central African Republic, 22-24 Oct, 1985. *WHO/CDS/SIDA/85*.
22. World Health Organization. (1986). Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Weekly Epidemiol Rec* ; 61 : 69-73

24

Manifestations neurologiques associées au VIH au Burundi

L. NZISABIRA*, M. DUMAS**, J.M. VALLAT**, R. LAROCHE***,
O. ARMSTRONG*, P. AUBRY*

** CHU Kamengé, Bujumbura, Burundi.*

*** Faculté de Médecine, Limoges, France.*

**** Service de pathologie infectieuse et tropicale, Marseille, France.*

Les manifestations neurologiques liées à l'infection par HIV sont fréquentes et connues depuis un certain nombre d'années [11,12,17,21]. Il s'agit d'infections opportunistes neuro-méningées, de manifestations tumorales, en particulier les lymphomes, et d'atteintes neuro-musculaires.

Au Burundi les atteintes neurologiques sont essentiellement dominées par les infections opportunistes du système nerveux central et par des atteintes du système nerveux périphérique.

Infections opportunistes

Cryptococcose neuro-méningée

Cinquante cas de méningites ou de méningo-encéphalites à cryptocoque ont été recensés au CHU de Kamenge entre juin 1987 et décembre 1989 et 52 cas entre janvier 1990 et juin 1991.

La présentation du tableau clinique est variable : syndrome méningé franc avec céphalées intenses, vomissements, raideur de la nuque, accompagné ou non de troubles de la conscience, crises convulsives, confusion mentale et de signes focaux [16]. Des formes mineures sont aussi rencontrées à type de fièvre isolée [11] ou de céphalées d'apparition récente et persistante. Le diagnostic est posé grâce à l'étude du liquide céphalo-rachidien qui montre dans un très grand nombre de cas une pléiocytose à prédominance lymphocytaire et une hypoglycorachie. Nous avons néanmoins trouvé un liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire chez un petit nombre de malades comme l'ont signalé d'autres auteurs [22]. Nous avons complété cette étude du LCR par l'examen à l'encre de Chine et par la recherche d'anticorps anti-cryptococciques dans tous les cas. Cette recherche d'anticorps semble fiable puisqu'elle nous a permis de traiter des malades ayant un LCR sans réaction cellulaire avec une bonne réponse thérapeutique.

Ces méningites ou méningo-encephalites ont été traitées par le Fluconazole avec un succès relatif, 15 décès sur 24, par rapport à l'amphotéricine B que nous continuons à utiliser à cause du coût plus élevé du Fluconazole.

Autres syndromes neurologiques

Beaucoup de syndromes neurologiques sont rencontrés associés ou non à une fièvre et posent beaucoup de problèmes de diagnostic étiologique.

Il s'agit essentiellement des hémiplésies d'installation soit brutale, soit progressive (12 cas), de comitialité isolée (4 cas), de syndrome cérébelleux (4 cas). S'agit-il de cas de toxoplasmose ? de lymphome ? ou d'autres types de lésions ? Il est impossible d'apporter une réponse précise à ces questions en l'absence d'examen tomodensitométrique et anatomo-pathologique. Le diagnostic étiologique est d'autant plus difficile que plusieurs types de lésions peuvent s'associer. Il reste néanmoins que l'examen histologique est le meilleur élément de diagnostic [9].

Nous avons utilisé une batterie de tests d'évaluation des fonctions cognitives (BEC 96) à la recherche de troubles des fonctions intellectuelles chez 15 malades au stade de SIDA maladie et qui présentaient des signes de ralentissement pouvant correspondre à une dépression. La batterie comprend 8 épreuves cotées chacune sur 12. Ces épreuves explorent les activités mnésiques par l'épreuve de rappels, d'apprentissage et d'orientation ; les activités organisatrices par l'épreuve de manipulation mentale, l'épreuve de problème et celle dite de fluence verbale. Les activités verbales par l'épreuve de dénomination et enfin les activités perceptivo-motrices par l'épreuve de visuo-construction. A l'issue de ces épreuves 7 malades se sont révélés déments alors que les 8 restants n'avaient que des perturbations isolées de l'une ou l'autre épreuve.

Notre conclusion est que ce "syndrome démentiel" fréquemment décrit aux États-Unis sous le nom d'"encéphalite subaiguë" existe bien au Burundi [20,21].

Atteinte du système nerveux périphérique

L'atteinte du système nerveux périphérique est aussi rencontrée au Burundi comme partout ailleurs [2,5,6,7,18]. Vingt-sept cas de polynévrites sensitives et/ou motrices ont été

répertoriés, 13 cas de polyradiculonévrites, 7 cas de multinévrites et 10 cas de paralysies faciales périphériques qui ont révélé l'infection par le HIV.

Le tableau clinique le plus fréquemment rencontré est celui d'une polynévrite sensitive très douloureuse. L'étude du liquide céphalo-rachidien de ces malades s'est révélée fréquemment anormale avec une pléiocytose modérée à prédominance lymphocytaire associée ou non à une hyperprotéinorachie [1,10,15].

Aucun de ces malades n'a eu d'exploration électrophysiologique mais 24 ont eu une étude neuropathologique du muscle et du nerf en microscopie optique et électronique. Celle-ci a montré 11 fois des lésions inflammatoires soit du nerf soit du muscle ou des 2 à la fois [1,6,7,8,14,15]. Les cellules inflammatoires sont de type lymphocytaire et infiltrent surtout le tissu interstitiel prenant très souvent une disposition péri-artériolaire. D'autres lésions ont été rencontrées, en particulier des atteintes axonales dans 7 cas [6,7] et des atteintes démyélinisantes : 3 cas. Il n'a jamais été trouvé de particules virales en microscopie électronique.

Conclusion

Il n'existe pas dans cette série de particularité parmi les manifestations neurologiques liées à l'infection au HIV. Il est cependant intéressant de signaler la fréquence relativement élevée de la cryptococcose neuro-méningée au Burundi avec, en particulier, une normalité du LCR. Les atteintes du système nerveux périphérique sont dominées par des polynévrites sensitives et douloureuses, au point que, chez un sujet jeune, nous recherchons systématiquement l'infection à HIV.

Références

1. Cornblath D.R., Mac Arthur J.C., Kennedy P.G.E., Wittela.S., Griffin F.W. (1987). Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human-T cell lymphotropic virus type III infection. *Annals of Neurology* ; 21, 1 : 32-40.
2. Dalakas M.C., Pezeshkpour M.D. (1988). Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Annals of Neurology* ; 23, (suppl) : 38-48.
3. David R.R., Berretini C.H., Brouwers P., *et al.* (1988). Neuropsychiatric consequences of AIDS. *Annals of Neurology* ; 23 (suppl) : 524-526.
4. De la Monte S.M., Ho D.D., Schooley R.T., *et al.* (1987). Subacute encephalitis of AIDS. and its relation to HTLV III infection. *Neurology* ; 37 : 562-569.
5. De La Monte S.M., Gabuzda D.H., Ho D.D., Brown Rh.Jr., Hedley-Whyte E.T., Schooley R.T., Hirsch M.S., Bhan A.K. (1988). Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* ; 23 : 485-492.
6. Gastaut J.L., Gastaut J.A., Pelissier J.F., Tapko J.B., Finaud M., Finaud M., Delpero J.R., Gamby Th., Weill O., Carcassonne Y. (1987). Neuropathies et infections par le rétrovirus HIV. *Rev EEG Neurophysiol Clin* ; 17 : 425-435.
7. Gastaut J.L., Gastaut J.A., Pelissier J.F., Tapko J.B., Weill O. (1989). Neuropathies périphériques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine : une étude prospective de 56 sujets. *Rev Neurol* ; 145, 6-7 : 451-459.

8. Grafe M., Wiley C. (1988). Spinal cord and peripheral nerve pathology in AIDS : the role of CMV and HIV. *J Neuropathol Exp Neurol* ; 47 : -5
9. Graveleau P., Henin D., Masson M., Dumas-Duport C., Graveleau J., Cambier J. (1984). Toxoplasmose cérébrale acquise : trois cas anatomo-cliniques. *Rev Neurol* ; 140 : 330-342.
10. Ianlipkin W., Parry G., Kiprov D., Abrams D. (1985). Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology* ; 35 : 1479-1483.
11. Katlama C., Matheron S., Gaultier T., Rozenbaum W., Brucker G., Saimot A.G. (1984). *Manifestations Neurologiques du SIDA*. Paris, Doin : 181-198.
12. Koppel B.S., Wormser G.P., Tuchman A.J., Maayan S., Hewlett D., Daras M. (1985). Central Nervous System Involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome AIDS. *Acta Neurol Scand* ; 71 : 337-353.
13. Kouner R., Perelman E., Waymne L., et al. (1989). Relation of personality and attentional factors to cognitive deficits in human immunodeficiency virus infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 52 : 1369-1374.
14. Leger J.M., Bouche P., Bolgert F., Chaunu M.P., Rosenheim M., Cathala H.P., Gentilini M., Hauw J.J., Brunet P. (1989). The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 52 : 1369-1374.
15. Leport C., Chaunu M.P., Sicre J., Brun-Vezinet F., Hauw J.J., Vilde J.L. (1987). Neuropathie périphérique en relation avec l'infection par le rétrovirus LAV/HTLV III : étude clinique, immunologique et anatomique de 5 observations. *Presse Med* ; 16 : 55-58.
16. Levy R.M., Pons V.G., Rosenblum M.L. (1989). Intracerebral mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *N Engl J Med* ; 309 : 454-455.
17. Levy R.M., Bredesen D.E., Rosenblum M.L. (1985). Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) : Experience at UCSF and review of literature. *J Neurosurg* ; 62 : 475-495.
18. Miller R.G., Kiprou D.D., Parry G., Bredesen D.E. (1988). Peripheral nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS and the nervous system* : 11.
19. Moskowitz L.B., Hensley G.T., Chan J.C., et al. (1984). Brain biopsies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Arch Path Lab Med* ; 108 : 368-371.
20. Navia B.A., Mordan B.D., Price R.W. (1986). The AIDS dementia complex 1: clinical features. *Ann Neurol* ; 19 : 517-524.
21. Snider W.D., Simpson D.M., Nielsen J., Gold J.W., Metroka C.E., Posner J.B. (1983). Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome analysis of 50 patients. *Ann Neurol* ; 14 : 403 - 418.
22. Whelan M.A., Kricheff I.I., Handler M., Ho V., Crystal K., Gopinathan G., Laubenstein L. (1983). Acquired immunodeficiency syndrome : cerebral computed tomographic manifestations. *Radiology* ; 149 : 477-484.

25

Manifestations neurologiques centrales au stade de la primo-infection par le VIH

D. BECQUET*, A. MABONDZO, P. ROQUES, P. DAMIER, D. FELTEN,
J.L. RENARD, T. DE REVEL, D. DORMONT**, J. GOASGUEN

* *HIA Val-de-Grâce, Paris, France.*

** *Laboratoire de neurologie expérimentale et neurovirologie, Fontenay-aux-Roses,
France.*

Les complications neurologiques sont fréquentes au cours de l'infection par le virus d'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) [8]. Leur incidence varie de 30 % à 60 % dans les séries importantes de patients au stade de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) [6,8]. Le spectre de ces pathologies neurologiques est large, les manifestations correspondent soit à une infection directe du système nerveux par le rétrovirus (troubles cognitifs-AIDS dementia complex), neuropathie périphérique et myélopathie vacuolaire), soit à une affection secondaire à l'immunodépression (encéphalite toxoplasmique, méningite à cryptocoque, leucoencéphalopathie multifocale progressive, lymphome cérébral...) [1]. Une symptomatologie neurologique peut être révélatrice d'une infection par le VIH-1 à un stade très précoce. Les tableaux cliniques sont variés et moins caractérisés qu'aux stades plus avancés de cette infection [2,4,5].

Nous rapportons deux observations de patients résidant en Afrique tropicale avec une symptomatologie neurologique centrale d'installation subaiguë et d'évolution spontanément régressive en quelques semaines. Les sérologies rétrovirales de ces deux sujets étaient négatives. La présence d'ADN proviral intégré dans des cellules de ces patients a permis la démonstration de l'infection.

Observations cliniques

Cas n°1

Un homme de dix-sept ans, de race noire (Cameroun), nous a été adressé le 4 février 1991 pour paraparésie subaiguë. Il est hétérosexuel et non toxicomane. Deux semaines plus tôt, il a ressenti de violentes lombalgies, calmées par des antalgiques simples pendant 48 heures. Leur réapparition s'est accompagnée d'une faiblesse motrice des membres inférieurs prédominant à gauche, d'une dysurie et d'une hypoesthésie "en chaussette". Une myélographie a éliminé une cause compressive et une première ponction lombaire révélait une lymphocytose (165 éléments, 85 % de lymphocytes). Le patient a reçu 60 mg de prednisone par jour pendant 4 jours. L'aggravation de la symptomatologie a justifié son évacuation en France. L'examen neurologique montre un déficit moteur des membres inférieurs symétriques, prédominant aux extrémités, de type pyramidal (réflexes ostéotendineux rotuliens vifs et diffusés, réflexes cutanés abdominaux inférieurs abolis). Les réflexes ostéotendineux achilléens sont faibles à gauche et abolis à droite. Il existe une hypoesthésie superficielle avec niveau sensitif D9 à gauche, D6 à droite. Le patient présente une dysurie rétionnelle. Il est apyrétique et ne présente aucun déficit cognitif. Les IRM rachidienne (lombodorsale, cervicale) et encéphalique sont normales. L'électrophysiologie montre une discrète augmentation de la latence des ondes F au niveau des membres inférieurs, il n'existe pas de signe de neuropathie. Le bilan biologique standard ne montre qu'une discrète neutropénie (129 g/l). L'analyse du liquide céphalo-rachidien révèle une méningite lymphocytaire (27 éléments, 94 % de lymphocytes ; augmentation des fractions bêta (25,2 %) et gamma (18,1 %) des protéines du LCR (0,25 g/l)). Les différentes sérologies réalisées montrent la présence de stigmates d'infection ancienne à toxoplasme et virus de l'hépatite B (antigénémie négative). La sérologie anti-VIH-1 (ELAVIA 1) est positive mais le *Western blot* négatif. Les autres sérologies rétrovirales (VIH-2, HTLV-1) et la recherche d'anticorps dans le LCR sont négatives. L'évolution a été spontanément favorable : l'ensemble de la symptomatologie a régressé en une quinzaine de jours, l'examen neurologique alors réalisé montre une récupération totale.

Cas n°2

Un homme de 49 ans, de race blanche, résidant au Gabon depuis huit mois, hétérosexuel et non toxicomane, a été hospitalisé dans notre service le 25 mars 1991 pour des troubles du langage de survenue brutale. Au cours du mois de février, il a présenté trois accès fébriles considérés comme accès palustres et traités comme tels (Quinimax, Fansidar). Le 23 mars il éprouve brutalement des difficultés de langage (dysarthrie, manque du mot), qui régressent spontanément en trois heures mais s'accompagnent de troubles du comportement (hypomanie) qui persistent. Le patient est subfébrile pendant 24 heures. L'examen neurologique met en évidence un syndrome cérébelleux modéré statique et cinétique des membres inférieurs, un nystagmus horizontal gauche. A trois reprises (29 mars, 4 et 5 avril), les troubles du langage (manque du mot, paraphasies sémantiques) récidivent. Ils sont accompagnés d'un syndrome confusionnel et de troubles du comportement, sous forme de crises spontanément régressives en une à deux heures. Entre ces manifestations, il existe une certaine asthénie et la personnalité du patient est

modifiée (à type d'hypomanie, ce que confirme son épouse). Le bilan biologique met en évidence une discrète augmentation de la vitesse de sédimentation, qui se normalise en trois jours. Différentes investigations cardio-vasculaires (ECG, Holter ECG, Doppler et échographie des vaisseaux du cou, échographie cardiaque) se révèlent normales. Les examens tomodensitométriques et IRM de l'encéphale sont sans anomalie. Les différents électroencéphalogrammes réalisés (même au cours des "crises" de trouble phasique et du comportement) n'ont pas mis en évidence d'anomalie de type épileptique (bouffées lentes à prédominance fronto-temporale gauche). Les dosages vitaminiques (PP, B1, B6, B9, B12) sont normaux. Les différentes sérologies bactériennes, virales (dont VIH-1, VIH-2, HTLV-1) et parasitaires sont négatives à l'exception de celle de la fièvre jaune (vaccination) et du *Plasmodium falciparum* (1/512). Après une première ponction lombaire (28 mars) subnormale (protéine = 0,31 g/l, 10 éléments à prédominance lymphocytaire), deux analyses de LCR (5 avril et 18 avril) révèlent une méningite lymphocytaire (protéine à 0,68 et 0,40 g/l, avec profil électrophorétique normal ; 42 et 36 éléments, 80 % et 90 % de lymphocytes ; acide lactique = 6,40 et 5,10 mmol/l). L'évolution a été rapidement favorable, les épisodes aigus n'ont pas récidivé à partir du 6 avril (date à laquelle a été entreprise une vitaminothérapie B1 parentérale (500 mg/j)), les signes cérébelleux et les troubles du comportement ont totalement régressé en 72 heures.

Données de la virologie

Identification du VIH dans le sang périphérique des 2 patients

Antigénémie P25

Les sérums ont été testés à l'aide du kit de détection ELISA de l'antigène P25 (Abbott). Les résultats ont été négatifs chez les deux patients, suggérant l'absence de répllication massive du VIH dans le sang au moment des prélèvements.

Isolement du VIH en culture de cellules

Les cellules mononucléées du sang périphérique des patients ont été séparées par centrifugation sur un coussin de ficoll. Elles ont été cultivées ensuite à la concentration de 10^6 /ml dans du milieu RPMI 1640 supplémenté avec 10 % de sérum de veau fœtal, de la glutamine, des antibiotiques, du polybrène et du sérum anti-interféron, en présence de phytohémagglutinine A au 1/500ème final. Après trois jours de stimulation à la pHA, les cellules ont été cultivées en présence d'Interleukine 2 humaine recombinante. Deux fois par semaine, les cellules sont centrifugées, le surnageant est récupéré, et les cellules resuspendues dans du milieu frais. Les marqueurs rétroviraux sont testés dans tous les surnageants de culture : dosage de l'activité transcriptase inverse, dosage de l'antigène P25. Par ailleurs, une partie des cellules stimulées par la pHA a été mise en coculture avec des lymphocytes humains de cordon, afin d'amplifier une éventuelle répllication virale. Toutes ces tentatives d'isolements viraux se sont révélées négatives, démontrant la faiblesse de la charge virale cellulaire chez ces deux patients.

Détection de l'intégration provirale dans le génome des patients : amplification génique

Les cellules mononucléées du sang périphérique ont été lysées, et l'ADN a été extrait par les méthodes classiques. Après quantification, une PCR a été pratiquée à l'aide de

3 couples d'amorces correspondant à des régions conservées de chacun des 3 gènes de structure du VIH-1 : *gag*, *pol* et *env*. Des fragments d'amplification ont été obtenus correspondant aux tailles attendues, et leur spécificité a été confirmée en *Southern blot* par une hybridation moléculaire avec une sonde totale HIV.

Les résultats obtenus ont été les suivants : les deux patients présentent de façon certaine des séquences virales dans leur génome cellulaire, démontrant l'infection par le virus VIH. La présence des trois gènes de structure est en faveur de la présence de la totalité du génome du VIH : néanmoins, on ne peut exclure la possibilité d'une intégration partielle avec absence de certaines parties du génome intervenant dans la régulation de l'expression virale (gènes de régulation *tat*, *rev*, *nef*, et sites de fixation des facteurs cellulaires d'activation dans les LTR).

Au total : l'infection des deux patients par le VIH est affirmée par les résultats de la PCR. Le niveau de réplication des virus est inférieur aux limites techniques de détection par culture et coculture cellulaires.

Analyse fonctionnelle de la réponse sérologique des patients

Détection des anticorps spécifiques

Au moment de l'épisode neurologique, ces deux patients sont séronégatifs pour les VIH ; les techniques utilisées sont l'ELAVIA et le New Lav Blot.

Hypothèse de travail

Les deux patients ne répliquent pas le VIH dans des situations privilégiant l'expression des génomes proviraux dans les cellules CD4+ lymphocytaires. En conséquence, trois hypothèses au moins peuvent être faites :

- présence d'une forme intégrée partielle des génomes proviraux,
- présence des virus essentiellement dans les sous-populations macrophagiques,
- présence d'une réponse immune atypique des individus infectés.

Compte tenu de l'éloignement géographique des patients interdisant tout nouveau prélèvement, nous avons testé la qualité de leur réponse sérologique dans une situation impliquant des macrophages humains et une souche virale à tropisme macrophagique. En effet, la présence du virus dans les macrophages entraîne le plus souvent une réplication intracellulaire majoritaire, permettant ainsi au VIH d'échapper aux défenses immunes, et pouvant expliquer, dans nos deux cas, l'absence de détection d'anticorps spécifiques par insuffisance de production d'antigènes par les cellules infectées.

Obtention des macrophages humains normaux

Les monocytes du sang circulant ont été obtenus par la technique d'élutriation à contre courant à partir de cellules mononucléées isolées par gradient de ficoll ; les fractions obtenues ont été contrôlées pour leur pureté grâce à un immunomarquage réalisé avec l'anticorps monoclonal anti-CD11b. Les monocytes ont été ensuite placés dans des flacons de culture où ils se sont différenciés en macrophage par adhésion au plastique. La différenciation est achevée en quelques jours.

Infection des macrophages humains

Au jour 7 post adhérence, les macrophages ont été infectés par le VIH1-DAS, isolat primaire provenant d'un patient ayant présenté une encéphalopathie régressive durant sa primo-infection. Ce virus possède un tropisme macrophagique net.

Les cellules ont été infectées à la dose de 10^3 TCID₅₀/ 10^6 cellules. La réplication virale est contrôlée par dosage de la Transcriptase inverse et de la P25 dans les surnageants de culture deux fois par semaine.

Mise en évidence des interactions “sérums des patients-réplication virale dans les macrophages”

Préalablement à l'infection, le virus a été incubé 30 minutes avec des dilutions croissantes du sérum de chaque patient décomplémenté par chauffage à 56 °C pendant 30 min. A l'issue de cette incubation, le mélange anticorps-virus a servi à infecter les macrophages.

Les résultats obtenus à ce jour concernent le patient J.S. Ils ont été les suivants : une forte neutralisation de l'infection virale est observée, puisque le sérum J.S. inhibe partiellement mais significativement la réplication du VIH1-DAS jusqu'à la dernière dilution testée (/1000ème). Cette neutralisation est reproductible sur des macrophages provenant d'un autre donneur. Ces résultats soulignent la présence d'anticorps spécifiques du VIH à un titre non détectable par les méthodes conventionnelles.

Synthèse des données virologiques

Les deux patients présentent des stigmates moléculaires d'infection par le VIH-1.

L'absence de détection de réplication virale peut s'expliquer par le tropisme macrophagique restreint de leurs virus ; cette hypothèse est soutenue par le fait que, chez au moins l'un d'entre eux (J.S.), une souche virale à tropisme macrophagique est neutralisée par le sérum. La présence de tels virus à tropisme macrophagique, d'une part, peut expliquer l'absence de séroconversion, et d'autre part, permet d'intégrer la symptomatologie strictement neurologique centrale développée par ces deux patients, puisque l'invasion du système nerveux central semble fort probablement reliée à la migration de macrophages infectés dans le tissu cérébral.

Discussion

Les tableaux cliniques de démence, de myélopathie et de neuropathie sont bien caractérisés chez les patients avec une infection au virus VIH-1 établie [1]. Les syndromes neurologiques associés à la séroconversion anti-VIH-1 sont plus rares : méningites aseptiques [5] et polyradiculonévrites [3] sont classiques. Les deux cas rapportés constituent des manifestations neurologiques originales précoces de l'infection par le VIH-1.

Quelques cas d'encéphalopathies aiguës, assez semblables à celle présentée par le patient du cas n°2, ont déjà été décrits [2]. La spectaculaire amélioration du patient à l'introduction de la vitaminothérapie B1 est surprenante. Il s'agit probablement d'une coïncidence mais un déficit intra-cérébral (les taux sanguins sont normaux) de cette vitamine secondaire à l'infection par le rétrovirus ne peut être formellement exclu.

Un tableau de myélopathie aiguë est plus exceptionnel. Un seul cas, à notre connaissance, a été rapporté [4]. Le patient du cas n°1 présente une symptomatologie neurologique isolée, en particulier sans aucune manifestation clinique infectieuse, contrairement au patient de Denning. En outre, à l'atteinte médullaire s'ajoute une radiculopathie, d'où

une présentation clinique rappelant celle des paraparésies spastiques tropicales au virus HTLV-1 [9], bien que l'évolution soit dans le cas de notre patient radicalement différente. Un rôle favorable des corticoïdes est concevable [7], ils n'ont cependant été prescrits que de façon transitoire.

La pathogénie de ces syndromes neurologiques aigus au stade initial de l'infection par le virus VIH-1 est peu claire. Un rôle pathogénique direct du rétrovirus est peu probable : le virus n'a pu être mis en évidence au niveau des cellules présentes dans le LCR des deux patients ; les manifestations cliniques ont été spontanément totalement régressives. Un mécanisme d'ordre immuno-allergique pourrait être envisagé, secondaire à une possible altération de la régulation immunitaire par le VIH-1.

Des manifestations neurologiques très variées peuvent révéler une infection à VIH-1 à un stade précoce. La négativité des sérologies n'est pas suffisante pour éliminer formellement la responsabilité d'un rétrovirus chez un patient présentant une symptomatologie atypique. Ces deux observations soulignent l'intérêt de la recherche de l'ensemble des stigmates biologiques d'une infection rétrovirale.

Références

1. Berger J.R. (1988). The neurological complications of HIV infection. *Acta Neurol Scand* ; 77 (suppl 116) : 40-76.
2. Carne C.A., Tedder R.S., Smith A., *et al.* (1985). Acute encephalopathy coincident with sero-conversion for anti-HTLV-III. *Lancet* ; 2 : 1206-1208.
3. Cornblath D.R., McArthur J.C., Kennedy P.G.E., *et al.* (1987). Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* ; 21 : 32-40.
4. Denning D.A., Anderson J., Rudge P., Smith H. (1987). Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. *Br Med J* ; 294 : 143-144.
5. Ho D.D., Rota T.R., Schooley R.T., *et al.* (1985). 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* ; 313 : 1493-1497.
6. Levy R.M., Janssen R.S., Bush T.J., Rosenblum M.L. (1988). Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. *J AIDS* ; 1 : 31-40.
7. McArthur J.C., Griffin J.W., Cornblath D.R., *et al.* (1990). Steroid - responsive myeloneuropathy in a man dually infected with HIV-1 and HTLV-1. *Neurology* ; 40 : 938-944.
8. Snider W.D., Simpson D.M., Nielsen S., *et al.* (1983). Neurological complications of the acquired immunodeficiency syndrome : analysis of 50 patients. *Ann Neurol* ; 14 : 403-418.
9. Vernant J.C., Maurs L., Gessain A., *et al.* (1987). Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I : a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* ; 21 : 123-130

26

Pyomyosite tropicale et paralysie faciale périphérique : indicateurs de l'infection à VIH en contexte africain ?

L. BELEC*, B. DI COSTANZO**, E. VUILLECARD**, E. SCHULLER***, P.M.V. MARTIN****, R. GHERARDI*****

* *Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.*

** *CNHU, Bangui, République Centrafricaine.*

*** *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.*

**** *Institut Pasteur, Bangui, République Centrafricaine.*

***** *CHU Henri Mondor, Créteil, France.*

Paralysie faciale périphérique isolée et infection à VIH-1 à Bangui, République Centrafricaine

Les praticiens du Centre National Hospitalier Universitaire (CNHU) de Bangui, notamment en ORL et en stomatologie, ont observé une recrudescence des cas de paralysie faciale périphérique (PFP) isolée depuis 1985, de façon contemporaine à l'explosion de l'endémie à VIH en République Centrafricaine. Une étude prospective a été conduite entre 1988 et 1989 à la recherche d'une liaison entre l'existence d'une PFP et la possibilité d'infection par le VIH [4].

Résultats

De novembre 1987 à décembre 1989, un réseau de surveillance des cas de paralysie faciale périphérique isolée chez les patients hospitalisés dans le service de médecine interne du CNHU de Bangui, ainsi que chez les consultants des services de stomatologie

et d'ORL, a été mis en place. Ce réseau de surveillance comprenait en permanence 3 praticiens. Chaque patient se présentant avec une PFP avait un examen clinique général, neurologique et ORL, une sérologie du VIH-1 et du VIH-2, et, dans quelques cas, une étude de l'immunité cellulaire (taux des lymphocytes T4 et T8 circulants ; IDR à la tuberculine).

Trente huit cas (17 hommes ; 21 femmes) de paralysie faciale périphérique isolée ont été diagnostiqués. Vingt sept patients (12 hommes ; 15 femmes) étaient séropositifs pour le VIH-1. Une femme séroconvertit au bout de 3 mois ; 10 patients restèrent séronégatifs pour le VIH-1. Aucun cas d'infection par le VIH-2 ne fut diagnostiqué. Une véritable "bouffée" de paralysie faciale périphérique isolée est observée durant la saison sèche de janvier 1988 à juin 1988, affectant préférentiellement les patients infectés par le VIH. Parmi les malades séropositifs, 16 patients appartenaient au groupe II/CDC de l'infection à VIH [6], 5 patients au groupe III/CDC, et 6 au groupe IV_{C2}/CDC. Dans 23 cas sur 28 (82 %), la paralysie faciale fut l'occasion du diagnostic de l'infection à VIH. Les patients infectés par le VIH présentaient au moment de l'installation de la paralysie faciale une immunodépression cellulaire, avec une diminution significative, mais cependant modérée, du taux de lymphocytes T4 circulants. Parmi les malades infectés par le VIH, un syndrome pseudogrippal bruyant était contemporain de l'installation de la paralysie faciale dans 7 cas sur 16 (43 %), suggérant une étiologie virale associée; parmi ces 7 patients, 3 présentaient une éruption vésiculeuse dans la zone de Ramsay Hunt, probablement secondaire à une infection par le virus varicello-zonateux. Les autres cas ressemblaient cliniquement à des cas de paralysie faciale *a frigore*.

La séroprévalence de l'infection à VIH-1 chez les patients souffrant de paralysie faciale périphérique isolée ($28/38 = 73\%$) était significativement supérieure à celle de la population adulte générale ($9,7\%$; $p < 0,01$)

Commentaires

Dans cette étude, un cas de paralysie faciale périphérique isolée est fortement corrélé avec la possibilité d'infection par le VIH-1. Une paralysie faciale est souvent l'occasion du diagnostic d'une infection par le VIH, notamment chez un sujet séropositif asymptomatique [4]. Une paralysie faciale périphérique peut survenir à tous les stades de l'infection à VIH [5]. Avant de conclure au diagnostic de paralysie faciale de type Charles Bell, notamment aux stades III/CDC et IV/CDC de l'infection à VIH, de nombreuses autres causes de paralysie faciale doivent être éliminées, incluant par exemple une neuropathie périphérique chronique de l'infection à VIH ou une métastase de lymphome systémique [5].

Une véritable "bouffée" de cas de paralysie faciale périphérique, nettement plus marquée chez les malades infectés par le VIH, a été révélée grâce au réseau de surveillance mis en place au CNHU de Bangui durant la saison sèche de 1988. Une épidémie similaire de paralysie faciale de type Charles Bell, contemporaine d'une épidémie de syndrome de Guillain-Barré, a été observée en 1981 à Hawaï [11]. L'hypothèse qu'une infection virale causale soit à l'origine de ces épidémies a été soulevée, mais n'a pas été démontrée [11]. Il n'est pas impossible que l'immunodéficience cellulaire affectant les patients séropositifs ait pu constituer un terrain favorisant l'infection par un virus neurotrope à l'origine d'une paralysie faciale, à moins que le VIH lui-même ne soit directement impliqué.

Pyomyosite tropicale et infection à VIH-1 en zone d'endémie à VIH

La pyomyosite constitue une infection purulente primitive du muscle squelettique, sans rapport avec une infection des tissus cutanés adjacents. La pyomyosite est endémique dans l'ensemble des régions tropicales, en particulier en Afrique [7], alors que dans les régions à climat tempéré, elle est sporadique et rare [15].

En Europe et aux Etats-Unis, une quinzaine de cas de pyomyosite ont été rapportés chez des malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine-type 1 [1,9,11, 20-24,26,28]. Sur le continent africain, où les zones d'endémie à VIH et d'endémie de pyomyosite se recouvrent, les cas rapportés de pyomyosite tropicale associés à l'infection à VIH sont rares [2,12,14]. Nous rapportons 5 nouveaux cas de pyomyosite tropicale diagnostiqués chez des malades africains infectés par le VIH-1.

Résultats

De mai 1989 à juin 1990, une pyomyosite tropicale a été diagnostiquée chez 7 patients (5 hommes ; 2 femmes) consécutivement hospitalisés dans le département de médecine interne du CNHU de Bangui.

Parmi les cas de pyomyosite, 5 patients (4 hommes ; 1 femme - âgés de 17 à 43 ans) étaient séropositifs pour le VIH-1. Deux malades étaient cliniquement asymptomatiques au moment du diagnostic (groupe II/CDC) ; 1 patient appartenait au groupe III/CDC ; 2 patients au groupe IV/CDC (IV_A et IV_A+IV_{C2}). Dans 4 cas, le diagnostic de l'infection à VIH a été fait à l'occasion du bilan de pyomyosite. Dans tous les cas, *Staphylococcus aureus* a été isolé.

La séroprévalence de l'infection à VIH-1 chez les patients souffrant de pyomyosite (71 %) était significativement supérieure à celle de la population générale adulte de Bangui ($p<0,02$).

Commentaires

Un certain nombre d'arguments cliniques et épidémiologiques plaident en faveur d'une liaison entre l'infection à VIH et la pyomyosite, tropicale ou non tropicale. D'une part, une quinzaine de cas de pyomyosite ont été rapportés chez des malades infectés par le VIH-1 en climat tempéré [1,9,11,20-24, 26,28], comme en climat tropical [2,3]. D'autre part, deux études séro-épidémiologiques réalisées en Afrique semblent indiquer l'existence d'une forte prévalence de l'infection à VIH parmi les patients développant une pyomyosite tropicale [16,18]. Ainsi, à Bangui, en République Centrafricaine, où la séroprévalence de l'infection à VIH est de l'ordre de 10 % au sein de la population adulte [13], une étude rétrospective a montré que plus de la moitié des patients hospitalisés pour pyomyosite entre 1988 et 1989 dans le service de chirurgie générale du Centre National Hospitalier Universitaire de Bangui étaient infectés par le VIH [16]. A Dar Es Salaam, en Tanzanie, une étude prospective portant sur 50 cas consécutifs de pyomyosite a révélé l'existence d'une sérologie du VIH positive dans 60 % des cas [18]. L'hypothèse, non encore vérifiée, que l'endémie à VIH aurait pu entraîner en Afrique Noire une augmentation de l'endémie à pyomyosite a été avancée [2]. La règle pratique est désormais de réaliser une sérologie de dépistage de l'infection à VIH chez tout malade ayant une pyomyosite, en zone tropicale comme en zone tempérée [1,2,9].

D'après les données de la littérature, la pyomyosite au cours de l'infection à VIH touche le plus souvent un malade appartenant au groupe IV des CDC. Cependant, elle peut survenir chez un sujet jusque-là cliniquement asymptomatique (groupe II/CDC), ou ayant un syndrome de lymphadénopathie chronique (groupe III/CDC). Le diagnostic est souvent tardif dans les pays à climat tempéré où la pyomyosite est une affection rare et fréquemment méconnue [15]. En Afrique, bien que le diagnostic de pyomyosite soit facilement évoqué, les patients sont le plus souvent déjà parvenus à la phase suppurative de la maladie [3]. Il existe une très nette prédominance masculine, et un seul cas de pyomyosite au cours du SIDA congénital a été rapporté [20]. La pyomyosite peut être l'occasion de diagnostiquer une infection à VIH jusque-là méconnue [24], notamment en contexte tropical [3]. Sur le plan clinique, la pyomyosite au cours de l'infection à VIH ne diffère pas sensiblement de la pyomyosite du sujet immunocompétent. La localisation des abcès musculaires peut être unique ou multiple, d'emblée ou secondairement [26], intéressant surtout les muscles des cuisses et des mollets, les deltoïdes, ainsi que les muscles para-vertébraux dorso-lombaires. La symptomatologie initiale contemporaine de la phase invasive comprend des douleurs des masses musculaires en cours d'abcédation, sans modification inflammatoire des téguments, qui prennent plutôt, en regard du muscle atteint, une consistance ferme et sans adénopathie satellite associée. La phase invasive peut prendre une évolution subaiguë, comme dans le cas de Wolf *et al.*, où des myalgies multifocales évoluèrent durant plusieurs semaines avant que ne se développent les poches de pus [28]. Ultérieurement survient la phase suppurative, caractérisée par une recrudescence des myalgies, l'apparition d'une tuméfaction œdémateuse du muscle touché, puis d'une fluctuation à la palpation. Les limitations de la mobilité liées à la douleur sont fonction des segments musculaires atteints. Les signes généraux (fièvre et altération de l'état général) sont constants à la phase suppurative. Les techniques d'imagerie médicale peuvent être utiles au diagnostic, comme l'échotomographie des masses musculaires, facilement réalisable dans les grands hôpitaux d'Afrique Noire [7], qui permet de mettre en évidence les abcès en voie de collection, et d'en guider l'aspiration à l'aiguille [20,22,24,25]. L'examen tomodensitométrique précise la topographie et l'extension des lésions abcédées, et suggère le diagnostic dans les formes non collectées (augmentation de volume et hypodensité du muscle) [9,22,23]. Des méthodes plus sensibles, comme la scintigraphie isotopique au ^{67}Ga [23,28], ou l'imagerie par résonance magnétique [28] permettent le diagnostic précoce des lésions musculaires dès la phase invasive. Biologiquement, il existe un syndrome inflammatoire non spécifique, une hyperleucocytose avec polynucléose, et les enzymes musculaires sont le plus souvent normales. La ponction des masses musculaires, en ramenant du pus, permet le diagnostic et l'isolement du germe. *Staphylococcus aureus* est isolé dans la majorité des cas ; un bacille Gram négatif (*Citrobacter freundii*) a été isolé une seule fois [26]. Dans le cas de Watts *et al.* [24], le pus était stérile. Les hémocultures sont rarement positives.

Le traitement médico-chirurgical de la pyomyosite permet la guérison dans la majorité des cas. Cependant, le risque de récurrence, notamment en cas de pyomyosite disséminée, doit conduire à une antibiothérapie prolongée [26].

La pathogénie de la pyomyosite au cours de l'infection à VIH est inconnue. Le rôle du terrain est probablement important. En effet, les infections à germes pyogènes sont fréquemment observées au cours du pré-SIDA et du SIDA avéré [27]. A ce stade de la maladie, une diminution significative des immunoglobulines d'isotype IgG2 est corrélée avec un risque accru de développer une infection à pyogène [19]. De plus, un déficit pré-

cocce de la phagocytose des monocytes et des polynucléaires est trouvé au cours de l'infection à VIH [8,17]. Or, une altération de la phagocytose des polynucléaires neutrophiles contre *Staphylococcus aureus* est considérée comme un facteur important dans la pathogénie de la pyomyosite tropicale [10]. Des lésions musculaires préexistantes, en rapport avec la myopathie du VIH, ou encore avec la myopathie toxique à la zidovudine, pourraient favoriser l'infection primitive du muscle squelettique à partir de décharges bactériémiques [23]. Enfin, l'éventualité de souche de staphylocoque avec un myotropisme particulier n'est pas totalement exclue, puisque les deux cas de pyomyosite rapportés par Balachandran et McLean concernaient des patients qui cohabitaient et qui furent infectés par le même germe [1].

Conclusion

En Afrique Centrale, paralysie faciale périphérique isolée et pyomyosite tropicale sont souvent l'occasion du diagnostic d'une infection à VIH jusque-là méconnue, à cause de leur forte valeur prédictive positive vis-à-vis de la possibilité d'une infection à VIH-1.

Références

1. Balachandran T., Mc Lean A.K. (1990). Pyomyositis associated with AIDS. *AIDS* ; 4 : 471.
2. Belec L., Di Costanzo B., Georges A.J., Gherardi R. (1991). HIV infection in African patients with tropical pyomyositis. *AIDS* ; 5 : 234.
3. Belec L., Di Costanzo B., Georges A.J. (1990). Pyomyosite tropicale chez un malade infecté par le VIH. *Presse Med* ; 19, 133.
4. Belec L., Georges A.J., Vuillecard E., Galin M., Martin P.M.V. (1988). Peripheral facial paralysis indicating HIV infection. *Lancet* ; 2 : 1421-1422.
5. Belec L., Gherardi R., Georges A.J., Schuller E., Vuillecard E., Di Costanzo B., Martin P.M.V. (1989). Peripheral facial paralysis and HIV infection : report of four African cases and review of the literature. *J Neurol* ; 36 : 411-414.
6. Centers for Disease Control, Us Department of Health and Human Services ; Atlanta, Georgia (1986). Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *Ann Intern Med* ; 105 : 234-237.
7. Chiedozi L.C. (1979). Pyomyositis. Review of 205 cases in 112 patients. *Am J Surg* ; 137 : 255-259.
8. Estevez M.E., Ballart I.J., Diez R.A., Planes N., Scaglione C., Sen L. (1986) Early defect of phagocytic cell function in subjects at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Scand J Immunol* ; 124 : 215-221.
9. Gaut P., Wong P.K., Meyer R.D. (1988). Pyomyositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* ; 148 : 1608-1610.
10. Giasuddin A.S.M., Idoko J.A., Lawande R.V. (1986). Tropical pyomyositis: is it an immunodeficiency disease ? *Am J Trop Med Hyg* ; 35 : 1231-1234.
11. Kaplan M.H., Sadick N., Mc Nutt N.S., Meltzer M., Sarngadharan M.G., Pahwa S. (1987). Dermatologic findings and manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* ; 16 : 485-506.

12. Lesbordes J.L., Mc Cormick J.B., Beuzit Y., Ramiara J.P., Vohito M.D., Meuner D.M.Y., Georges M.C., Gonzalez J.P., Georges A.J. (1985). Aspects cliniques du SIDA en République centrafricaine. *Med Trop* ; 45 : 405-411.
13. Mathiot C.C., Lepage C., Chouaib E., Georges-Courbot M.C., Georges A.J. (1990). HIV seroprevalence and male-to-female ratio in central Africa. *Lancet* ; 1 : 672.
14. Mugerwa R.D., Serwadda D., Kyalwazi S.K., Beth-Giraldo E., Buonaguro F.M., Giraldo G. (1987). Some clinical aspects of AIDS in Uganda. AIDS and Associated Cancers in Africa, Giraldo, Beth-Giraldo, Clumeck, Gharbi, Kyalwazi, de Thé, eds. *Int Symp Naples*, pp. 134-137. Karger, Basel, 1988.
15. Muscat I., Anthony P.P., Cruickshank J.G. (1986). Non-tropical pyomyositis. *J Clin Pathol* ; 39 : 1116-1118.
16. Nali M.N. (1990). Pyomyosites tropicales: études de plus de 100 cas observés au Centre National Hospitalier Universitaire de Bangui de 1988 à 1989. Communication orale aux *Journées Médicales de Bangui*, 20 avril 1990.
17. Nielsen H., Khaezami A., Faber V. (1986). Blood monocyte and neutrophil functions in the acquired immune deficiency syndrome. *Scand J Immunol* ; 24 : 291-296.
18. Pallangyo K., Hakansson A., Lema L., Minjas J., Bredberg-Raden U., Mhalu F., Biberfeld G., Britton S. (1990). HIV-infection and its influence on outcome among adult patients with malaria, meningitis, pneumonia, pyomyositis or tuberculosis in Dar Es Salaam, Tanzania. Fifth International Conference on AIDS in Africa, 10-12 October 1990, Kinshasa, Zaire. F.P.B. ; 41, *Abstract p.* 280.
19. Parkin J.M., Helbert M., Lughes C.L., Pinching A.J. (1989). Immunoglobulin G subclass deficiency and susceptibility to pyogenic infections in patients with AIDS-related complex and AIDS. *AIDS* ; 3 : 37-39.
20. Raphael S.A., Wolfson B.J., Parker P., Lischner H.W., Faerber E.N. (1989). Pyomyositis in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *A J D C* ; 143 : 779-781.
21. Said G., Lacroix-Ciaudo C., Chemouilli P., Goulon-Goeau C., De Broucker T., Saimot G., Matheron S., Vittecoq D., Gorin I. (1989). Variété des atteintes musculaires au cours des infections HIV. Communication orale à la Société Française de Neurologie, 2 mars 1989.
22. Vicens J.L., Aubspin D., Buchon R., Schoenenberger P., Danguy Des Deserts M., Debord T., Roue R., Flageat J. (1991). Pyomyosite au cours du SIDA. A propos d'un cas. *Sem Hop Paris* ; 67 : 26-29.
23. Victor G., Branley J., Opal S.M., Mayer K.H. (1989). Pyomyositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* ; 149 : 705-706.
24. Watts R.A., Hoffbrand B.I., Paton D.F., Davis J.C. (1987). Pyomyositis associated with human immunodeficiency virus infection. *Br Med J* ; 294 : 1524-1525.
25. Weinberg W.G., Dembert M.L. (1984). Tropical pyomyositis : delineation by gray scale ultrasound. *Am J Trop Med Hyg* ; 33 : 930-932.
26. Widrow C.A., Kellie S.M., Saltzman B.R., Mathur-Wagh U. (1991). Pyomyositis in patients with the human immunodeficiency virus : an unusual form of disseminated bacterial infection. *Am J Med* ; 91 : 129-136.
27. Witt D.J., Craven D.E., Mc Cabe W.R. (1987). Bacterial infections in adult patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med* ; 82 : 900-906.
28. Wolf R., Sprenger H.G., Mooyaart E.L., Tamsma J.T., Kengen R.A., Weits J. (1990). Nontropical pyomyositis as a cause of subacute, multifocal myalgia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* ; 33 : 1728-1732.

27

Paralysie faciale idiopathique et sérologie VIH. Une étude au Burkina Faso

J. KABORE*, M. DEBOUVERIE**, M. GALIN*, S. SANOU*, M. VERDIER***,
F. DENIS***, D. HOUINATO****, M. DUMAS****

* *Hôpital Yaldago Ouedraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.*

** *Hôpital Saint-Julien, Nancy, France.*

*** *CHU Dupuytren, Limoges, France.*

**** *Institut de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine, Limoges, France.*

La survenue d'une paralysie faciale au cours de l'infection par le HIV est bien connue et considérée comme un symptôme banal ; elle peut apparaître lors de la séroconversion [6] ou ultérieurement au cours des atteintes du système nerveux périphérique.

L'observation de paralysies faciales idiopathiques (PFI) inaugurant une maladie de type SIDA nous a amené à rechercher la séropositivité pour :

- établir la fréquence des sujets ayant une sérologie HIV positive parmi une population de patients atteints de PFI ;
- établir s'il existe ou non un risque accru de survenue de PFI chez les sujets HIV positifs.

Méthodes

Les patients ont été recrutés dans les services de médecine interne et d'ORL du Centre Hospitalier Yalgado de Ouagadougou entre les mois de janvier 1988 et juin 1990. Le bilan systématique comprend un examen clinique, avec recueil de l'anamnèse et des

antécédents, un bilan oto-rhino-laryngologique (ORL) pour éliminer une cause locale, une sérologie de tréponématose et une glycémie à jeun. La sérologie HIV a été pratiquée environ dix jours après cette première consultation ; les sérums sont analysés en ELISA ; les sérums positifs sont confirmés en *Western blot*.

Sont donc exclus de cette étude tous les sujets présentant une atteinte faciale non isolée associée à d'autres troubles neurologiques, à un diabète, à une affection ORL ou stomatologique.

Une comparaison a pu être effectuée sur une population témoin, recrutée parmi des donneurs de sang de l'hôpital Yalgado, appariée par âge (en acceptant deux ans d'écart) et sexe à chaque sujet porteur d'une PFI, réalisant ainsi une étude cas-témoin.

Résultats

Tous les sujets analysés (58 malades et 58 témoins) sont de race noire et âgés de plus de 15 ans. Il s'agit, par groupe, de 37 hommes et de 21 femmes.

Parmi les 58 cas de PFI, 37 ont une sérologie HIV positive confirmée en *Western blot* dont 35 pour HIV-1 et HIV-2 et 2 seulement pour HIV-1 seul. Il n'existe aucun cas de séropositivité isolée pour HIV-2.

Parmi les 58 sujets témoins, 5 sont séropositifs pour les rétrovirus HIV, 2 pour HIV-1 de façon isolée et 3 pour HIV-1 et HIV-2. Il n'y a, là encore, aucun cas de séropositivité HIV-2 unique. (Tableau I).

Tableau I. Répartition de la population étudiée en fonction du sexe et de la séropositivité.

		Hommes	Femmes	Total
PFI	HIV +	22	15	37
PFI	HIV -	15	6	21
Témoins	HIV +	4	1	5
Témoins	HIV -	33	20	53

(PFI = Paralyse faciale idiopathique)

Le plus jeune patient porteur d'une PFI a 17 ans et le plus âgé 54 ans (Tableau II).

Tableau II. Répartition des patients avec paralysie faciale en fonction du sexe, de l'âge et de la séropositivité.

Tranches d'âge	HIV +		HIV -	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
15 - 19 ans	0	2	2	1
20 - 29 ans	9	8	6	2
30 - 39 ans	10	5	3	1
40 - 54 ans	3	0	4	2
Total	22	15	15	6

La paralysie est toujours survenue rapidement, le plus souvent le matin au réveil. Un contexte douloureux précède ou accompagne en général la survenue de cette PFI ; il peut s'agir de céphalées diffuses, d'otalgies ou d'hémicrâniées. Un contexte fébrile, isolé ou accompagné d'un syndrome pseudogrippal est noté chez 10 patients, tous séropositifs pour HIV. Trois sujets décrivent un antécédent de PFI, deux sont séropositifs. Enfin, six reconnaissent avoir eu des infections génitales avec ulcérations (2 hommes et 4 femmes) ; ils sont tous séropositifs pour HIV.

L'examen physique retrouve chez 8 patients un syndrome de polyadénopathies diffuses. Ces patients sont tous HIV +.

L'évolution ne diffère pas significativement dans les deux groupes de patients porteurs de PFI. Tous ces malades ont bénéficié d'une kinésithérapie, certains d'une corticothérapie de courte durée lorsque la PFI a été diagnostiquée à un stade précoce. L'évolution a toujours été satisfaisante en dehors de trois cas de séquelles motrices : 3 patients seront cependant hospitalisés 10 à 12 mois après, dans un tableau clinique de SIDA.

Commentaires

En considérant la population totale des PFI, 64 % des patients ont donc une sérologie HIV positive ; il semble que pour un patient porteur d'une PFI le risque d'être HIV positif soit plus important que pour un sujet témoin donneur de sang à Ouagadougou. (OR = 18, 7 ; $p < 0,0001$).

Le *sex-ratio* (H/F) est de 1,8 (1,4 chez les sujets HIV +, 2,5 chez les sujets HIV -). Cette différence n'apparaît pas statistiquement significative. Il semble ainsi que la femme qui présente une PFI ait plus souvent une sérologie HIV positive que le sujet masculin (OR = 2,5 ; test non significatif). La taille de notre échantillon interdit toute conclusion formelle par manque de puissance des tests. Cette notion est retrouvée dans deux autres études africaines [4,5]. La tranche d'âge des 20-39 ans paraît la plus exposée au risque de PFI : 86 % chez les séropositifs, et 60 % chez les séronégatifs. Cela est aussi noté à Dakar où 82 % des PFI surviennent entre 32 et 39 ans [4].

Sur le plan clinique, aucune caractéristique distinctive n'est retrouvée sur le plan évolutif entre les deux groupes de patients porteurs de PFI. Il faut signaler le contexte fébrile ou pseudogrippal chez les patients porteurs d'une sérologie HIV positive. Globalement le profil clinique et évolutif de la PFI avec séropositivité aux virus HIV est la même qu'au cours de la maladie décrite par Bell.

Enfin, au plan virologique, HIV-1 est toujours impliqué, quoique le plus souvent associé au HIV-2. Cette donnée reste discutée [1].

Conclusions

La séropositivité pour les virus HIV semble être un facteur de risque pour le développement d'une PFI sur une population étudiée à Ouagadougou.

L'évolution clinique de ces PFI ne semble pas influencée par celle de l'infection HIV.

Cette étude ne permet pas de conclure sur le risque accru pour le sexe féminin du fait d'un échantillon trop petit. Il est remarquable d'observer que la presque totalité des cas étudiés porteurs d'une PFI et d'une sérologie HIV positive sont à la fois HIV-1 et HIV-2 positifs.

Références

1. Belec L., Georges A.G., Vuillecard E., Galin M., Martin P.M. (1989). Paralyse faciale périphérique isolée. Indicateur de l'infection VIH-1 à Bangui, Centrafrique. *Med Mal Infect* ; 19 (1) : 56-7.
2. Brown M.M., Thompson A., Goh B.J., Forster G.E., Swash M. (1988). Bell's palsy and HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 51 : 425-6.
3. Chemouilli P. (1990). Complications neuromusculaires de l'infection par le VIH. *Nevrax* ; 1, 2 : 117-32.
4. Debie J.C., Faugere J.M., Quinou M., Lavigne F. (1983). Les paralysies faciales dans un hôpital d'Afrique. A propos de 39 cas. *Dakar Médical* ; 28 (1) : 31-41.
5. Redda T.H. (1987). Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy) in 167 Ethiopians with a controlled therapeutic trial in 59 patients. *Ethiop Med J* ; 25 : 23-7.
6. Wechsler A.F., Ho D.D. (1989). Bilateral Bell's palsy at the time of HIV seroconversion. *Neurology* ; 39 : 747-8.

28

Imagerie des lésions cérébrales du SIDA. Particularités de la cryptococcose

Y. S. CORDOLIANI, T. DEBORG, G. COSNARD

Hôpital du Val-De-Grâce, Paris, France.

Pour aborder les lésions cérébrales du SIDA sous l'angle de l'imagerie, il n'est pas d'outil plus performant que l'IRM. Plus sensible que le scanner, elle est également devenue au moins aussi spécifique avec l'emploi du gadolinium. La contrepartie de l'exploration réellement exhaustive que permet l'IRM est le grand nombre d'informations fournies, parmi lesquelles il peut parfois sembler difficile de faire un tri. C'est pourquoi, à partir de l'expérience acquise au Val-de-Grâce, en collaboration avec de nombreux services et particulièrement celui du Pr Gentilini à la Salpêtrière, nous proposons quelques clés d'interprétation concernant les lésions les plus fréquemment rencontrées, avec une mention particulière pour la cryptococcose, rare en France métropolitaine, mais fréquente en zone tropicale.

La première de ces clés d'interprétation consiste à reconnaître les lésions que détermine le VIH dans le cerveau. Ces lésions se traduisent en IRM par une atrophie, corticale et sous-corticale, et par des anomalies de signal de la substance blanche. Il s'agit de nodules d'hypersignal à contour mal limité, à disposition bilatérale et grossièrement symétrique, prédominant en région paraventriculaire. Progressivement ces lésions augmentent en taille et tendent à confluer, pouvant réaliser une leucoencéphalite diffuse. Point important, elles ne se rehaussent pas après injection de gadolinium. Ces lésions sont le support anatomique du complexe démentiel du SIDA, elles sont également le témoin de l'effondrement immunitaire local qui va permettre l'éclosion des infections opportu-

nistes. Leur identification permet donc, par “soustraction” de reconnaître les infections, éventuellement accessibles à un traitement spécifique.

Au chapitre des viroses, la principale atteinte opportuniste est la *leucoencéphalite multifocale progressive*. Le papovavirus détruit les oligodendrocytes qui produisent et entretiennent la myéline. La démyélinisation qui en résulte se manifeste par une hyperintensité en nappe en séquence pondérée selon T2, homogène, nettement limitée en dehors par le cortex. Les lésions sont généralement asymétriques et la plus grande fréquence des localisations postérieures rend compte de la présentation clinique : hémidéficit sensitif, troubles visuels, syndrome cérébelleux... Elles n'exercent pas d'effet de masse et ne sont pas rehaussées par l'injection de gadolinium.

Les manifestations anatomo-pathologiques du *cytomégalovirus* sont très fréquemment retrouvées dans le cerveau des patients immunodéprimés. En fait le virus paraît généralement peu pathogène. Les principales manifestations en IRM sont un liséré d'hypersignal périventriculaire en séquence pondérée selon la densité protonique avec prise de contraste épendymaire après injection de gadolinium. Ce n'est que lorsque les lésions d'épendymite s'étendent à la substance blanche paraventriculaire et se nécrosent que l'on peut affirmer la responsabilité du virus dans un tableau neurologique alors sévère. Signalons également la possibilité de survenue de méningite et de vascularite (infarctus et anévrysmes).

La *toxoplasmose* représente l'atteinte la plus fréquente. Plusieurs arguments permettent de l'identifier : la présence, au sein d'une plage d'hyperintensité en T2, d'une hypointensité relative correspondant au granulome, la localisation de celui-ci à la jonction substance blanche-substance grise et/ou dans les noyaux gris, l'œdème et l'effet de masse et le rehaussement après injection de gadolinium. Celui-ci peut être annulaire et réaliser l'aspect d'un “abcès toxoplasmique”. Il est homogène lorsque le granulome n'est pas nécrosé ; la nécrose centrale est la règle pour les lésions de diamètre supérieur à 1 cm. Enfin, le dernier argument est la stabilisation puis la régression des lésions sous traitement d'épreuve anti-toxoplasmique. L'apparition des stigmates hémorragiques dans ces lésions régressives est très fréquente.

L'alternative diagnostique capitale en présence d'une lésion rehaussée par l'injection est le *lymphome*. Certains arguments peuvent orienter vers le lymphome : outre la survenue ou la croissance sous traitement anti-toxoplasmique, ce sont le siège paraventriculaire mais en substance blanche, le faible effet de masse, et surtout l'évolution très rapide. En effet ces lymphomes de haute malignité ont un temps de doublement bref, de l'ordre de la dizaine de jours, qui peut être démontré par deux examens rapprochés. La suspicion de lymphome doit donc conduire logiquement à la biopsie stéréotaxique qui permettra la mise en œuvre du traitement spécifique.

La *cryptococcose* a un tropisme méningé, mais peut induire des lésions caractéristiques. En effet le caractère gluant du liquide cérébro-spinal (LCS) infecté produit des occlusions des espaces périvasculaires de Virchow-Robin, avec formation de kystes le long de ces espaces, de topographie très caractéristique à la base, sur le trajet des artères lenticulo-striées notamment. Ces dilatations kystiques ont un signal identique à celui du LCS, sont bien limitées et ne se rehaussent pas après injection de gadolinium. Une autre conséquence de l'adhésivité du

LCS infecté est la formation de micro-abcès au fond des sillons, avec prises de contraste très localisées ; secondairement ces micro-abcès peuvent se calcifier. Enfin peuvent se rencontrer des lésions réellement parenchymateuses, les cryptococcomes, granulomes inflammatoires d'aspect non spécifique, rehaussés par l'injection, que seule la connaissance de l'infection cryptococcique permettra de soupçonner.

Ainsi, l'IRM, qui met en évidence toutes les lésions macroscopiques, permet également d'identifier ces lésions dans un grand nombre de cas. Elle fournit ainsi au clinicien les éléments qui lui permettent d'ajuster la thérapeutique, et éventuellement de décider d'une biopsie stéréotaxique sans perte de temps préjudiciable au malade.

29

Etude neuropsychologique d'une cohorte de patients VIH-1 positifs aux différents stades de leur infection

N. ATTAL*, A. M. CANCES*, B. CHAVE**, C. KATLAMA*, F. CHIEZE*, F. BOLGERT*, C. DHIVER**, H. SOMMA-MAUVAIS**, J.A. GASTAUT**, J.L. GASTAUT**, C. PIERROT-DESSEILLIGNY*, J.L. SIGNORET*, M. GENTILINI*, P. BRUNET*

* *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.*

** *Hôpital de la Timone, Marseille, France.*

Depuis ces dernières années, la question de savoir si les sujets séropositifs présentent des troubles cognitifs précoces est devenue la source d'un important débat scientifique. Les conclusions de l'étude initiale réalisée par Grant *et al.* [1] suggérant l'existence de troubles cognitifs chez des sujets séropositifs asymptomatiques semblaient largement contredites par des études portant sur d'importantes cohortes d'homosexuels séropositifs [3,5-7]. Néanmoins, deux études récentes [2,11] prouvent que le débat reste ouvert. L'objectif de notre étude a été de dépister, au moyen d'une batterie de tests neuropsychologiques, la présence éventuelle de troubles cognitifs chez des hommes homosexuels ou bisexuels séropositifs, aux différents stades de leur infection. Outre l'évaluation neuropsychologique, des potentiels évoqués (auditifs et visuels) et des examens neuroradiologiques (scanner et/ou IRM encéphaliques) ont été réalisés. Par ailleurs, certains patients ont été inclus dans une étude longitudinale.

Seuls les résultats de l'étude neuropsychologique "cas-témoins" seront exposés ici.

Patients et méthodes

De 1987 à 1990, 173 hommes homosexuels et bisexuels ont été recrutés à partir des centres hospitaliers de la Pitié-Salpêtrière et de centres de dépistage (à Paris) et du centre hospitalier de la Timone (à Marseille)*.

Quarante-cinq patients ont été exclus de l'étude pour les motifs suivants : antécédents d'alcoolisme excessif ou de prise de haschich ; utilisation de drogues IV ; abus ou dépendance de psychotropes ; signes neurologiques ou radiologiques évocateurs d'atteinte antérieure traumatique ou non du SNC ; antécédents de maladie psychiatrique sévère ; tests incomplets.

Le consentement éclairé du patient a été donné avant sa participation à l'étude. La détermination de la sérologie HIV-1 a été effectuée par ELISA, confirmée par *Western blot*.

Les sujets retenus se répartissaient en :

37 témoins séronégatifs, recrutés à partir de centres de dépistages,

91 patients séropositifs eux-mêmes séparés en deux groupes selon des critères cliniques de la classification du Center for Disease Control (CDC) :

- 50 présentaient une infection asymptomatique (stade CDC II) ou une lymphadénopathie persistante diffuse (CDC III).

- 41 présentaient une infection au stade pré-SIDA (ou ARC : Aids-Related Complex) (CDC IV A) ou SIDA (CDC IV B, C, D, E).

Tests neuropsychologiques

Une batterie de 15 tests couramment utilisés en neuropsychologie a été utilisée, permettant d'explorer 5 domaines cognitifs différents.

L'attention et la rapidité psycho-motrice : tests de fluence verbale de Benton (noms d'animaux en 1 minute ; noms commençant par "m" en une minute) ; Trail Making Tests A et B [8] ; Stroop test ; code de la Wais-R [10].

La rapidité motrice par le Grooved Pegboard Test [4].

La mémoire. Ces tests comprenaient : l'empan chiffré de la Wais-R [10] ; les épreuves de rétention mnésique immédiate verbale et visuelle du Wechsler Mémoire ; des épreuves de rétention différée verbale et visuelle (avec rappel à 20 minutes), adaptées des précédentes ; l'épreuve de reconnaissance visuelle de la batterie 144 de J.L. Signoret.

Le raisonnement : similitudes de la Wais-R [10] et matrices progressives de Raven (PM 47).

Les capacités visuo-constructives : épreuve des cubes de la Wais-R [10].

En outre, deux auto-échelles d'anxiété (Spielberger) et de dépression (Beck) ont été administrées.

Détermination du taux de lymphocytes sanguins T4

Une détermination des lymphocytes T4 a été réalisée par cytométrie sanguine sur cellules mononucléaires pour tous les patients séropositifs.

Analyse statistique

L'analyse statistique des résultats a été effectuée au moyen d'une analyse de variance (ANOVA) et de covariance (l'âge, le niveau socio-culturel et le score d'anxiété obtenu à l'échelle de Spielberger étant utilisés comme covariables).

* Ce travail a bénéficié d'un crédit de recherche de l'ANRS.

Résultats

Caractéristiques démographiques des sujets

L'âge et le niveau d'éducation des sujets sont indiqués dans le Tableau I. Les sujets séropositifs symptomatiques (stades CDC IV) sont significativement plus âgés que les témoins ($p < 0,01$). Les témoins ont un niveau d'éducation plus élevé que les séropositifs asymptomatiques (CDC II/III) ($p < 0,01$).

Tableau I. Caractéristiques démographiques des sujets.

	Témoins séronégatifs N=37	VIH+ asymptomatiques (CDC II/III) N=50	VIH + symptomatiques (CDC IV) N= 41
Age (années) (m±SD)	32,8 ±9,7	36,4±8,0	38,5±7,5 *
Education (années) (m±SD)	15,3±4,5	11,8±3,4 *	13,5±3,6

* $p < 0,01$ par rapport aux témoins (analyse de variance).

Tests neuropsychologiques

Comparaison des performances neuropsychologiques obtenues chez les témoins et les deux groupes de séropositifs (SP)

Les moyennes et écarts-types des résultats des tests neuropsychologiques, ainsi que les résultats des analyses de variance et de covariance sont indiqués dans les Tableaux II et III.

Tableau II. Comparaison des performances neuropsychologiques entre les témoins et les séropositifs asymptomatiques.

Tests	Témoins séronégatifs (m±SD)	VIH + Asymptomatiques (CDC II/III) (m ±SD)	Anova (P)	Ancova (P) Age, éducation, anxiété
Stroop	58,73±11,2	55,93±16,7	N. S	N. S
TMT A	37,26±13,9	45,65±25,1	N. S	N. S
TMT B	70,66±29,8	98,83±51,2	<0,01	N. S
Code Wais	59,06±13,9	52,71±15,1	N. S	N. S
Fluence	40,36±12,3	32,12±10,1	<0,01	<0,05
Pegboard		40,24 ±4,9		
Span	10,44±2,2	8,64±2,8	<0,01	N. S
Rétention verbale immédiate	17,34 ±3,1	17,25±4,3	N. S	N. S
Rétention verbale différée	16,47±3,3	16,03±4,5	N. S	N. S
Rétention visuelle immédiate	18,13±4,4	17,66 ±5,2	N. S	N. S
Rétention visuelle différée	16,83±4,7	15,23±5,7	N. S	N. S
Reconnaissance visuelle	18,47±3,9	20,07±3,7	N. S	<0,01 (T < SP)
PM47	34,02±2,3	32,45±2,9	<0,05	N. S
Similitudes	19,67±3,9	18,72±4,45	N. S	N. S
Cubes Wais	44,51±6,2	47,30±17,1	N. S	N. S
Spielberger (anxiété)	33,94±8,7	41,70±18,9	<0,05	
Beck (dépression)	3,66±1,9 (n = 9)	10,36 ±18,8	N. S	

N. S : Non significatif. < 0.05 : faiblement significatif. < 0,01 : significatif.

• SP asymptomatiques (Tableau II).

Les SP asymptomatiques ont des résultats significativement inférieurs aux témoins pour 4 tests : la fluence verbale, l'empan, le TMTB et le PM47 (d'après l'analyse de variance ou ANOVA). Cependant le score d'anxiété (Spielberger) et le niveau d'éducation différant significativement entre les deux groupes, une analyse de covariance a été réalisée : selon cette analyse, seule l'épreuve de fluence verbale apparaît significativement altérée.

Tableau III. Comparaison des performances neuropsychologiques entre les témoins et les séropositifs symptomatiques.

Tests	Témoins séronégatifs	VIH+ asymptomatiques (CDC IV)	Anova (P)	Ancova (P) Age, éducation anxiété
Stroop	58,73±11,2	52,24 ±14,3	<0,05	N. S
TMT A	37,26±13,9	38,46±14,3	N. S	N. S
TMT B	70,66±29,8	76,90±30,7	N. S	N. S
Code Wais	59,06±13,9	51,31±11,0	0,01	N. S
Fluence	40,36±12,3	32,02±6,8	<0,001	0,01
Pegboard		38,61±5,2		
Span	10,44±2,2	7,75±2,3	<0,001	< 0,01
Rétention verbale immédiate	17,34 ±3,1	18,96±3,93	N. S	N. S
Rétention verbale différée	16,47±3,3	17,74±4,2	N. S	N. S
Rétention visuelle immédiate	18,13 ±4,7	20,48±3,02	<0,01	N. S
Rétention visuelle différée	16,83±4,7	17,53±4,5	N. S	N. S
Reconnaissance visuelle	18,47±3,9	19,95±4,1	N. S	N. S
PM47	34,02±2,3	34,63±10,7	N. S	N. S
Similitudes	19,67±3,9	19,51±3,2	N. S	N. S
Cubes Wais	44,51±6,2	52,09±22,5	N. S	N. S
Spielberger (anxiété)	33,94±8,7	46,12±15,9	<0,01	
Beck (dépression)	3,66±1,9 (n = 9)	10,00±15,8	N. S	

< 0,001 : très significatif

• SP symptomatiques (Tableau III)

Les performances neuropsychologiques des SP symptomatiques apparaissent inférieures à celles des témoins pour 5 tests : le Stroop, l'empan, la fluence verbale, le test de reconnaissance visuelle et le code de la Wais (ANOVA). En outre, les notes obtenues à l'échelle d'anxiété de Spielberger sont plus élevées chez les SP. Après analyse de covariance, seuls deux tests (Fluence verbale et Span) restent significativement altérés.

Comparaison des performances obtenues par domaines cognitifs entre les témoins et les deux groupes de séropositifs

En comparant (par une analyse de covariance) les performances globales obtenues au sein d'un domaine cognitif particulier, on observe que seules les performances mnésiques des sujets SP symptomatiques sont légèrement inférieures à celles des témoins ($p < 0,05$).

Effet de la prise d'AZT et de psychotropes sur les performances neuropsychologiques des séropositifs

Certains patients séropositifs étaient sous AZT (1000 mg/jour en moyenne) au moment de l'évaluation : la prise d'AZT ainsi que la durée moyenne de traitement sont significativement plus importantes chez les SP symptomatiques. En revanche, la prise de psychotropes ne diffère pas significativement entre les deux groupes de SP. Aucune corrélation n'a été obtenue entre la prise ou non d'AZT, la durée de traitement par AZT, l'utilisation éventuelle de psychotropes, et les performances obtenues par domaine cognitif pour chacun des deux groupes de sujets séropositifs ($p > 0,05$, analyse de covariance).

Corrélation entre le statut immunitaire des séropositifs (évalué par le taux sanguin de lymphocytes T4) et les performances neuropsychologiques des séropositifs

Le taux de lymphocytes T4 est significativement plus faible chez les SP symptomatiques par rapport aux SP asymptomatiques. Cependant aucune corrélation n'a été observée entre les performances neuropsychologiques des SP (évaluées pour chaque domaine cognitif) et le taux sanguin des lymphocytes T4 ($p > 0,05$, analyse de covariance).

Conclusion

Les données de cette étude montrent que les sujets homosexuels ou bisexuels ne présentent pas d'altération significative de leurs performances neuropsychologiques au stade d'infection asymptomatique par le VIH. Au stade ARC ou SIDA, de discrets troubles cognitifs peuvent être décelés, qui apparaissent indépendants du degré de déficit immunitaire des sujets.

Comme cela a été souligné [11], certains tests apparaissent plus sensibles que d'autres pour dépister des atteintes cognitives subtiles chez les séropositifs : il s'agit des tests évaluant l'attention et la rapidité psycho-motrice (fluence verbale, empan, TMT B). Néanmoins, il est important de noter que le niveau d'anxiété, particulièrement élevé chez les séropositifs, semble avoir une influence déterminante sur les performances obtenues dans ces épreuves.

Nous avons décidé de ne pas exclure de l'étude les patients traités par AZT. En effet, seule une étude [9] a évalué l'effet de la prise d'AZT sur les troubles cognitifs de sujets présentant un SIDA, permettant de conclure à une amélioration des performances cognitives de sujets traités depuis plus de 16 semaines. Néanmoins, cette amélioration semble être davantage liée à un effet bénéfique sur l'humeur. Bien que nous n'ayons pas détecté de différences entre les sujets traités par AZT et les sujets sans AZT, nous ne pouvons pas exclure un effet minime de ce traitement sur les performances cognitives des séropositifs, dans la mesure où l'évaluation réalisée ici n'a pas été conduite en aveugle.

En conclusion, les résultats de notre étude sont en accord avec la plupart des données récentes de la littérature [2,3,5-7], qui concluent à l'absence de troubles cognitifs significatifs chez des sujets séropositifs asymptomatiques. En revanche, ils semblent contredire les conclusions de l'étude de Wilkie *et al.* [11], selon lesquelles des troubles cognitifs significatifs peuvent être dépistés au stade précoce de l'infection par le VIH. Cette discordance pourrait être liée au fait que ces auteurs ne tiennent pas compte du niveau d'anxiété dans leur étude.

Références

1. Grant I., Hampton J.A., Hesselink J.R., Kennedy C.J., Richman D.D., Spector S.A., McCutchan J.A. (1987). Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann Intern Med* ; 107 : 828-836.
2. Franzblau A., Letz R., Herschman D., Mason P., Wallace J.I., Bekesi G. (1991). Quantitative neurologic and neurobehavioural testing of persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *Arch Neurol* ; 48 : 263-268.
3. Janssen R.S., Saykin A.J., Cannon L., Campbell J., Pinsly P.F., Hessel N.A., O'Malley P. M., Lifson A.R., Doll L.S., Rutherford G.W., Kaplan J.E. (1989). Neurological and neuropsychological manifestations of HIV-1 infection : association with AIDS-related complex but not asymptomatic HIV-1 infection. *Ann Neurol* ; 26 : 592-600.
4. Klove H. (1963). Clinical neuropsychology. Forster F.M., ed. *The medical clinics of North America*. New York : WB Saunders.
5. Koralnik I.J., Beaumanoir A., Hausler R., Kohler A., Safran A.B., Delacoux R., Vibert D., Mayer E., Burkhard P., Nahory A., Magistris M.R., Sanches J., Myers P., Paccolat F., Quoex F., Gabriel V., Perrin L., Mermillot B., Gauthier G., Waldvogel F.A., Hirschel B. (1990). A controlled study of early neurologic abnormalities in men with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *NEJM* ; 323 : 864-70.
6. McArthur J.C., Cohen B.A., Selnes O.L., Kumar A.J., Cooper K., McArthur J., Soucy G., Cornblath D.R., Chmiel J.S., Wang M.C., Starkey D.L., Ginzburg H., Ostrow D.G., Johnson R.T., Phair J.P., Polk B.F. (1989). Low prevalence of neurological and neuropsychological abnormalities in otherwise healthy HIV-1-infected individuals : results from the multicenter AIDS cohort group. *Ann Neurol* ; 26 : 601-611.
7. Miller E.N., Selnes O.A., Mc Arthur J.C., Satz P., Becker J.T., Cohen B.A., Sheridan K., Machado A.M., Van Gorp W.G., Visscher B. (1990). Neuropsychological performance in HIV-1 infected homosexual men : The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* ; 40 : 197-203.
8. Reitan R. (1958). Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* ; 8 : 271-276.
9. Schmidt F.A., Joseph W.B., McKinnis R., Logue P., Evans R., Drucker J. (1990). AZT Collaborative Working Group. Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *NEJM* ; 319 : 1573-8.
10. Wechsler D. (1981). *Wechsler adult intelligence scale-revised*. New York : Psychological Corporation.
11. Wilkie F.L., Eisdorfer C., Morgan R., Loewenstein D.A., Szapocznik J. (1990). Cognition in early human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* ; 47 : 433-440.

30

SIDA et système nerveux central : la fréquence des manifestations neurologiques et des anomalies neuropathologiques au Brésil

J.C.P. ESPERANCA, M. PUCCIONI-SOHLER, F. DUARTE, C.M. AVILA,
M.R. SILVA, M.M. SILVA

Federal University of Rio de Janeiro, Brésil.

Sur le continent américain, le Brésil est le deuxième pays après les États-Unis pour la fréquence du SIDA, avec un total de 10 232 cas durant la dernière décennie (1980-1990) [4].

On a estimé que 50 % des patients atteints du SIDA avaient des symptômes neurologiques et que pour 10 % d'entre eux, c'étaient les premiers symptômes. Par ailleurs, des lésions ont été découvertes dans 80 % des cas autopsiés [1-3,5-7].

Le but de cette étude est de décrire les manifestations neurologiques et les anomalies neuropathologiques du système nerveux central chez des patients atteints de SIDA.

Résultats

Les 30 patients de cette étude ont été examinés et ont subi une autopsie complète ou partielle au laboratoire de l'hôpital universitaire à Rio de Janeiro (Brésil) entre 1985 et 1990.

Il y avait 24 hommes (72 %) et 6 femmes (18 %). La moyenne d'âge était de 33 ans (allant de 9 à 76 ans). En ce qui concerne le facteur de risque, 18 (58 %) étaient homosexuels, 5 (16 %) transfusés, 1 (3,3 %) drogué ; 1 jeune femme était hétérosexuelle ; le facteur

de risque était inconnu dans 5 cas. Quatorze patients (58,4 %) avaient des troubles neurologiques qui étaient 6 fois un changement de comportement (25 %), 5 fois des troubles de la conscience (20,8 %), 3 fois des céphalées (12,5 %), 3 fois des signes focaux (12,5 %), 3 fois un torticolis (12,5 %), 3 fois des crises d'épilepsie (12,5 %) ; 10 sujets (41,6 %) étaient normaux. Des lésions neuropathologiques ont été observées dans 23 cas ; les plus fréquentes étaient la toxoplasmose 9 fois (30 %), puis la cryptococcose 5 fois (16,6 %), des calcifications vasculaires 5 fois (16,6 %), une encéphalite du SIDA 3 fois (10 %), une méningite chronique 3 fois (10 %), une infection à cytomégalo virus (3,3 %), une leucoencéphalopathie multifocale (3,3 %), des hémorragies cérébrales une fois (3,3 %), un infarctus (3,3 %). Il n'existait pas de lésion dans 7 cas (23,3 %).

Références

1. De Girolami U., Smith T.W., Hénin D., Havw J.J. (1990). Neuropathology of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Pathol Lab Med* ; 114 : 643-655.
2. Levy R.M., Jansen R.S., Bush T.J., Rosenblum, M.L. (1988). Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. Rosenblum M.L., Levy R.M., Bredesen D.E., eds. *AIDS and the Nervous System*. New York, Raven Press, p. 13-27.
3. McArthur J.C., Johnson R.T., (1988). Primary infection with human immunodeficiency virus. Rosenblum M. L., Levy R. M., Bredesen D. E., eds. *AIDS and the Nervous System*. New York, Raven Press, p. 183-201.
4. Ministério Da Saúde (1990). Brasil. Divisão Nacional de Doenças Sexual-Transmissíveis / AIDS. Boletim Epidemiológico, ano III, N. 11, *Semana Epidemiológica* : 23-26.
5. Navia B.A., Cho E.S., Petito C.K., Price R.W. (1986). The AIDS dementia complex : II, neuropathology. *Ann Neurol* ; 19 : 525-535.
6. Puccioni M., Favoreto A.C., André C., Peixoto C.A., Novis S.A.O. (1989). Síndrome de imunodeficiência adquirida : análise das complicações neurológicas em 44 casos. *Arg Neuropsiquiatr* ; 47 (4) : 385-391.
7. Snider W.D., Simpson D.M., Nielsen S., Gold J.W.M., Metroka C.E., Posner J.B. (1983). Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome : analysis of 50 patients. *Ann Neurol* ; 14 : 403-418.

31

L'impact des manifestations neurologiques sur la survie des patients brésiliens atteints par le SIDA

R.B. CORREA, M. PUCCIONI-SOHLER, M.F. COSTA, E. ZAYEN, R.A.M. NOE, M. SCHECHTER, S.A.P. NOVIS

Federal University of Rio de Janeiro, Brésil.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), considère que presque 40 % à 70 % des individus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présentent des atteintes du système nerveux central et/ou périphérique et que près de 90 % des autopsies ont montré des altérations neuropathologiques [10].

Les données de la littérature indiquent que dès les premières manifestations neurologiques la plupart des patients décèdent après un court délai. On peut aussi observer dans les publications une grande variation de la durée moyenne de survie de ces patients. Ces données oscillent entre 1 et 12 mois, selon la précision du diagnostic, les mesures thérapeutiques et prophylactiques adoptées [3,6-8].

Dans une étude réalisée à l'hôpital Fraga Filho de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro (HUCFF), une analyse des observations de 653 patients infectés par le VIH et suivis dans la période de 1985-1989 a été effectuée [9]. Parmi ces patients, 172 (26 %) présentaient des manifestations d'atteintes du système nerveux.

60 % de ces patients (103) sont décédés au cours de la période d'analyse et parmi ceux-ci 43,7 % ont eu une survie inférieure à 1 mois après le début des troubles ; pour 45,6 %, elle a été comprise entre 1 et 6 mois, pour 10,6 %, entre 7 et 12 mois. Ces données indiquaient la gravité de cette complication au cours du SIDA, chez les Brésiliens.

Notre objectif a été d'estimer l'impact des manifestations neurologiques dans la survie des patients atteints par le SIDA, en comparant la survie des individus porteurs et non porteurs de manifestations neurologiques.

Méthodologie

Tout d'abord on a analysé rétrospectivement les observations de 278 individus atteints par le SIDA et suivis entre les mois de novembre 1988 et novembre 1990. Les patients ont été divisés en trois groupes : groupe I : patients dont les manifestations neurologiques ont permis le diagnostic de SIDA (selon les critères adoptés par le CDC) [1] ; groupe II : patients avec manifestations neurologiques et SIDA ; groupe III : patients sans manifestation neurologique. Postérieurement cet échantillon a été porté à 424 patients, se répartissant ainsi : groupe I : 72 cas, II : 184 cas et III : 168 cas.

La courbe de survie a été estimée par la méthode du produit limite (Kaplan-Meier 1958) pour chaque groupe. L'égalité des distributions a été testée par les méthodes statistiques de Breslow et Mantel-Cox. On a considéré comme temps initial le moment du diagnostic du SIDA, la dernière donnée correspond au décès.

Résultats

Dans la série des 424 cas, 267 patients sont décédés pendant la période de l'étude (groupe I : 48 ; groupe II : 126 ; groupe III : 93) ; 104 ont pu être suivis et 53 ont été perdus de vue.

Parmi l'échantillon initial de 278 cas la survie moyenne est de 180 jours dans le premier groupe, 225 jours dans le deuxième et 285 jours dans le troisième. Soumis à une analyse statistique, les temps moyens de survie pour les patients sont de : groupe I : 534,08 jours ; groupe II : 551,07 jours et groupe III : 492,68 jours.

Discussion

L'analyse statistique a démontré que contrairement à ce qu'indiquaient les études cliniques, il n'y a pas eu de différence significative dans la survie des trois groupes étudiés. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Il nous faut faire certaines réserves :

- 1 – un échantillonnage réduit, comparé aux autres séries d'études de survie des patients atteints par le SIDA ;
- 2 – l'impossibilité de connaître le degré d'immunodépression ;
- 3 – l'incertitude des atteintes neurologiques.

D'autres études doivent être faites portant sur un plus grand échantillonnage et une analyse détaillée relative au groupe risque.

Références

1. Center For Infectious Disease, CDC (1986). Classification system for human T-lymphotropic virus type III / lymphadenopathy - associated virus infections. *MMWR* ; 35 (20) : 334-339.
2. Daniel H. (1989). Life before death. *Jaboti*. Rio de Janeiro, Brasil. p. 21.
3. Grant I.H., Gold J.W.M., Rosenblum M., Niedzwiechi D., Armstrong D. (1990). Toxoplasma gondii serology in HIV infected patients : the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS* ; 4 : 519-521.
4. Harris J.E. (1990). Improved short-term survival of AIDS patients initially diagnosed with *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1984 through 1987. *JAMA* ; 263 (3) : 397-401.
5. Lemp G.F., Payne S.F., Neal D., Temelso T., Rutherford G.W. (1990). Survival trends for patients with AIDS. *JAMA* ; 263 (3) : 402-406.
6. Levy R.M., Bredezen D.E. (1988). Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. Rosenblum M.L., Levy R.M., Bredezen D.E., eds. AIDS and the nervous system. New York, Raven Press, p. 29 - 63.
7. Luft B.J., Hafner R. (1990). Toxoplasmic encephalitis. *AIDS* ; 4 : 593-595.
8. Mc Arthur J.C. (1987). Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* ; 66 : 407-437.
9. Sohler M.P., Correa R.B., Perez M.A., Schechter M., Ramos Filho C. (1991). Novis Sap. Complicações neurológicas da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Arq Neuro-Psiquiat* ; 49 (2) : 159-163.
10. World Health Organization. (1988). Report of the consultations on the neuropsychiatric aspects of HIV infections. Genève, March 14-17.

32

Syndrome de la queue de cheval révélateur d'un SIDA

C. BROSSET, P. DANO, P. HOVETTE, D. VERROT, R. LAROCHE

HIA Laveran, Marseille, France.

Les complications neurologiques centrales et périphériques sont courantes au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La survenue d'atteinte clinique ou infraclinique du système nerveux périphérique est extrêmement fréquente à tous les stades de la maladie [6]. Nous rapportons un cas de SIDA révélé par la survenue brutale d'un syndrome de la queue de cheval associé à une atteinte multiple des nerfs crâniens.

Observation

Un Guadeloupéen de 30 ans, ancien héroïnomane, est hospitalisé le 15 juillet 1990 pour une lombosciatalgie S1 gauche évoluant depuis 1 mois, survenue à l'occasion d'efforts de soulèvement de poids. La douleur est atypique non calmée par le décubitus dorsal, accrue la nuit, rebelle aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux infiltrations corticoïdes. L'examen n'objective aucun signe de Lasègue ; on note une abolition des 2 achilléens et une hypoesthésie de l'ensemble du membre inférieur gauche (L4 à S1) ; les réflexes cutanés plantaires (RCP) sont en flexion. La TDM lombaire est normale ; l'EMG met en évidence une souffrance radiculaire S1 bilatérale et la sérologie VIH est positive (ELISA confirmée par *Western blot*).

Rapidement le patient présente des dysesthésies des membres inférieurs sans territoire radiculaire précis, associées à des troubles de la marche avec instabilité (impression de

marcher sur du coton). Il présente en outre des mictions impérieuses avec un épisode de rétention aiguë d'urine. Le 8 août, il existe un syndrome de la queue de cheval avec impotence quasi totale des membres inférieurs (le patient se déplace en fauteuil roulant) et une incontinence urinaire. Les douleurs vives localisées aux membres inférieurs et à la région lombaire sont calmées par la position assise. L'examen met en évidence une paralysie flasque prédominant à droite, une abolition des 2 achilléens et du rotulien droit, des RCP indifférents, un syndrome sensitif profond des membres inférieurs, une anesthésie en selle (bourse et région péri-anale). Les aires ganglionnaires sont libres ; il n'existe pas de splénomégalie ; l'examen neurologique est normal aux membres supérieurs et à la face.

Par la suite, apparaissent rapidement des paralysies du XII gauche, du VII gauche, du V3 gauche, et un niveau sensitif en D10.

Les radiographies du rachis sont normales ; une tentative de myélographie lombaire ne permet pas de soutirer du LCR. Une injection de produit de contraste sous contrôle télé met en évidence un petit fourreau dural avec fuites épidurales étagées. Une myélographie réalisée par voie haute le 10 août 1990 permet de retirer un LCR sans cellule anormale avec une hyperprotéinorachie à 1 g/l sans hypoglycorachie et 5 cellules/mm³ (3PN, 2L). Elle met en évidence un blocage en D4 qui est confirmé par une TDM dorsale. L'IRM pratiquée le jour même objective une infiltration épidurale large et étendue.

Une laminectomie décompressive est effectuée le 17 août en D4-D6 avec biopsie péri-médullaire d'un tissu inflammatoire et nécrotique : il s'agit d'un lymphome de haut grade de malignité (probablement immunoblastique).

Le traitement depuis l'hospitalisation associe Solupred (3 x 20 mg/j), Fraxiparine (1 S/c), Triflucan (1 comp./j), Moscontin (60 mg/j).

Un bilan clinique et radiologique à la recherche d'une autre localisation lymphomateuse s'avère négatif. Le bilan d'infection par le VIH met en évidence la présence d'Ac anti-VIH-1 dans le sérum, l'absence d'Ac anti-VIH-2 et d'Ag P24, des CD4 à 192/mm³, un rapport CD4/CD8 à 0,09 (1,5 à 2), une β 2 microglobuline normale, des LDH sériques à 4000 ui/l. Les autres sérologies sont négatives (TPHA, VDRL, CMV, EBV, Herpès simplex, Toxoplasmose, Hépatites A, B, C). Dans le LCR les sérodiagnostics CMV, TPHA, VDRL sont négatifs ainsi qu'une recherche de cryptocoques. Le bilan pneumologique comportant radiographie pulmonaire, IDR, gazométrie, fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire et biopsie n'est pas perturbé. La recherche de pneumocystose, mycobactérie ou CMV s'avère négative. Le fond de l'œil est normal. La fibroscopie œsogastro-duodénale met en évidence une glossite à *Candida* sans envahissement œsophagien.

Le patient décède début septembre avant d'avoir pu bénéficier d'un traitement spécifique. Aucune autopsie n'a été pratiquée.

Commentaires

L'apparition d'un syndrome de la queue de cheval est une éventualité rare au cours de l'infection par le VIH. Elle survient en général tard dans l'évolution de la maladie et le plus souvent au stade de SIDA [4].

Une atteinte par le *cytomégalo*virus (CMV) doit systématiquement être évoquée devant un tel tableau. Une vingtaine de cas ont été décrits dans la littérature sous les

dénominations de radiculopathie progressive [4], de polyradiculoneuropathie [1], de polyradiculopathie [5,21], de myéloradiculite aiguë [15,17]. Le tableau clinique est volontiers stéréotypé avec constitution rapide d'une paraplégie flasque, asymétrique, douloureuse, accompagnée de déficits sensitifs variables, volontiers peu marqués, et présence de troubles sphinctériens importants et précoces. Les investigations radiologiques sont souvent négatives. Le LCR toujours perturbé montre une pléiocytose à polynucléaires avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie. L'isolement du virus dans le sang, le LCR et les urines est inconstant et le diagnostic positif est le plus souvent porté sur les prélèvements anatomopathologiques qui montrent des lésions inflammatoires et nécrotiques touchant la moelle lombaire et les racines de la queue de cheval, au sein desquelles des inclusions cytomégaliqes en "œil d'oiseau" sont mises en évidence. L'évolution spontanée est rapidement fatale en 2 mois en moyenne. Sous traitement, les résultats sont appréciés de façon contradictoire par les différents auteurs : amélioration pour Miller [20] (2 patients) et Fuller [5] (3 patients) avec disparition des signes cliniques, pour Graveleau [7] : 1 patient ; inefficacité pour De Gans [3] (4 patients). Certains auteurs suggèrent cependant de traiter de façon spécifique tout syndrome de la queue de cheval avec pléiocytose neutrophile dans le LCR et séropositivité à CMV dans le sérum [7].

D'autres étiologies ont également été rapportées à l'origine de ces polyradiculopathies : un cas d'origine syphilitique [14] régressif en 6 mois sous péniciline ; un cas d'origine mycobactérienne [23] stabilisé par un traitement spécifique. Les localisations méningoradiculaires d'origine lymphomateuse surviennent dans 10 % des cas de SIDA et sont révélatrices de l'infection à VIH dans 40 % des cas [19]. L'atteinte peut être primitive et touche alors préférentiellement l'encéphale, ou bien secondaire et l'envahissement est essentiellement méningé.

Les *lymphomes non hodgkiniens* (LNH) primitifs à localisation méningée sont exceptionnels [18]. Des tableaux de polyradiculopathie d'origine lymphomateuse ont déjà été décrits dans la littérature [10,22]. La dissémination est d'origine sous-arachnoïdienne.

Dans l'observation rapportée ici la localisation épidurale semble isolée. On sait cependant que de telles localisations peuvent être révélatrices d'un LNH systémique découvert dans un second temps témoignant le plus souvent d'une récurrence de ce LNH [18]. Par ailleurs, de nombreux patients présentant un envahissement épidural isolé lors des bilans radiologiques se révèlent à l'autopsie être porteurs de LNH systémiques à localisations méningées secondaires [9]. Les LNH compliquant un SIDA sont le plus souvent de haut grade [19] : lymphomes diffus à grandes cellules, lymphomes immunoblastiques, lymphomes à petites cellules non clivées du type Burkitt. La découverte de cellules lymphomateuses dans le LCR est appréciée de façon variable par les différents auteurs : 10 % [2] et 50 % à 100 % [18]. C'est le plus souvent l'analyse anatomopathologique après biopsie décompressive ou autopsie qui permet de démontrer la nature lymphomateuse et l'origine B lymphocytaire fréquente de ces néoplasies. La réponse au traitement (radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie) est très variable [2,19].

Certains facteurs de mauvais pronostic semblent se détacher : l'existence d'un stade de SIDA avant l'apparition du lymphome, d'un stade disséminé du LNH [11], l'atteinte du SNC [16], le type histologique [8,12], le faible nombre de $CD4 \leq 100/mm^3$, l'élévation des LDH sériques à plus de 500 u/l [13], une réponse nulle ou incomplète au traitement [13].

Conclusion

Si la survenue d'un syndrome de la queue de cheval chez un patient séropositif évoque en premier lieu l'infection au CMV, d'autres étiologies sont possibles : parmi elles, le lymphome. Le cas présenté dans cette observation peut être compatible avec le diagnostic de LNH primitif du SNC, aucune localisation primitive n'ayant été retenue. Cependant, l'absence d'autopsie et la présentation atypique de ce cas ne permettent pas d'affirmer le diagnostic.

Références

1. Behar R., Wilez C., Cutchan J.A. (1987). Cytomegalovirus polyradiculoneuropathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* ; 37 : 557-561
2. Brian P., Joseph J. (1989). Premature central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* ; 64 : 1005 - 1020
3. De Gans J., Tiessen G., Portegie P., et al. (1989). Traitement par le ganciclovir de polyradiculo (myélo) pathies liées au CMV chez des sidéens. 5ème conférence internationale sur le SIDA, Montréal
4. Eidelberg D., Sotrel A., Vogel H., et al. (1986). Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* ; 36 : 912-916
5. Fuller G.N., Gill S.K., Guilloff R.I. (1990). Le ganciclovir dans la polyradiculopathie lombosacrée du SIDA. *Lancet* ; 335 : 48-49
6. Gastaut J.L., Gastaut J.A., Pellisier J.F., et al. (1989). Neuropathies périphériques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Neurol* ; 145 : 451-459.
7. Graveleau Ph., Perol R., Chapman A. (1989). Régression d'un syndrome de la queue de cheval chez un sidéen traité par ganciclovir. *Lancet* ; 26/8 : 511-512.
8. Gobbi P.G., Ricevuti G., Balduinic, et al (1985). Prognostic factors in non hodgkins's lymphoma. *Acta Haematol* ; 74 : 86-91.
9. Haddad P., Thael J., Kiely J. (1976). Lymphoma of the spinal extradural space. *Cancer* ; 38 : 1862-1866.
10. Henin D., Leger J.M., Vazeux R. (1988). Méningoradiculite et lymphome dans un cas de SIDA, 9 th International Meeting on Neuromuscular Diseases, Marseille ; 15-17 sept 1988.
11. Kaplan L.D., Abrams D.I., Feigal E., et al. (1989). AIDS-associated non hodgkins's lymphoma in San Francisco. *JAMA* ; 261 : 719-724.
12. Knowles D.M., Chamulak G.A., Subar M., et al. (1988). Lymphoid neoplasia associated with AIDS. The New York university medical center experience with 105 patients (1981 - 1986). *Ann Intern Med* ; 108 : 744-753.
13. Koziner B., Little C., Passe S., et al. (1982). Treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer* ; 49 : 1571-1579.
14. Lanska M.J., Lanska D.J., Schmidley J.W. (1988). Syphilitic polyradiculopathy in an HIV positive man. *Neurology* ; 38 : 1297-1301.
15. Le Nohan H., Gray F. (1988). Les atteintes médullaires au cours du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). *Arch Anat Cytol Path* ; 36 : 206-211
16. Lowenthal D.A., Straus D.J., Wise Campbell S., et al. (1988). AIDS-related lymphoid neoplasia. The memorial experience. *Cancer* ; 61 : 1762-1766.
17. Mahieux F., Gray F., Fenelon G. (1989). Acute mueloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestations of AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* ; 52 : 270-274.

18. Marsh W., Stevenson D., Long H. (1983). Primary leptomeningeal presentation of T cell lymphoma. *Cancer* ; 51 : 1125-1131.
19. Merlio J.Ph., Laborie V., Coindre J.M. (1990). Lymphomes non hodgkiniens associés à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Presse Med* ; 19 : 65-68
20. Miller R.G., Storey J.R., Greco C.M. (1990). Ganciclovir dans le traitement de la polyradiculopathie évolutive liée au SIDA. *Neurology* ; 40 : 569-574
21. Parry G.J. (1988). Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* ; 23 (suppl) : 542-553.
22. Snider W.D., Simson D.M., Nielson S., *et al.* (1983). Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome : analysis of 50 patients. *Ann Neurol* ; 14 : 403-418.
23. Woolsey R.M., Chambers T.J., Chung H.D. (1988). Mycobacterial meningo myelitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* ; 45 : 691-693.

33

SIDA et méningoencéphalite aiguë par *Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas). Observation anatomo-clinique

J. A. MACIEL Jr, A. C. P. OLIVEIRA, B. V. CAPUTO, K. METZE,
I. A. CARDINALI, P. V. BOTTINI, M. H. S. L. BLOTTA, C. L. ROSSI,
C. R. GARLIPP, H. Z. W. GROTTTO, R. J. PEDRO

Faculté des Sciences Médicales, São Paulo, Brésil.

Depuis le premier rapport en 1980 [1], l'incidence du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a fortement augmenté au Brésil, particulièrement dans les grandes villes. Au début le SIDA se limitait aux groupes à risques - homosexuels et drogués. Dernièrement le SIDA s'est accru chez les hétérosexuels et par la contamination mère-enfant.

L'immunodéficience secondaire au VIH s'associe à d'autres infections opportunistes et réactive des infections latentes.

La prévalence des infections opportunistes varie d'un pays ou d'une région à l'autre en fonction des différences locales des agents infectieux. Ces considérations sont importantes lors de l'évaluation de l'étiologie d'un agent infectieux chez un malade contaminé par le VIH. En revanche, les endémies régionales peuvent rendre difficile le diagnostic précoce et retarder la prescription d'un traitement spécifique, ou même, poser des problèmes lors de l'évaluation de l'efficacité du traitement chez ces malades. Au Brésil, l'infection tuberculeuse est la troisième cause de complication infectieuse opportuniste associée au SIDA [1].

La maladie de Chagas, due à *Trypanosoma cruzi* (Trypanosomiase américaine ou sud-américaine), protozoaire flagellé transmis à l'homme par un insecte du genre *Triatomidae*

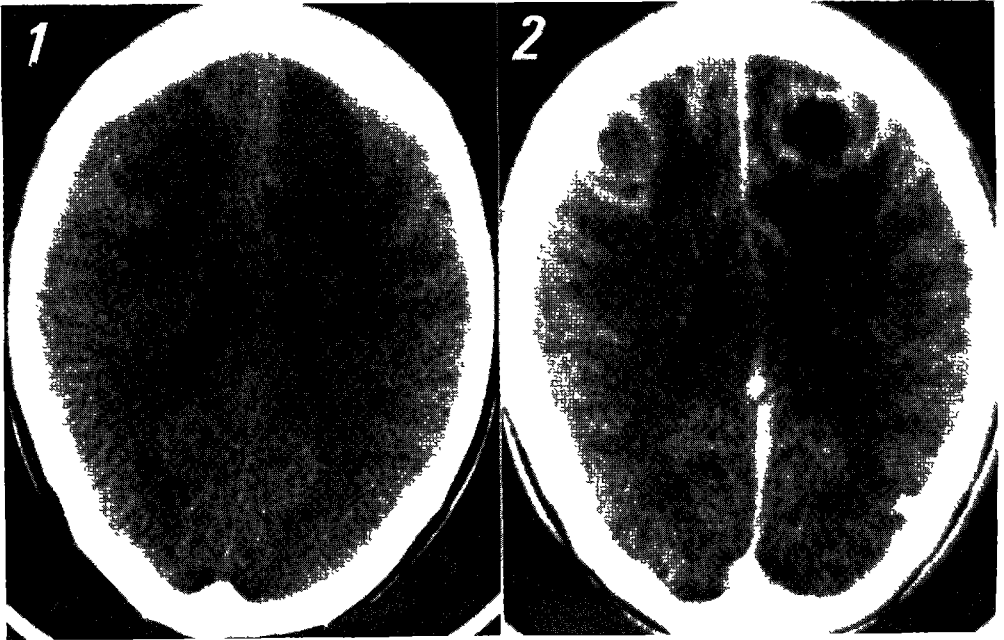


Figure 1. Scanner X cérébral : zones hypodenses frontales droites et fronto-pariétales gauches (1) avec prise arrondie de contraste (2).

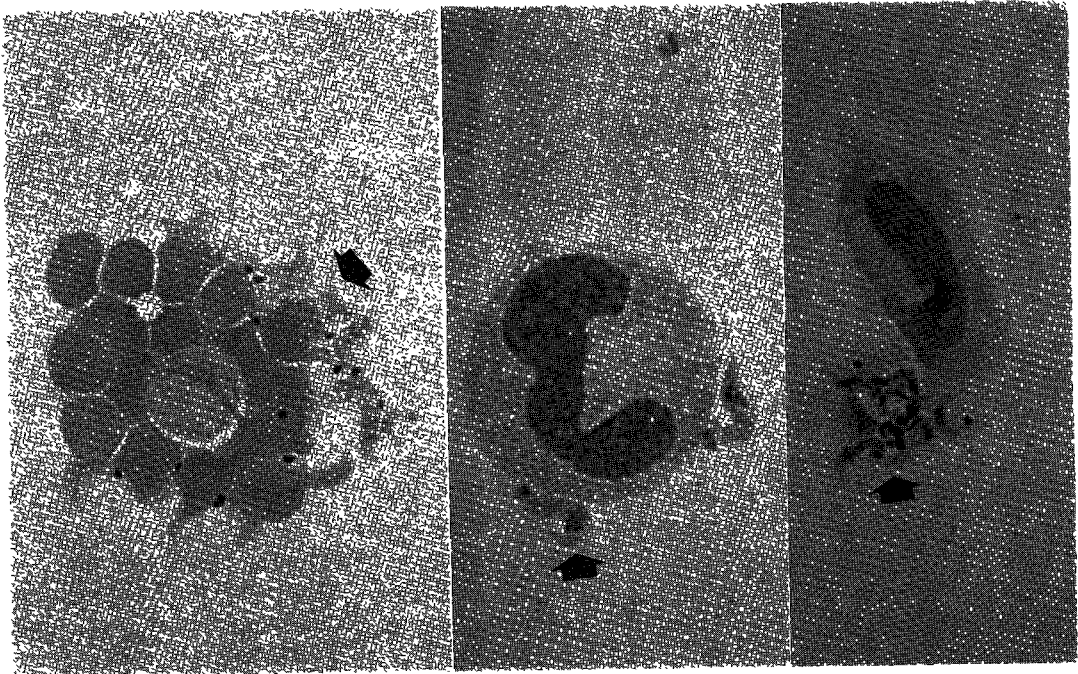


Figure 2. Examen direct du LCR : nombreuses formes trypomastigotes de *Trypanosoma cruzi* autour des lymphocytes et des globules rouges (←).

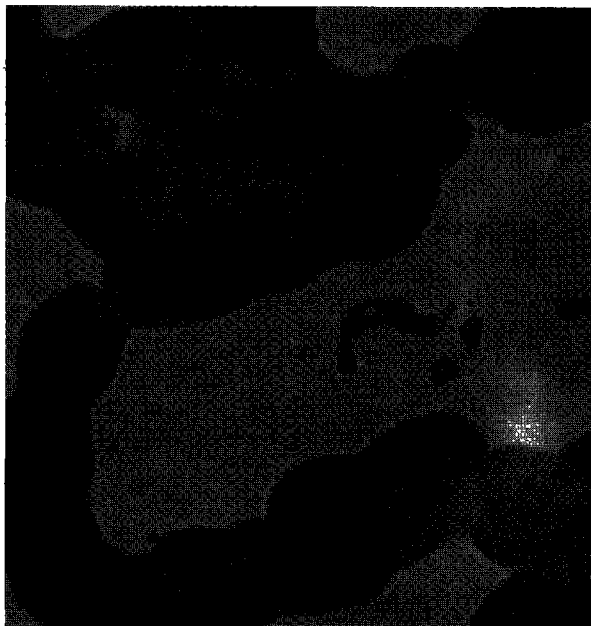


Figure 3. Sang, goutte épaisse : rares formes trypomastigotes de *Trypanosoma cruzi* (<—). (Agrandissement : 1600 fois).

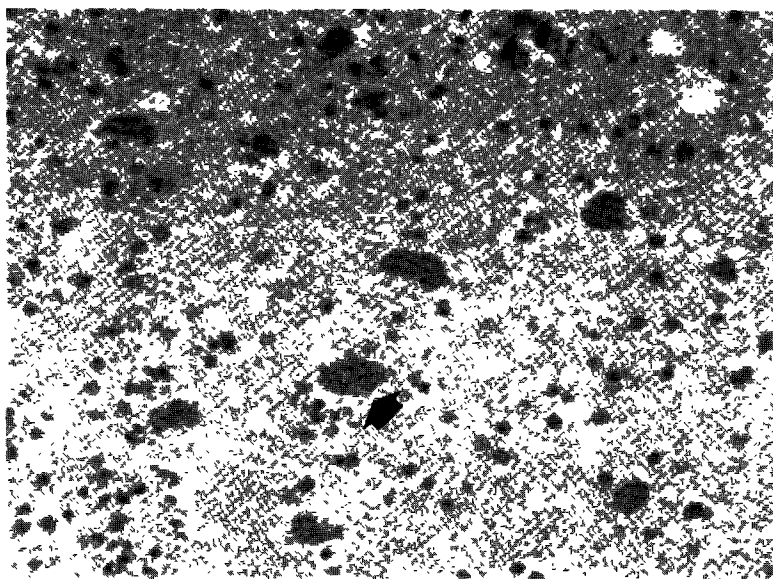


Figure 4. Parenchyme cérébral : examen anatomopathologique : nombreux pseudo-kystes de *Trypanosoma cruzi* (<—) (HEx 250)

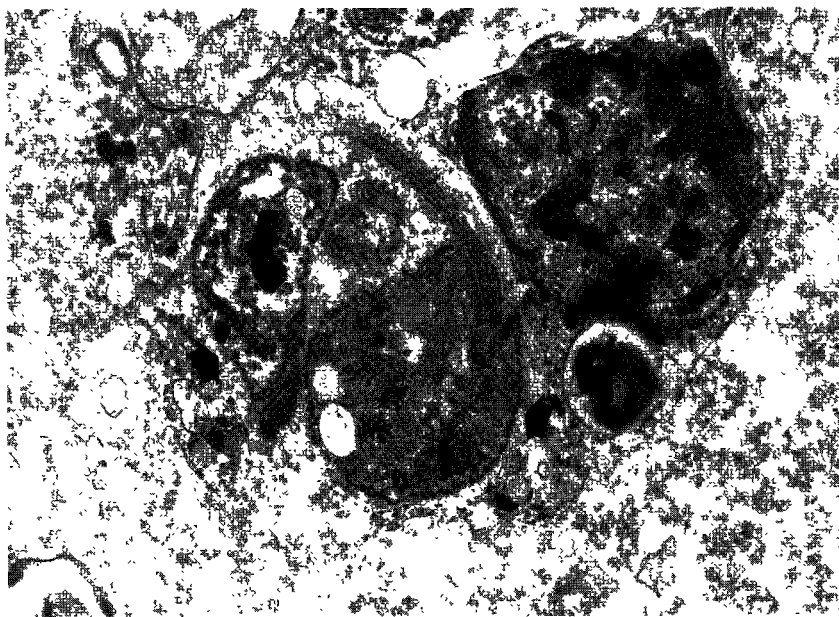


Figure 5. Microscopie électronique : macrophages avec trypomastigotes de *Trypanosoma cruzi* (<—) (Agrandissement 10 000 X)

dans les régions endémiques rurales et par des transfusions sanguines contaminées dans les régions urbaines, touche actuellement 6 à 8 millions de Brésiliens [2]. Cette parasitose peut provoquer des myocardites aiguës, des méningoencéphalites, des myocardiopathies chroniques avec dilatation cardiaque, mégacœsophages et mégacôlons. Les manifestations aiguës du système nerveux central (SNC) dans la maladie de Chagas [3-6] sont mieux connues grâce à la culture de *Trypanosoma cruzi* isolé du liquide céphalorachidien (LCR) de patients en phase aiguë [7].

Chez les malades immunodéprimés, le premier rapport de manifestations aiguës du SNC par la maladie de Chagas date de 1976 [8]. Depuis lors, dix nouveaux cas ont été décrits [8-14].

Chez les patients ayant un SIDA, les manifestations neurologiques de la maladie de Chagas ont été décrites pour la première fois en 1988 [15, 16]. Dans le premier cas [15], il s'agissait d'une forme pseudo-tumorale, prise pour un gliome cérébral, mais l'examen du prélèvement biopsique a mis en évidence des formes parasitaires qui prédominaient dans les régions péri-vasculaires frontales. Dans le deuxième cas [16], le diagnostic a été fait grâce à la détection des anticorps anti-*Trypanosoma cruzi* dans le LCR. Ultérieurement, quatre nouveaux cas ont été décrits [17, 18], soit un total de six cas jusqu'à ce jour.

Nous rapportons une nouvelle observation de méningoencéphalite aiguë par *Trypanosoma cruzi*, chez un malade atteint de SIDA, avec présence des formes parasitaires dans le LCR, dans les lésions parenchymateuses cérébrales, et en microscopie électronique.

Observation

Il s'agit d'une femme âgée de 48 ans, qui est née et a vécu jusqu'à l'âge de 20 ans dans une région endémique de maladie de Chagas. Depuis lors, elle habitait dans l'Etat de São Paulo, (Brésil), et n'a jamais présenté de symptômes cliniques, aigus ou chroniques de la maladie de Chagas.

Elle avait maigri de 30 kg au cours des trois mois précédant l'hospitalisation. Le 3 mars 1991, elle est hospitalisée en urgence pour une hypertension intra-crânienne, une hémiplégie droite et des signes d'atteinte du lobe frontal. A l'entrée, l'examen clinique décèle une malade amaigrie, un ganglion cervical droit et une plaque blanchâtre sur l'hémi-langue droite. Le scanner X crânien montre des hypodensités frontales, droite et gauche. Celles de gauche s'étendent jusqu'au lobe pariétal (Figure 1). L'injection de produit de contraste veineux provoque une prise de contraste arrondie localisée aux lobes frontaux (Figure 1). La recherche dans le sérum des anticorps anti-HIV (ELISA et *Western blot*) est positive à plusieurs reprises. L'examen du LCR, après ponction lombaire, montre une légère pléiocytose à prédominance lymphocytaire, une protéinorachie à 133 mg/dl et de très nombreuses formes trypomastigotes de *Trypanosoma cruzi* ($6,4 \times 10^5/\text{ml}$) (Figure 2). L'immunofluorescence indirecte (IFT) était négative pour le *T. cruzi* dans le LCR. L'immunodiffusion radiale simple du LCR montrait des valeurs normales pour l'albumine et une augmentation des IgG (35 mg/dl), IgM (2,4 mg/dl) et IgA (6,3 mg/dl).

Dans le sang il y avait de rares formes de trypomastigotes de *T. cruzi*. (Figure 3). Les anticorps spécifiques de *T. cruzi* obtenus par la technique IFT ne montraient qu'une augmentation de l'IgG (1/80) ; l'IgM n'était pas détectable. L'immunodiffusion radiale simple du sang était normale pour l'albumine. Les taux de l'IgG (3400 mg/dl), IgM (360 mg/dl) et l'IgA (580 mg/dl) étaient augmentés. La TGO est de 42 (N : jusqu'à 22 U/l) et la LDH est de 263 (N : 80-240 U/l). La TGP et la CPK étaient normales.

L'ECG et l'échocardiogramme trans-thoracique étaient normaux.

A l'entrée la malade a été traitée par des anti-tuberculeux et des corticoïdes, ensuite par l'association sulfadiazine et pyrimétamine et finalement par du nifurtimox.

Après un coma dépassé, la malade est décédée le 18ème jour de l'hospitalisation. L'examen anatomopathologique a montré une nette prédominance des lésions dans le SNC. Les images d'hypodensités au scanner X correspondaient à des foyers de ramollissements hémorragiques au niveau desquels l'examen histologique a décelé des lésions nécrotiques avec macrophages et pseudo-kystes groupés (7-9 niches/champ) (Figure 4). L'examen en microscopie électronique a mis en évidence des parasites (formes trypomastigotes) à l'intérieur des macrophages (Figure 5).

Il n'a pas été décelé de foyers de pseudo-kystes dans d'autres organes. Il existait en revanche des foyers de myocardite focale chronique active avec myocytolyse, épocardite focale et ganglioneurite propre à la myocardite de la maladie de Chagas. Il y avait de discrets signes d'insuffisance cardiaque. Une ganglioneurite discrète a été trouvée au niveau des plexus intramuraux de l'œsophage et du gros intestin, sans dilatation laminaire.

Dans les muscles on a constaté une atrophie généralisée des fibres, de rares infiltrations interstitielles de cellules arrondies et de la fibrose. Il y avait aussi des infiltrations à cytomégalovirus dans les surrénales, une bronchopneumonie et un adénome atypique de la thyroïde.

Discussion et conclusions

Les complications aiguës du SNC par la maladie de Chagas sont rares chez les malades immunodéprimés et au cours du SIDA [8, 10, 12-18], mais ce type de complication doit être évoqué dans les pays ou les régions où sévissent ces maladies.

Dans notre observation, l'image au scanner X suggérait une infection à *Toxoplasma gondii* bien que la tuberculose cérébrale puisse donner aussi des images semblables. C'est la raison pour laquelle le traitement, au début, a été anti-tuberculeux. L'examen du LCR, après le scanner X, a été essentiel pour la mise en évidence de formes trypomastigotes de *Trypanosoma cruzi* ; elles y étaient très nombreuses. L'absence de symptôme clinique de la maladie de Chagas chez la malade, le tableau immunologique avec augmentation de l'IgG dans le sang, la rareté des formes trypomastigotes de *T. cruzi* dans le sang, en comparaison avec le nombre élevé dans le LCR, la richesse des parasites dans les structures cérébrales et au contraire son absence dans d'autres organes, plaident en faveur de l'hypothèse d'une réactivation de la maladie par le SIDA.

Références

1. AIDS. (1990). Boletim epidemiológico. Ministério da Saúde. Divisão de Doenças Sexualmente transmissíveis/AIDS ; ano III, n° 11 : 1-8.
2. Rassi A., Tranchesi J., Tranchesi B. Doença de Chagas. (1982). In : Veronesi R., ed. *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 70. Edição. Ed. Guanabara Koogan Sa, Rio de Janeiro, RJ, pp. 674-712.
3. Gaspar V. (1911). Contribuição para o estudo da anatomia patológica da moléstia de Carlos Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* ; 3 : 276-293.
4. Torres M., Villaza J. (1919). Encéphalite et myélite causées par un trypanosome. *Mem Inst Oswaldo Cruz* ; XI (1) : 72-79.
5. Villela E., Torres M. (1926). Estudo histopatológico do sistema nervoso central em. paralisia experimental pelo Schitrypanum Cruzi. *Mem Inst Oswaldo Cruz* ; XIX, fasc. II.
6. Villela E. (1932). Elementos do sistema nervoso central parasitados pelo *Trypanosoma Cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* ; 26 : 77-79.
7. Hoff R., Teixeira R.S., Carvalho J.S., Mott K.E. (1978). *Trypanosoma cruzi* in the cerebro-spinal fluid during the acute stage of Chagas' disease. *N Engl J Med* ; 298 : 604-606.
8. Da Monte Verde, Al Taratato, Lucatelli N. (1976). Meningoencephalitis chagastica aguda en pacientes inmunodeprimidos. *Rev Neurol Arg* ; 2 : 260-266.
9. Spina-França A., Mattosinho-França L.C. (1978). American trypanosomiasis (Chagas' disease). In : Vinken P.J., Bruyn G.W., eds. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 35. Infections of the nervous system. Part III. North Holland, pp. 85-114.
10. Jost L., Turin M., Atchegoyen F., Leiguarda R., Al Taratuto, Iotti R. (1977). Meningo-encephalitis chagastica en paciente con tratamiento imonosupresor por transplante renal. *Rev Neurol Arg* ; 3 : 425-428.
11. Sevillever G., Al Taratuto, de Las Carreras C., Leiguarda R., Nogues M. (1987). Catatonia secondary to acute Chagas' encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 50 : 1244.
12. Gluckstein D., Ruskin J., Ciferri F., Welch W.D., Grogli M. (1988). Chagas' disease : a new cause of cerebral mass in AIDS. Twenty-eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington : 329.
13. Kohl S., Pickering L.K., Frankel L.S., Yaeger R.G. (1982). Reactivation of Chagas' disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* ; 50 : 827-828.

14. Laiguarda R., Roncoroni R., Al Taratuto, Jost L., Berthier M., Nogues M., Freilij H. (1990). Acute CNS infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease) in immunodepressed patients. *Neurology* ; 40 : 850-851.
15. Del Castilho M., Mandoza G., Oviedo J., Bianco R.P.P., Anslmo A.E., Silva M. (1990). AIDS and Chagas' disease with central nervous system tumor-like lesion. *Am J Med* ; 88 : 693-694.
16. Spina-França A., Livramento J.A., Machado L.R., Yasuda N. (1988). Anticorpos a trypanosoma cruzi no liquido cefalorraqueano. Pesquisa pelas reações de fixação do complemento e de imunofluorescência. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) ; 46 : 374-378.
17. Ferreira M.S., Ferreira R.G., Oliver W., Rocha A., Silva A.M. (1989). Meningoencefalite aguda causada pelo trypanosoma cruzi em paciente portador da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). *Rev Socied Bras Med Trop*, 22 Suppl II. (VI Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas) (Abstract).
18. Neto A.N., Medeiros E.A., Neto M.C., Stavale J.N., Junior G.T., Cap Pereira (1991). Meningoencefalite chagásica em AIDS-relato de três casos. *Rev Socied Med Trop* ; 24, Suppl 1 : 23 (VII Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas) (Abstract).

34

Cryptococcoses associées au SIDA en Afrique

R. LAROCHE, J.E. TOUZE

HIA, Laveran, Marseille, France.

Une étude multicentrique portant sur 189 patients originaires d'Afrique Centrale a comparé un protocole associant amphotéricine B (AMB) (1 mg/Kg IV/1j/2) et 5-fluocytosine (5FC) (150 mg/Kg/j. per os) au fluconazole (FCA) (400 mg/jIV ou per os). Le diagnostic et la réponse au traitement ont reposé sur les signes cliniques, les caractéristiques du LCR, l'examen mycologique (examen direct à l'encre de Chine et cultures sur Sabouraud-recherche des antigènes). La réponse clinique est similaire dans les deux groupes ainsi que la réponse mycologique bien que l'association AMB-5FC entraîne une guérison mycologique plus rapide. La tolérance à cette association AMB-5FC est mauvaise tant sur le plan clinique que biologique avec fréquentes anomalies des fonctions hépatiques et toxicité médullaire.

Le fluconazole est bien toléré en dehors d'une élévation modérée et transitoire des transaminases. Cette bonne tolérance et la facilité de son administration en font un produit particulièrement bien adapté aux hôpitaux africains.

La deuxième étude sur 64 patients (Burundi, Côte-d'Ivoire, Rwanda, Zimbabwe) est une étude non comparative par fluconazole : 400 mg/j. Elle confirme l'efficacité clinique du produit et la guérison mycologique entre J60 et J90. Le dosage des antigènes cryptococciques dans le sang et le LCR montre une baisse régulière de leur taux sous traitement. La concentration sérique du produit dans le sang est plus basse que celle attendue mais sa concentration dans le LCR est comparable à celle retrouvée par d'autres auteurs. Le ratio, concentration du FCA dans le sang et le LCR, illustre la bonne distribution de la drogue.

Ces deux études confirment la fréquence en Afrique de *Cryptococcus neoformans* var-*neoformans* associé au SIDA et la présence de la levure dans l'environnement domestique et péri-domestique des patients. Cela soulève la question du dépistage de la cryptococcose chez les immunodéprimés par le dosage des antigènes chez des patients pauci ou asymptomatiques et la mise en place d'une chimioprophylaxie primaire.

Le fluconazole apparaît comme le traitement de choix des cryptococcoses associées au SIDA en Afrique du fait de son efficacité, de sa tolérance et de sa confiance.

PARTIE III

Manifestations neurologiques associées à HTLV en zone tropicale

35

Virus HTLV-1 et myélopathie chronique : épidémiologie moléculaire et étude des transcripts viraux *in vivo*

A. GESSAIN, I. KORALNIK, R.C. GALLO, G. FRANCHINI

Institut Pasteur, Paris, France.

L'HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus type 1), agent étiologique des leucémies T de l'adulte (ATL) est aussi fréquemment associé, dans les zones tropicales et au Japon, à une myélopathie chronique dénommée "paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1(PST/HAM)". Pour mieux comprendre la pathogénie de cette affection, nous avons d'une part comparé les séquences HTLV-1 présentes chez des PST/HAM, des ATL et des porteurs sains, d'autre part recherché la présence *in vivo* de transcripts viraux HTLV-1 dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP) de PST/HAM.

L'étude épidémiologie moléculaire a été réalisée chez 15 PST/HAM, 10 ATL, et 10 séropositifs d'origine géographique variée (Antilles, Amérique du Sud, Afrique de l'Ouest et Centrale et Mélanésie). 522 bases de la région *env* du virus codant pour la gp21 ont été amplifiées par PCR, à partir de l'ADN génomique des LSP de ces sujets. Les produits de PCR ont été clonés et séquencés. La détection des transcripts viraux a été effectuée d'une part par une technique d'hybridation *in situ*, d'autre part par PCR sur l'ADN complémentaire (RT-PCR) obtenu à partir de l'ARN total des LSP de 8 PST/HAM.

L'analyse de 140 clones a permis :

- de découvrir l'existence de variants moléculaires de l'HTLV-1 au Zaïre et en Mélanésie ;

- de prouver que ces variants pouvaient être présents chez des patients ayant une PST/HAM ;
- de démontrer que la variabilité génomique du virus est plus liée à l'origine géographique du patient qu'à sa pathologie, cela au moins pour la gp21 ;
- enfin, l'analyse de cette région génomique n'a pas permis de détecter une séquence spécifique des PST/HAM par rapport aux ATL et aux séropositifs.

Une expression virale HTLV-1 a été détectée *in vivo* dans le cas de PST/HAM par RT-PCR quel que soit le stade évolutif de la maladie. Par ailleurs, le clonage moléculaire de ces produits d'amplification a permis de découvrir l'existence de nouveaux sites d'épissage, dans le génome HTLV-1. Enfin, par hybridation *in situ*, une expression virale a été détectée à un niveau élevé dans environ 1 cellule sur 5 000.

La comparaison sur le plan qualitatif et quantitatif des différents transcripts viraux présents dans les PST/HAM avec ceux des ATL et des séropositifs devrait permettre de mieux comprendre les événements moléculaires qui entraînent l'apparition de telle ou telle maladie chez un sujet infecté. Par ailleurs, l'obtention de modèles animaux et de clones moléculaires infectieux HTLV-1 est une priorité pour tester la signification biologique des différences observées au niveau des séquences virales provenant de PST/HAM et d'ATL.

36

Valeur effective de la sérologie et de la PCR pour la détection d'HTLV-1 et 2 au Gabon

E. DELAPORTE*, N. MONPLAISIR**, J. LOUWAGIE*, M. PEETERS*,
B. LAROUZE***, L. D'AURIOL**, J.P. LOUIS****, A. TREBUCQ****,
Y. MARTIN-PREVEL*****, H. VAN HEUVERSWYN*, P. PIOT*

* *Institute of Tropical Medicine or Innogenetics, Antwerp, Belgium.*

** *Genset, Paris, France.*

*** *Hôpital Claude Bernard, Paris, France.*

**** *OCEAC, Yaoundé, Cameroun.*

***** *CIRM, Franceville, Gabon.*

Le diagnostic sérologique de l'infection à HTLV-1 est basé le plus souvent sur le dépistage par un test ELISA suivi d'une confirmation par *Western blot*. Mais cette stratégie n'est pas sans problème. En effet le *Western blot* manque de sensibilité pour diagnostiquer les anticorps dirigés contre l'enveloppe du HTLV alors que leur présence fait partie de critères de positivité proposés par l'OMS. Ce manque de sensibilité a pour résultat de générer un nombre relativement important de résultats indéterminés.

Un deuxième problème lié à cette stratégie diagnostique est que l'on ne peut différencier infection à HTLV-1 et à HTLV-2. A la différence de HTLV-1 aucune pathologie n'a été clairement rapportée à HTLV-2 ; de plus l'épidémiologie de ce virus n'est encore que partiellement connue, particulièrement en Afrique. Récemment des tests sérologiques utilisant des peptides synthétiques et des protéines recombinantes ont été proposés pour confirmer et différencier infection à HTLV-1 et à HTLV-2 avec, semble-t-il, d'excellents résultats mais ces tests ne sont pas encore largement disponibles.

La PCR permet quant à elle le diagnostic direct d'infection à HTLV ainsi que son type 1 ou 2. Elle permet aussi le diagnostic d'éventuelle infection séronégative. Or,

pour expliquer la courbe de séroprévalence HTLV qui augmente avec l'âge, il a été proposé comme explication que cela pouvait être le résultat d'une contamination en bas âge suivie d'une séroconversion tardive. Si cette hypothèse se confirme, la PCR pourrait diagnostiquer de telles infections avant la séroconversion.

En 1988, nous avons mené une douzaine d'enquêtes de séroprévalence HTLV-1 dans la population générale de 5 pays d'Afrique Centrale. Pour toutes ces enquêtes les populations étaient sélectionnées par sondage en grappe. Cette étude a montré l'existence d'un gradient croissant Nord/Sud de séropositivité atteignant près de 10 % dans les populations de la forêt équatoriale du Sud Cameroun, de Guinée Equatoriale et du Gabon. A Libreville, la capitale, la séroprévalence était d'environ 5 %. La méthode sérologique utilisée était l'ELISA avec confirmation par *Western blot*. Compte tenu des problèmes liés à la sérologie, nous avons entrepris une nouvelle enquête par sondage en grappe à Libreville en utilisant cette fois la PCR comme moyen diagnostic.

Les objectifs spécifiques de cette étude étaient de déterminer la prévalence des virus HTLV-1 et HTLV-2 par PCR, de comparer les résultats obtenus par PCR à ceux de la sérologie, de préciser la signification des sérologies dites indéterminées par *Western blot* d'évaluer si dans la population générale la notion d'infection à HTLV séronégative est une réalité épidémiologique et d'évaluer la faisabilité et l'utilité d'enquêtes épidémiologiques utilisant la PCR comme moyen diagnostic.

Méthodes

Cette enquête a eu lieu en février 1989 et porté sur 322 adultes asymptomatiques sélectionnés par sondage en grappe. Après l'interrogatoire et le consentement de chaque personne, du sang était prélevé sur tubes héparinés de 10 cc. Pour chaque prélèvement, l'isolement de lymphocytes a été effectué au centre INT de Franceville. Le diagnostic sérologique reposait comme pour nos enquêtes précédentes sur l'ELISA et le *Western blot*. Les *Western blots* ont été interprétés selon les critères proposés par le fabricant pour lesquels la présence d'anticorps anti-P19 et P24 dirigés contre le core viral suffit et selon les critères proposés par l'OMS pour lesquels la présence d'anticorps anti-enveloppe est indispensable. En leur absence et en présence d'anticorps dirigés seulement contre ce core viral, le sérum est dit indéterminé.

Compte tenu des problèmes de contamination possible par le PCR, les échantillons ont été analysés à Paris, à Gersey et à Anvers. A Paris, la totalité des échantillons, soit 322, ont été testés avec deux différents couples de "primer" pour la région gag et pol. Le typage était basé sur l'utilisation d'une souche spécifique pol. A Anvers, 134 échantillons sélectionnés au hasard ont été testés pour la région Tax avec souche spécifique HTLV-1 et HTLV-2.

Résultats

Par ELISA, 35 sérums sur 322 testés ont été trouvés positifs. Les 35 sérums ont été testés par *Western blot*. Selon les critères de positivité utilisés les résultats étaient bien différents. Avec les stricts critères de l'OMS, 8 sérums étaient positifs, soit 2,5 %, et 25

étaient indéterminés. Avec les critères du fabricant, c'est-à-dire la présence d'au moins la P19 et la P24, les résultats étaient bien différents, puisque 26, soit 8,1 %, étaient considérés comme positifs et 7 comme indéterminés.

Par PCR, 13 échantillons, soit 4 %, ont été trouvés positifs de façon répétitive, il s'agissait de 12 HTLV-1 et de 1 HTLV-2.

Discussion

Si l'on compare les résultats obtenus par la PCR à ceux de la sérologie utilisant les critères OMS, on s'aperçoit que les 8 sérums positifs par *Western blot* ont été retrouvés positifs par PCR, mais que 4 sur 25 sérums indéterminés étaient également positifs. Enfin, un seul échantillon sur 289 négatifs en sérologie s'est avéré positif par PCR.

Parmi les 25 sérums indéterminés, 3 ont été diagnostiqués HTLV-1 et 1 était HTLV-2.

Lorsqu'on compare les résultats PCR à la sérologie utilisant les critères de fabricant, moins de la moitié des sérums considérés comme positifs par sérologie sont confirmés par PCR ; ainsi, si l'on prend la PCR comme méthode de référence, la sérologie avec les critères OMS a une spécificité de 100 % mais une sensibilité de 72,2 % tandis qu'avec les critères du fabricant la spécificité n'est plus que de 95 % et la sensibilité de 92,8 % .

Ainsi, en utilisant la PCR, nous avons observé une prévalence HTLV de 4 % à Libreville, ce qui n'est pas significativement différent des 5 % précédemment rapportés et ce qui confirme donc nos résultats antérieurs. Les critères OMS pour l'interprétation des *Western blot* ont, dans notre expérience, une excellente spécificité mais 4 sérums sur 25 indéterminés étaient positifs par PCR.

L'infection par HTLV-1 semble prépondérante à Libreville mais le virus HTLV-2 était jusqu'alors considéré comme exclusivement un virus du Nouveau Monde. A ce jour, nous avons diagnostiqué par PCR 3 cas d'infection à HTLV-2 au Gabon. Les 2 autres personnes vivaient en zone rurale et ne présentaient aucun facteur de risque particulier. Cela montre que HTLV-2 est également présent en Afrique et son importance relative reste à étudier. Cette étude montre également que, dans le cadre d'enquêtes dans la population générale compte tenu du caractère rare des infections séronégatives, la PCR est indiquée pour confirmation et typage des échantillons trouvés positifs ou indéterminés par sérologie.

Cette étude a été réalisée avec la collaboration du Centre de Recherches de Franceville au Gabon, de l'OCEAC à Yaoundé, de Genset à Paris, des Instituts de Médecine Tropicale d'Anvers et de l'Hôpital Claude Bernard à Paris.

37

Paraplégies tropicales spastiques martiniquaises séronégatives pour l'HTLV-1

C. DESGRANGES*, M. D'INCAN, S. SOUCHE*, L. GROLIER**, D. SMADJA**, J.C. VERNANT**

*U 271 INSERM, Lyon, France.

** Hôpital La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

L'HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus type 1) fut le premier rétrovirus humain décrit par l'équipe de R. Gallo en 1981 [16].

Ce virus est étroitement associé à une maladie hématologique : la leucémie T de l'adulte ou ATL [8] décrite depuis 1977 dans le sud du Japon [22]. En 1985, Gessain *et al.* [6] ont démontré la présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans environ 75 % des sérums de malades atteints de paraplégies hospitalisés dans le service de neurologie du Pr Vernant à Fort-de-France [25]. Cette maladie était localement connue sous le nom de "myélite martiniquaise", nommée par la suite "Tropical Spastic Paraparesis" ou TSP [24], puis "HTLV-1 associated myelopathy" ou HAM, lorsqu'elle fut identifiée au Japon, zone non tropicale [15]. Bien que le terme TSP/HAM ne soit pas entièrement satisfaisant, nous l'emploierons ici pour définir cette maladie. Dans les différentes zones du monde, cette maladie se présente avec les mêmes symptômes cliniques [19]. Le plus souvent, elle débute de manière insidieuse et son évolution est lente. Les symptômes initiaux peuvent conduire à des erreurs de diagnostic, car ils n'évoquent pas une neuropathie mais plus volontiers une maladie urinaire (dysurie, mictions impérieuses) ou rhumatologique (arthralgies, douleurs pseudoradiculaires). Mais, au cours du temps, la faiblesse et la spasticité des membres inférieurs apparaissent progressivement et évoluent vers la paraplégie spastique qui devient alors le signe clinique prédominant. La présence de hauts titres d'anticorps anti-HTLV-1 est devenue un marqueur biologique, relativement facile à uti-

liser pour identifier cette maladie au moment du diagnostic. Cependant, il faut noter que, dans les zones endémiques, certains malades présentent tous les signes cliniques de TSP/HAM mais ne possèdent pas d'anticorps anti-HTLV-1 détectables par les méthodes classiques de sérologie utilisées actuellement. Les pourcentages de malades séropositifs varient de 64 % à 90 % selon différentes études réalisées en Jamaïque, aux Seychelles, en Colombie et dans les îles françaises des Caraïbes [6, 18, 20, 25, 28]. La présence du génome HTLV a été décrite dans certains cas isolés de malades séronégatifs, avec des amorces ne permettant souvent pas de préciser s'il s'agissait de l'HTLV-1 ou 2 [1, 3, 7].

Environ 250 cas de TSP/HAM sont actuellement répertoriés en Martinique et nous avons étudié plus particulièrement 12 sujets ne possédant pas d'anticorps anti-HTLV-1, avec les tests ELISA conventionnels, mais présentant des symptômes identiques à ceux des malades TSP/HAM ayant une sérologie HTLV-1 positive.

Les critères de diagnostic adoptés correspondent à ceux établis en 1988 à Kagoshima par le groupe OMS de l'HTLV-1 et maladies associées [17].

Une étude des paramètres immunologiques et virologiques de ces 12 malades TSP/HAM ayant une sérologie HTLV-1 ELISA négative sera présentée comparativement à celle de 13 malades cliniquement identiques ayant une sérologie positive.

Etude sérologique des 2 groupes de malades

Les anticorps anti-HTLV-1 totaux ont été détectés par 3 méthodes différentes :

- un test ELISA commercial classique (EIA, Abbott Laboratories Chicago, IL, USA),
- un test d'immunofluorescence indirecte sur différentes lignées de cellules HTLV-1 positives (MT2, C91PL, HUT102),
- un test de *Western blot* (Cambridge Biotech Worcester, IL USA).

La présence des anticorps anti-tax a été mise en évidence à l'aide d'un *Western blot* préparé avec de la protéine tax exprimée dans des cellules Cos7 transfectées avec le vecteur d'expression pSG5 contenant la séquence codante du gène *tax* (pSGtax, cette construction nous a été aimablement fournie par P. Jalinot de l'ENS de Lyon). L'extrait nucléaire de ces cellules Cos7 transfectées, contenant la protéine tax, après migration par électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 10 %, a été transféré sur nitrocellulose et les sérums des malades analysés à une dilution au 1/100ème en *Western blot*.

Le Tableau I montre que les 12 sérums séronégatifs en ELISA pour une dilution au 1/40 ne dépassent jamais une valeur de 0,2 en densité optique, la valeur seuil du sérum HTLV-1 positif étant de 0,5. Ces sérums sont négatifs en anti-HTLV-1 aussi bien pour les Igs totales que pour les IgMs, la révélation du test ELISA ayant été faite avec un conjugué anti-immunoglobulines totales ou simplement anti-IgMs. Pour les 13 sérums de malades séropositifs, en revanche, les valeurs en anti-Ig totales spécifiques varient pour une dilution au 1/40 de 1,113 à 1,771 pour 3 sérums et dépassent une valeur de 2 pour les 10 autres sérums. Tous ont des IgGs anti-HTLV-1 à des taux relativement élevés, 5 de ces sérums contiennent des IgMs spécifiques de l'HTLV-1 et 8 des IgA à des taux non négligeables (Tableau II).

Les titres en immunofluorescence sont relativement parallèles aux valeurs en ELISA et varient de 1/160 à 1/20480 pour les sérums des malades séropositifs et sont tous inférieurs à 1/20 pour les séronégatifs (Tableau I). Ces titres sont identiques sur les différentes lignées utilisées.

Tableau I. Anticorps anti-HTLV-1 des sérums de malades TSP/HAM.

Patient N°	Elisa OD	IF titer	Anti-tax atb	Neutralisation
n° 1 F/54	> 2	5120	++	320
n° 4 F/67	1,719	320	+	< 20
n° 6 F/41	> 2	2560	+	80
n° 10 M/22	> 2	10240	++	5120
n° 14 F/74	> 2	640	-	160
n° 17 F/49	> 2	20480	+++	10240
n° 22 F/52	> 2	2560	-	320
n° 30 F/65	> 2	1280	+	320
n° 34 F/47	1,113	320	+	160
n° 41 M/45	1,771	160	-	160
n° 44 F/43	> 2	1280	++++	1280
n° 48 M/52	> 2	2560	+++	5120
n° 50 M/68	> 2	320	++	160
n° 3 F/21	0,083	< 20	-	< 20
n° 5 M/67	0,069	< 20	-	< 20
n° 15 F/54	0,164	< 20	-	< 20
n° 18 M/58	0,112	< 20	-	< 20
n° 19 F/49	0,103	< 20	-	< 20
n° 20 F/41	0,094	< 20	-	< 20
n° 23 F/57	0,192	< 20	-	< 20
n° 24 F/54	0,166	< 20	-	< 20
n° 36 F/28	0,108	< 20	-	< 20
n° 45 M/36	0,068	< 20	-	< 20
n° 46 M/76	0,167	< 20	-	< 20
n° 51 F/43	0,076	< 20	-	< 20
controls	0,102	< 20	-	< 20

Tableau II. Différentes classes d'Igs anti-HTLV-1 des sérums de malades TSP/HAM séropositifs.

TSP HTLV-1 (+)	Elisa Anti-HTLV-1			
	Ig totales	IgM	IgA	IgG
n° 1	> 2	1,688	> 2	> 2
n° 4	1,719	0,233	0,208	1,367
n° 6	> 2	0,259	0,244	> 2
n° 10	> 2	0,3	0,344	> 2
n° 14	> 2	0,155	0,548	> 2
n° 17	> 2	0,787	> 2	> 2
n° 22	> 2	0,151	0,298	> 2
n° 30	> 2	0,216	0,628	> 2
n° 34	1,113	0,215	0,182	0,841
n° 41	1,771	0,576	0,199	1,219
n° 44	> 2	0,355	> 2	> 2
n° 48	> 2	0,296	0,916	> 2
n° 50	> 2	0,194	0,443	> 2

Les titres en immunofluorescence sont relativement parallèles aux valeurs en ELISA et varient de 1/160 à 1/20480 pour les sérums des malades séropositifs et sont tous inférieurs à 1/20 pour les séronégatifs (Tableau I). Ces titres sont identiques sur les différentes lignées utilisées.

Les taux d'Igs non spécifiques sont relativement homogènes entre les 2 groupes. Les taux d'IgGs et d'IgMs étant légèrement supérieurs aux valeurs témoins pour les sérums des malades séronégatifs, tandis que les IgAs sont plus élevés chez les sujets séropositifs. Le faible nombre de cas étudiés ne nous permet pas cependant de définir si ces valeurs sont significatives (Tableau III).

Tableau III. Taux d'Igs non spécifiques des différents groupes.

Igs : mg/ml	TSP/HAM +	TSP/HAM —	Témoins
IgG	11.54	15.66	13,71
IgM	1,93	2.71	2,48
IgA	4.62	3,45	3.44

Les *Western blots* Cambridge Biotech utilisés révèlent avec des profils particuliers les anticorps anti-HTLV-1 et 2. Les sérums des malades séropositifs possèdent toutes les bandes caractéristiques des différentes protéines de l'HTLV-1 tandis que, pour les sérums des malades séronégatifs, seules les bandes correspondant au profil spécifique du sérum HTLV-2 positif (gp21 et p24) sont présentes dans 8 sérums sur 12 (Tableau IV).

Tableau IV. Présence des bandes spécifiques de l'HTLV-1 et 2 en *Western blots* Cambridge Biotech.

N° malades	3	5	15	18	19	20	23	24	36	45	46	51	T II
p 24	+	-	-	+	+	+	+	+	?	+	-	+	+
gp 21 env	+	-	-	+	+	+	+	+	?	+	-	+	+

Les *Western blots* mis au point au laboratoire pour détecter la présence d'anticorps anti-tax de l'HTLV-1 nous ont permis de détecter ces anticorps anti-tax jusqu'à la dilution du 1/2500 pour un sérum qui avait un titre en immunofluorescence de 1/1280 pour les anticorps anti-HTLV-1 totaux. Cette protéine régulatrice n'est pas visible sur les WB commerciaux ni en ELISA, car elle est présente en trop faible quantité dans les extraits cellulaires des cellules infectées *in vitro* par l'HTLV-1 et absente des préparations virales.

Parmi les sérums positifs pour l'HTLV-1, 10/13 possèdent des anticorps dirigés contre la protéine tax et présentent une bande visible sur le blot avec une plus ou moins grande réactivité ; les 3 sérums négatifs ne sont pas ceux qui ont les titres en anticorps anti-HTLV-1 les plus faibles. En revanche, aucun des sérums anti-HTLV-1 négatifs ne réagit sur les blots avec la protéine tax (Tableau I).

Une activité biologique neutralisante vis-à-vis de l'HTLV-1, qui est la capacité à inhiber la formation de syncytia entre les cellules productrices de virus (C91PL) et des cellules ayant la propriété de fixer ce virus sur leur membrane (cellules 81-66/45), a été recherchée dans tous ces sérums [14]. Aucun des sérums négatifs en ELISA n'a montré une capacité à inhiber la formation de syncytia, tandis que 12/13 sérums positifs ont

montré une activité inhibitrice à des titres variant de 1/80 à 1/10240 selon les sérums (Tableau I). Ce test met surtout en évidence la présence d'anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe de l'HTLV-1 qui souvent sont représentées en faible quantité sur les blots ou en ELISA.

En conclusion, aucun anticorps anti-HTLV-1 n'a pu être détecté, avec différentes techniques, dans les sérums de 12 malades présentant les mêmes signes cliniques que 13 autres ayant une TSP/HAM et possédant des anticorps anti-HTLV-1 à des titres relativement élevés. En revanche, des profils identiques à ceux des sérums positifs en HTLV-2 ont pu être identifiés sur des *Western blots* contenant de la protéine recombinante rgp21e par les sérums séronégatifs en ELISA.

Recherche de la présence du génome HTLV-1 et 2 dans les lymphocytes des 12 malades HTLV-1 séronégatifs

L'ADN génomique a été extrait à partir des lymphocytes périphériques purifiés à partir de 20 ml de sang de chacun des 12 malades TSP/HAM HTLV-1 séronégatifs et de 10 sujets sains martiniquais adultes HTLV-1 séronégatifs.

- L'ADN a été extrait après traitement au SDS, à la protéinase K et au phénol/chloroforme. Cette extraction a été réalisée directement à l'Hôpital de la Meynard en Martinique dans un laboratoire ne travaillant pas sur l'HTLV-1, pour éviter tous risques de contamination.

- Le génome HTLV-1 a été recherché dans ces ADNs par la technique d'amplification génique ou *polymerase chain reaction* (PCR) [21] avec les amorces précédemment décrites [2, 4, 13]. Au cours d'une 1ère étape, 1µg d'ADN est dénaturé à 94 °C pendant 10 minutes dans 50 µl d'une solution contenant 50 pmol des différentes amorces spécifiques de l'HTLV-1 et du gène *HLA* [9], 200 µmol/l de chaque dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP), 50 mmol/l de KCL, 10 mmol/l de Tris (pH 8,3), 10 mmol/l de MgCl₂ et 1,5 unités de taq-polymérase. Dans un 2ème temps, les amorces et l'ADN précédemment dénaturé sont mis dans des conditions d'hybridation par diminution de la température à 52 °C 1 minute, puis la réaction d'élongation se fait à 72 °C 1 minute, suivie à nouveau par une nouvelle dénaturation de 1 minute à 94 °C et cela pendant 35 cycles qui se terminent par une phase d'élongation de 10 minutes à 72 °C. L'appareil utilisé est l'automate pour PCR de Perkin-Elmer Cetus. Les produits d'amplification sont analysés après électrophorèse sur gel d'agarose à 2 %, visualisés sous les ultraviolets après coloration au bromure d'éthidium ou par autoradiographie après transfert sur filtre de nylon et hybridation avec une sonde marquée au P32.

Tous les ADNs ont été amplifiés avec des amorces du gène *HLA-DQ* pour montrer la présence d'ADNs amplifiables ainsi que l'absence d'inhibiteurs de la réaction.

- Après 35 cycles d'amplification, en détection à l'aide du bromure d'éthidium, 2 prélèvements se sont révélés clairement positifs de façon répétitive et un plus légèrement, avec les amorces situées dans la région tax de l'HTLV-1 et 2, 3 faiblement avec les amorces situées dans la région pol 1 et 2 ; En revanche, aucune bande spécifique visible n'a été identifiée avec les amorces des régions pol de l'HTLV-1 ou de l'HTLV-2.

En autoradiographie, nous n'avons obtenu des résultats interprétables que pour deux sondes, qui confirment les observations précédentes ; 5 prélèvements sont positifs pour le gène *tax 1* et 2, tandis que tous sont négatifs pour le gène *pol 1*.

La pathogénèse des TSP/HAM n'est pas encore clairement connue, l'HTLV-1 a certainement un rôle important dans l'établissement aussi bien que dans l'évolution de cette maladie, mais les cas ne possédant pas d'anticorps anti-HTLV-1 posent un problème.

Il est possible que les tests utilisés, tels que l'ELISA, ne soient pas assez sensibles pour la détection de ces anticorps présents seulement l'état de trace. Par ailleurs, seuls des anticorps dirigés contre des protéines particulières, tax ou env, et contenues en faible quantité dans les tests actuellement utilisés pouvaient être présents chez ces malades. C'est pour cela que nous avons recherché ces anticorps avec des tests riches en protéine tax, pour les anti-tax [5] et sensibles et spécifiques pour les anti-env (test d'inhibition de formation de syncytia). Aucun des sérums négatifs ne s'est révélé être positif dans ces tests, contrairement aux sérums positifs. L'évaluation de nombreux tests de dépistage de routine de l'HTLV-1 et 2 a montré qu'il était encore à l'heure actuelle difficile de se prononcer en faveur d'un test particulier [12] ; en revanche le WB de Cambridge Biotech semble détecter avec la même sensibilité les réactivités HTLV-1 et 2 [26]. Il est possible que de faibles taux d'anticorps anti-HTLV-2 n'aient pu être détectés avec le test ELISA Abbot tandis que le WB contenant de la gp21 recombinante les aient mis en évidence. De nouveaux tests mis récemment sur le marché et utilisant des peptides recombinants qui permettent de différencier le type 1 du 2 vont être utilisés, ainsi que des tests biologiques avec des cellules HTLV-2 positives.

La détection de séquences virales spécifiques de l'HTLV-1 ou 2 par PCR simple a été possible chez 4 ou 5 de ces patients séronégatifs. Ces techniques sont capables de mettre en évidence des quantités d'ADN de l'ordre de 10-4µg pour les amorces des régions pol et de 10-6µg pour les régions tax dans nos conditions expérimentales, ce qui correspond à 30 et 0,3 copies de génome HTLV-1 respectivement par µg d'ADN amplifié.

Dans tous les cas, ces patients contenaient moins de copies d'ADN spécifiques de l'HTLV que les malades séropositifs [2, 4, 13] où, après 30 cycles d'amplification, les bandes spécifiques sont toujours visibles sur gel d'agarose.

Avec si peu de génome présent, la réplication virale est certainement limitée et insuffisante pour permettre une réponse immune en anticorps spécifiques.

Par ailleurs, la séquence provirale pour ces cas HTLV-1 séronégatifs n'ayant pas encore été établie, nous ne pouvons affirmer que ce provirus est de l'HTLV-2 ni éliminer la possibilité de délétions dans les régions pol d'un provirus de type 1 ou 2 ou d'un virus apparenté, entraînant une réponse immune partielle contre les protéines du *Western blot* utilisé. Ces différents prélèvements vont être étudiés avec des amorces situées dans différentes zones du génome viral 1 et 2, et le séquençage des différentes zones amplifiées sera réalisé pour clarifier ce problème d'identification proviral chez ces patients.

Cette réponse en anticorps pourrait aussi être limitée ou transitoire en relation avec des déterminants HLA du sujet [23]. Des observations récentes [27] ont montré que des lapins nés de mères HTLV-1 séropositives pouvaient être porteurs du virus en ayant ou non des anticorps anti-HTLV-1, et cela en relation avec des déterminants génétiques.

Une étude récente a mis en évidence la présence du génome HTLV-1 et 2 dans un certain cas de TSP/HAM au Japon [10], en revanche une autre équipe japonaise n'a pas retrouvé d'anticorps spécifiques de l'HTLV-1 ou 2 dans ces sérums avec un test ELISA utilisant des peptides spécifiques de l'HTLV-1 ou 2 [11]. Notre étude bien que préliminaire, pour ces cas de TSP/HAM séronégatifs, montre qu'avec des techniques suffisamment sensibles de sérologie et de PCR, le génome HTLV-1 ou 2 d'un virus proche entier ou délété serait présent, dans les zones endémiques, chez ces malades et aurait, à un moment donné, un rôle important dans l'étiologie de cette maladie.

Références

1. D'Auriol L., Vernant J.C., Ouka M., Nerienet E., Buisson G., Neisson-Vernant C., Galibert F., Monplaisir N. (1990). Diagnostic of HTLV-I infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol* ; 32 : 113-116.
2. Bangham C.R.M., Daenke S., Phillips R.E., Cruickshank J.K., Bell J.I. (1988). Enzymatic amplification of exogenous and endogenous retroviral sequences from DNA of patients with tropical spastic paraparesis. *Embo J* ; 13 : 4179-4184.
3. Bhagavati S., Ehrlich G., Kula R.W., Kwok S.B.A., Sninsky J.J., Udani V., Poiesz B. (1988). Detection of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I DNA in spinal fluid and blood of patients with chronic progressive myelopathy. *N Engl J Med* ; 318 : 1141-1147.
4. Desgranges C., Bechet J.M., Couderc L.J., Caubarrere I., Vernant J.C. (1990). Detection of HTLV-I DNA by polymerase chain reaction in alveolar lymphocytes of patients with tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* ; 160 : 162-163.
5. Ehrlich G., Glaser J.B., Abbott M.A., Slamon D.J., Keith D., Sliwowski M., Brandis J., Keitelman E., Teramoto Y., Papsidero L., Simpkins H., Sninsky J.J., Poiesz B. (1989). Detection of anti-HTLV-1 tax antibodies in HTLV-1 enzyme-linked immunosorbent assay negative individuals. *Blood* ; 74 : 1066-1072.
6. Gessain A., Barin F., Vernant J.C., Gout O., Calender A., De Thé G. (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 407-410.
7. Haettich B., Desgranges C., Veillon L., Prier A., Kaplan G. (1991). Intérêt de l'amplification génique (polymerase chain reaction) dans l'identification des manifestations neurologiques associées au HTLV-I. *Presse Med* ; 14 : 661.
8. Hinuma Y., Nagata K., Hanaoka M., Nakai M., Matsumoto T., Kinoshita K., Shirakawa S., Miyoshi I. (1981). Adult T-cell leukemia : antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 79 : 6476-6480.
9. Horn G.T., Bugawan T.L., Long C.M., Erlich H.A. (1988). Allelic sequence variation of the HLA-DQ loci : relationship to serology and to insulin-dependent diabetes susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 85 : 6012-6016.
10. Kira J.I., Koyanagi Y., Hamakado T., Itomaya Y., Yamamoto N. (1991). Goto 1 HTLV-2 in patients with HTLV-1-associated myelopathy. *Lancet* ; 1 : 64-65.
11. Kiyokawa T., Yamaguchi K., Nishimura Y., Yoshiki., Takatsuki K. (1991). Lack of anti-HTLV-2 seropositivity in HTLV-1-associated myelopathy and adult T-cell leukemia. *Lancet* ; 1 : 451.
12. Kline R.L., Brothers T., Halsey N., Boulos R., Lairmore M.D., Quinn T.C. (1991). Evaluation of enzyme immunoassays for antibody to human T-lymphotropic viruses type 1/2. *Lancet* ; 1 : 30-33.
13. Kwork S., Ehrlich G., Poiesz B., Kalish R., Sninsky J.J. (1988). Enzymatic amplification of HTLV-1 viral sequences from peripheral blood mononuclear cells and infected tissues. *Blood* ; 72 : 1117-1123.
14. Nagy K., Cheingsong-Popov R., Weiss R. (1983). Human T-cell leukemia virus type 1 : induction of syncytia and inhibition by patient's sera. *Int J Cancer* ; 32 : 321-328.
15. Osame M., Usuku K., Izumo S., Ijichi N., Amitani H., Igata A., Matsumoto M., Tara M. (1986). HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* ; 1 : 1031-1032.
16. Poiesz B.J., Ruscetti F., Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D., Gallo R.C. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 77 : 7415-7419.
17. Report from the Scientific Group on HTLV-1 Infection and its associated diseases, convened by the Regional Office for the Western Pacific of World Health Organisation in Kagoshima (1989). Japan, 10-15 December 1988. *Weekly Epidemiol Rech* ; 49 : 382.

18. Rodgers-Johnson P., Morgan O., Mora, *et al.* (1988). The role of HTLV-1 in tropical spastic paraparesis in Jamaica. *Ann Neurol* ; 23 (suppl.) S121.
19. Roman G.C., Osmane M. (1988). Identity of HTLV-1-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy. *Lancet* ; 1 : 651-652.
20. Roman G.C., Schoenberg B.S., Madden D.L., *et al.* (1987). Human T-lymphotropic virus type-1 antibodies in the serum of patients with spastic paraparesis in the Seychelles. *Arch Neurol* ; 44 : 605-607.
21. Saiki R.K., Gelfand D.H., Stoffel S., Scharf S.J., Higuchi R., Horn G.T., Mullis K.B., Erlich H.A. (1988). Primer directed enzymatic amplification with a thermostable DNA polymerase. *Science* ; 239 : 487-491.
22. Takatsuki K., Uchiyama T., Sagawa K., Jodoi J. (1977). Adult T-cell leukemia in Japan. In : Seno S., ed. *Topics in Hematology*. Excerpta Medica, Amsterdam : 73-79.
23. Usuku K., Sonoda S., Osame M., Yashiki S., Takahashi K., Matsumoto M., Sawada T., Tsuji K., Tara M., Igata A. (1988). HLA haplotypes-linked high immune responsiveness against HTLV-1 in HTLV-1-associated myelopathy : comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol* ; 23 (suppl.) : 143-150.
24. Vernant J.C., Gessain A., Gout O., Maurs L., Buisson G., Barin F., Calender A., De Thé G. (1986). Paraparésies spastiques tropicales en Martinique. Haute prévalence d'anticorps HTLV-1. *Presse Med* ; 15 : 419-422.
25. Vernant J.C., Maurs L., Gessain A., Barin F., Gout O., Delaporte J.M., Sanhadji K., Buisson G., De Thé G. (1987). Endemic tropical spastic paraparesis associated with human lymphotropic virus type 1 : a clinical and sero-epidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* ; 21 : 123-130.
26. Wikyor S.Z., Pate E.J., Weiss S.H., Gohd R.S., Correa P., Fontham E.T., Hanchard B., Biggar R.J., Blattner W.A. (1991). Sensitivity of HTLV-1 antibody assays for HTLV-2. *Lancet* ; 1 : 512-513.
27. Yamade I., Ishiguro T., Seto A. (1990). Infection without antibody response in mother-to-child transmission of HTLV-1 in rabbits. *J Med Virol* ; 33 : 268-272.
28. Zaninovic V., Arango C., Biojo R., *et al.* (1988). Tropical spastic paraparesis in Colombia. *Ann Neurol* ; 23 (suppl.) S127.

38

Paraplégie associée à l'HTLV-1 en Martinique : étude clinique

D. SMADJA, L. GROLIER-BOIS, B. BUCHER, G.G. BUISSON, J.C. VERNANT

Hôpital La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

Cette étude clinique porte sur les 227 cas de paraplégie associée à l'HTLV-1 (PAH) recensés dans le service de neurologie de Fort-de-France (Martinique). Elle se fixe les objectifs suivants :

- préciser la nature et la fréquence exacte des différentes catégories de signes et symptômes de la PAH,
- individualiser les sous-groupes de malades, notamment en fonction de la sévérité de la PAH,
- rechercher d'éventuels facteurs pronostiques cliniques, dans l'optique future d'essais thérapeutiques.

Patients et méthodes

Les patients sont originaires de Martinique (206), Guadeloupe (7), Guyane (7), Sainte-Lucie (3), Dominique (2), Haïti (1) et Madagascar (1). Ils répondent tous aux critères diagnostiques de PAH définis en décembre 1988 par le "Groupe scientifique d'étude du HTLV-1 et des maladies associées"[1], auxquels nous rajoutons la possibilité de mise en évidence de l'ADN proviral par PCR [2]. Les données recueillies sont :

- âge, sexe, profession et région d'origine pour les Martiniquais (Nord Caraïbe, Sud Caraïbe, Nord Atlantique, Sud Caraïbe, Centre),

- date, mode d’installation (subaigu < 3 mois, chronique > 3 mois), nature des symptômes initiaux,
 - données cliniques du premier examen dont stade du handicap moteur : stade 1 : marche peu ou pas perturbée ; stade 2 : marche difficile ; stade 3 : marche impossible,
 - signes systématiques associés (syndrome sec, alvéolite lymphocytaire).
- L’analyse des données a été réalisée avec le logiciel Epi-Info.

Résultats

Sexe, âge de début, délai du diagnostic (Figure 1)

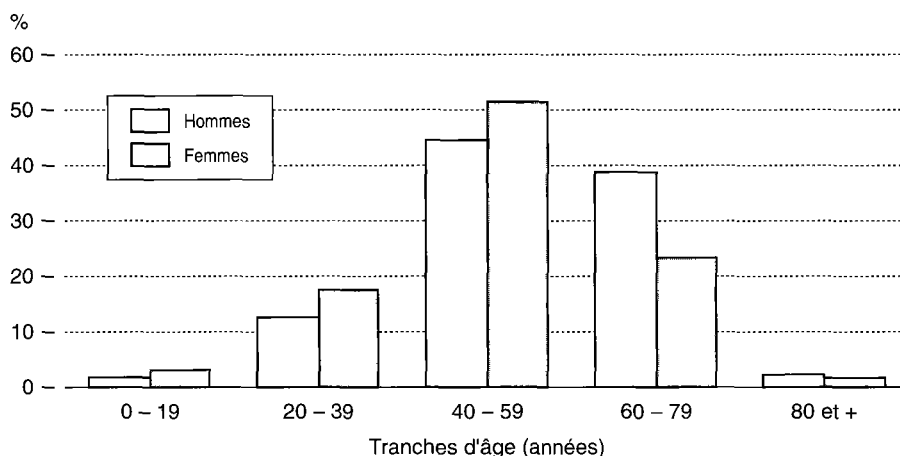


Figure 1 : Répartition selon le sexe et l’âge de début de la maladie (en %).

La prédominance féminine est, dans notre série, extrêmement nette (*sex-ratio* H/F : 0,45). La PAH se déclare en moyenne au début de la sixième décade (51,9 ans), un peu plus tôt chez la femme que chez l’homme. La répartition des âges de début est cependant assez étalée : ainsi, 40 % des cas masculins et 23 % des cas féminins débutent après 60 ans. Le stade du handicap au moment du premier examen ne semble pas corrélé à l’âge de début. Le délai moyen de diagnostic est d’autant plus allongé que la PAH est sévère (stade 1 : 4,5 ans, stade 2 : 6,5 ans, stade 3 : 9 ans).

Symptômes initiaux (Tableau I)

Tableau I. Symptômes initiaux selon le sexe (en %).

	Hommes (70)	Femmes(157)	2 sexes(227)
Moteurs	90	90	90
Urinaires	59	71	67
Lombosciatalgies	43	19	20
Arthralgies	23	19	20
Paresthésies	37	54	48

Ils sont classés en 5 catégories : moteurs (fatigabilité ou raideur des membres inférieurs à la marche), urinaires (mictions impérieuses, pollakiurie nocturne), douleurs comprenant des lombosciatalgies (parfois bien systématisées), et des arthralgies (touchant les grosses articulations des membres inférieurs), paresthésies (distales des membres inférieurs). Outre une plus grande fréquence des lombosciatalgies chez les hommes et des paresthésies chez les femmes, les symptômes initiaux sont similaires dans les deux sexes. Selon le stade du handicap, on note surtout l'absence au début de symptômes moteurs chez 22 % des patients du stade 1.

Donnés cliniques lors du premier examen médical (Tableau II)

Tableau II : Signes cliniques selon le sexe (en %).

Troubles	Hommes (70)	Femmes (157)	2 sexes (227)
Moteurs	96	96	96
Urinaires	65	76	73
Douleurs	62	60	61
Paresthésies	57	68	65

Aucune différence significative n'apparaît en fonction du sexe, tandis que, globalement, la fréquence des différentes catégories de troubles augmente selon le stade du handicap. Les signes urinaires affectent près des trois quarts des patients, les douleurs et les paresthésies plus de la moitié.

Autres paramètres étudiés : région d'origine, profession, mode d'installation, symptômes de début par catégorie, signes systémiques associés.

Seule l'existence de paresthésies au début et une profession agricole sont corrélées au stade 1 du handicap moteur.

Discussion

Age de début

La PAH débute à un âge moyen d'environ 50 ans, exceptionnellement avant 20 ans ou après 80 ans. La fréquence d'un début après 60 ans, notamment chez l'homme, est une notion d'importance capitale dans le cadre d'études viro-immunologiques comparant séropositifs asymptomatiques et malades. On ne peut, en effet, pas considérer comme définitif un statut de séropositif asymptomatique à quelque âge que ce soit, sauf après 80 ans.

Nature et fréquence des signes et symptômes de la PAH

Si les troubles moteurs de membres inférieurs sont bien entendu l'élément clinique principal de la PAH (96 % des cas), les signes "associés" – troubles urinaires, douleurs et paresthésies – concernent la majorité des patients et contribuent pour une large part au handicap lié à la PAH, d'autant que leur fréquence tend à augmenter au cours de l'évolution. Les troubles urinaires sont très importants à reconnaître car ils peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique [3].

Sous-groupes de malades

Le handicap moteur est très variable d'un malade à l'autre. Ainsi, après en moyenne six ans d'évolution, plus d'un malade sur trois est peu ou pas handicapé, seul un malade sur cinq est confiné au fauteuil roulant. Cette vision "statique" de la PAH ne tient cependant pas compte de l'évolutivité persistante de la maladie, qui est attestée par le doublement du délai de diagnostic entre les patients du stade 1 et ceux du stade 3. Il est probable que seule une période d'observation très longue permettra de valider la notion largement suggérée par la pratique clinique de sous-groupes en fonction de la sévérité et d'en préciser les fréquences respectives. L'individualisation en trois sous-groupes selon le stade du handicap moteur, bien qu'approximative, n'en constitue pas moins un outil indispensable dans la recherche de facteurs pronostiques.

Facteurs pronostiques

De notre étude, il ressort que les paramètres suivants ne semblent pas corrélés à la sévérité de la PAH : sexe, âge de début, mode d'installation des troubles, région d'origine, existence de signes moteurs, urinaires ou de douleurs au début, signes systémiques associés (syndrome sec, alvéolite lymphocytaire).

En revanche, semblent corrélées à une moindre sévérité de la PAH : une profession agricole, la présence de paresthésies au début, et surtout l'absence de symptômes moteurs au début. Affirmer leur absence chez des patients présentant des douleurs peut cependant représenter une difficulté. On peut en revanche affecter un bon pronostic aux formes ayant débuté par des troubles sphinctériens isolés.

Références

1. Osame M., Igata A., Matsumoto M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy revisited. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV 1 and the nervous system. Neurology and biology*. Vol 51, New York. Alan R Liss Inc., pp 213-223.
2. d'Auriol L., Vernant J-C, Ouka M., Nerienet E., Buisson G., Neisson-Vernant C., Galibert F., Montplaisir N. (1990). Diagnosis of HTLV-1 infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction amplification in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol* ; 32 : 113-116.
3. Hiyoshi T., Osame M., Moritoyo T., *et al.* (1987). Cystometric analysis of the urinary function of HTLV-1 associated myelopathy : a preliminary report. *Acta Med Univ Kagoshima* ; 29 (1) : 19-27.

39

La myélopathie associée au virus HTLV-1 au Pérou

L. TRELLES*, J. ALTAMIRANO*, L. LARRAURI*, I. PHILLIPS**, J. ESCAMILLA**

** Institut National de Sciences Neurologiques, Lima, Pérou.*

*** Naval Medical Research Institute Detachment, Lima, Pérou.*

Divers travaux ont démontré l'association d'une paraplégie chronique à une infection par le rétrovirus HTLV-1 [3, 5, 6, 12, 14, 17].

Des études préliminaires [7, 21, 22] ont retrouvé la même association au Pérou où les paraplégies spastiques chroniques (PSC) ne sont pas rares. A partir de l'année 1989 nous avons entrepris une étude systématique des PSC au Pérou, dans le but de déterminer la fréquence de leur association au virus HTLV-1, la distribution géographique des cas positifs et l'origine de l'infestation.

Patients et méthodes

127 cas de PSC ont été réunis entre 1989 et 1991. Tous les patients ont été soumis au protocole suivant :

- examen clinique,
- examens du sang : hémogramme, hémoglobine, hématocrite, vitesse de sédimentation, glycémie, urémie, créatininémie, VDRL, FTA-abs, vitamine B12, acide folique,
- recherche virologique : ELISA pour HTLV-1 dans le sang, confirmation par *Western blot* des cas HTLV-1 positifs, herpès simple I et II, varicelle-zoster, rougeole, virus cytomégalique, virus Epstein-Barr.

Les malades consentants ont eu en plus :

- a : un examen du LCR avec sérologie HTLV-1,
- b : un examen électrophysiologique des nerfs périphériques.

En outre, 77 sujets non paraplégiques ont eu un dépistage viral. Parmi eux, il y avait 28 parents des malades séropositifs. Pendant la même période seuls deux cas de sclérose en plaques ont été observés.

Résultats

Fréquence de l'infection par le virus HTLV-1

68 (53,5 %) des 127 cas de PSC étaient séropositifs pour HTLV-1. 14 des 77 sujets non paraplégiques étaient également positifs ; ils étaient tous apparentés aux malades positifs (réunis en 7 familles).

Sexe, race et âge

La majorité des paraplégiques étaient des femmes (53/68). 8 des 14 porteurs sains étaient aussi des femmes. Le plus grand nombre des sujets positifs étaient des métis. Il y avait quelques caucasiens et un seul noir. L'âge moyen de début de la maladie était de 41 ans, avec des âges extrêmes de 11 et 78 ans.

Clinique

La maladie a commencé, chez tous les malades, de façon progressive. Les symptômes de début peuvent se diviser en subjectifs et objectifs. Parmi les premiers, on peut classer : une douleur lombaire, des sensations variables dans les membres inférieurs, surtout dans les pieds : brûlures, fourmillements, tuméfaction. Parmi les symptômes objectifs, il faut citer : des troubles de la marche et des troubles sphinctériens. Les altérations de la marche furent le premier symptôme dans la moitié des cas et elles étaient présentes dans tous les cas rencontrés.

L'examen neurologique a mis en évidence une paraparésie ou une paraplégie spastique. Bien que tous les malades aient eu une force musculaire normale aux membres supérieurs, la moitié présentait une hyperréflexie ostéotendineuse. Dans 15 % des cas, il y avait une hypoesthésie superficielle distale aux membres inférieurs et, dans 23 %, une diminution du sens de position des orteils.

Examen du LCR

Seulement 22 malades acceptèrent de subir une ponction lombaire. 21 d'entre eux avaient une pléiocytose lymphocytaire avec une moyenne de 17 cellules. 6 malades présentaient une légère hyperprotéinorachie. L'électrophorèse fut réalisée dans 8 cas avec 5 fois une augmentation des IgG, et une distribution oligoclonale chez 2 patients.

Examens du sang

Ils furent tous normaux, notamment le VDRL, le FTA-abs, la vitamine B12 et l'acide folique.

Electromyogramme (EMG)

Réalisé chez 47 malades, l'EMG a mis en évidence une polyneuropathie motrice chez 5 malades, une polyneuropathie mixte chez 5 autres, une mononeuropathie chez 4 et une multineuropathie chez 2. Il n'a pas été trouvé de neuropathie sensitive isolée.

Discussion et conclusions

La prévalence des PSC au Pérou est assez importante puisque nous avons pu réunir 127 cas en 3 ans. Plus d'une sur deux (53,5 %) était une myélopathie associée à HTLV-1.

Nos résultats en ce qui concerne le sexe le plus atteint, l'âge de début, la symptomatologie clinique et biologique, ainsi que l'évaluation neurophysiologique ne diffèrent pas de ceux rapportés dans la littérature [1, 2, 10, 11, 13, 15-19, 23, 24].

L'étude épidémiologique met en évidence les faits suivants :

1 - Il n'y a pas d'Indiens originaires du Pérou, vivant en communauté close, atteints par le virus. En effet, bien que nous ayons eu la possibilité d'étudier des PSC chez des Indiens vivant dans des communautés closes isolées, nous n'avons pu rencontrer aucun sujet positif.

2 - Les sujets positifs (paraplégiques ou non) viennent de Lima et de la région centrale des Andes, ainsi que de quelques ports situés au nord ou au sud de Lima.

3 - La plus haute prévalence de positivité se retrouve dans les maisons closes du port de Lima ("el Callao"), où 21 % des prostituées sont atteintes.

Ces faits suggèrent que le virus a été importé au Pérou par des immigrants ou des sujets de passage. Bien que le virus se rencontre partout dans le monde [9], les principaux porteurs sont les Africains noirs et les Japonais. Ces deux populations sont abondantes au Pérou et il est bien possible qu'elles soient responsables d'une des vagues infectantes. Cependant, l'importante prévalence de l'infestation chez les prostituées de Callao fait penser qu'elles favorisent la diffusion de l'infection. Des marins porteurs du virus les auraient contaminées et à leur tour elles auraient transmis le virus à leurs clients, qui proviennent surtout de Lima et des régions qui ont un accès facile vers Lima. Il est remarquable que les malades non liméens proviennent des régions des Andes centrales parcourues par une route qui les relie à Lima. Les hommes infectés auraient transmis le virus à leurs femmes et celles-ci à leurs enfants, surtout à travers l'allaitement qui est apparemment la plus importante voie de transmission du virus [4]. La haute prévalence de la maladie chez les femmes pourrait s'expliquer par le fait qu'au Pérou l'allaitement des filles est plus prolongée que celui des garçons.

En faveur de cette hypothèse se trouve le fait fourni par l'étude de quelques familles dans lesquelles le père paraissait être à l'origine de l'infestation. Dans tous les cas où nous avons pu l'interroger, il s'avérait qu'il avait eu des relations avec les prostituées de Callao. Contre cette hypothèse est le fait que la femme transmet, sexuellement, plus rarement le virus que l'homme [8]. Cependant, l'étude des auteurs japonais a été faite chez des mères de famille dont les conditions de vie sexuelle sont très différentes de celles d'une prostituée qui a beaucoup plus de risques d'avoir les lésions vaginales (ulcères, infections) pouvant expliquer la présence de lymphocytes intravaginaux porteurs du virus.

Références

1. Arimura K., Rosales P., Osame M., Igata A. (1987). Clinical electrophysiologic studies of HTLV-1 associated myelopathy. *Arch Neurol* ; 44 : 609.
2. Arimura K., Arimura Y., Yonenaga Y., *et al.* (1989). Clinical electrophysiologic findings in patients with HTLV-1 associated myelopathy. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 245-252.
3. Gessain A., Barin F., Vernant J.C., *et al.* (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 407-409.
4. Hino S., Doi H. (1989). Mechanisms of HTLV-1 transmission. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 495-501.
5. Hirose S., Uemura Y., Fujishita M., *et al.* (1986). Isolation of HTLV-1 from cerebrospinal fluid of a patient with myelopathy. *Lancet* ; 2 : 397-398.
6. Johnson R. (1987). Myelopathies and retroviral infections. *Ann Neurol* ; 21 : 113-116.
7. Johnson R., Griffin D., Arregui A., *et al.* (1987). Spastic paraparesis and human T lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Ann Neurol* ; 23 (suppl) : 151 -155.
8. Kajiyama W., Kashiwagi S. (1989). Seroepidemiology of HTLV-1 in Japan. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 505-516.
9. Levine P.H. (1989). What do we really know about the epidemiology of HTLV-1 ? In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 551-556.
10. Ludolph A.C., Hugon J., Roman G.C., *et al.* (1988). A clinical neurophysiologic study of tropical spastic paraparesis. *Muscle and Nerve* ; 11 : 392.
11. Nakasato O., Mori T., Okajima T. (1989). Sural nerve pathology in HTLV-1 associated myelopathy. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 269-278.
12. Osame M., Usuku K., Izumo S., *et al.* (1986). HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* ; 1 : 1031-1032.
13. Osame M., Igata A., Matsumoto M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy (HAM) revisited. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 213-226.
14. Rodgers-Johnson P. (1989). Tropical myeloneuropathies in Jamaica. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 157-165.
15. Rodgers-Johnson P., Gajdusek D.C., Zaninovic V., *et al.* (1985). HTLV-1 and HTLV-3 antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 1 : 1247-1248.
16. Roman G. (1987). Retrovirus associated myelopathies. *Arch Neurol* ; 44 : 659-663.
17. Roman G.C., Osame M., Igata A. (1989). HTLV-1 associated myelopathy (HAM) and tropical spastic paraparesis (TSP). In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 93-98.
18. Roman G.C., Spencer P.S., Schöenberg B.S., *et al.* (1987). Tropical spastic paraparesis in the Seychelles islands : a clinical and a case-control neuroepidemiologic study. *Neurology* ; 37 : 1323-1328.
19. Roman G.C., Spencer P.S., Schöenberg B.S., *et al.* (1987). Tropical spastic paraparesis in the Seychelles islands of the Indian Ocean : clinical, neurophysiologic and pathologic features. *Neurology* (suppl 1) : 106.
20. Saito T., Osame M., Usuku K., *et al.* (1989). Oligoclonal immunoglobulin bands and HTLV-1-associated myelopathy-detection by agarose isoelectric focusing, transfer to cellulose nitrate membrane and immunoperoxidase staining. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York : 315-318.

21. Trelles L. (1989). Tropical spastic paraparesis in Peru. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*.. Alan R Liss Inc., New York : 157-165.
22. Trelles L., Altamirano J., Larrauri L., *et al.* (1987). La paraparesia espástica tropical. *Rev Neuropsiquiat* ; 50 : 147-15.
23. Valderrama R., Madrid R.E., Montesinos C., *et al.* (1989). Chronic progressive myeloneuropathies in an immigrant population in New York. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*.. Alan R Liss Inc., New York : 185-194.
24. Vernant J.C., Buisson G., Bellance R., *et al.* (1989). HTLV-1 associated paraplegias in Martinique. In : Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*.. Alan R Liss Inc., New York : 99-102.

40

Rôle des rétrovirus HTLV-1, HIV-1, HIV-2 dans les paraparésies spastiques en Afrique de l'Ouest

H. RAMIANDRISOA*, M. DUMAS*, C. GIORDANO**, I.P. N'DIAYE***,
E.K. GRUNITZKY****, J. KABORE*****, M. VERDIER*, F. DENIS*

* *CHU, Limoges, France.*

** *CHU de Cocody, Abidjan, Côte-d'Ivoire.*

*** *CHU, Dakar, Sénégal*

**** *Faculté de Médecine, Lomé, Togo.*

***** *Hôpital Yaldago Ouedraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.*

L'étroite association entre le virus HTLV-1 et une forme de paraparésie spastique (PS) est actuellement bien établie sous le nom de TSP/HAM (Paraparésie spastique tropicale - myélopathie associée à HTLV-1). Ce lien a été décrit dans les Caraïbes, au Japon, en Amérique latine mais aussi aux Seychelles, aux Etats-Unis et en Europe [7, 11, 14]. En Afrique, hormis les cas d'épidémies de PS dus à la consommation de cassava au Mozambique [4] et des cas secondaires à des facteurs nutritionnels (avitaminose), la plupart des PS sans signe de compression restent d'étiologie inconnue.

Des études épidémiologiques entreprises en Afrique confirment pourtant la présence d'HTLV-1 avec des prévalences allant de 1 % à 20 %, mais les manifestations cliniques dues à ce virus sont rares, et notamment les PS, bien que quelques cas aient été décrits [8, 9, 17]. A partir de ces données, nous avons conduit une étude clinique et sérologique (recherche d'anticorps anti HTLV-1, anti HIV-1 et anti HIV-2) chez des patients atteints de PS et hospitalisés dans les services de neurologie des CHU de 4 villes d'Afrique de l'Ouest : Abidjan (Côte-d'Ivoire), Dakar (Sénégal), Lomé (Togo) et Ouagadougou (Burkina Faso).

Patients et méthodes

Patients

Quatre-vingt-deux patients hospitalisés entre mai 1987 et septembre 1989 avec le diagnostic initial de PS de cause indéterminée ont été inclus dans cette étude. Ces patients présentent une PS de survenue progressive, d'évolution chronique sans rémission ni poussée évolutive, souvent associée à des paresthésies, des déficits sensitifs superficiels, des douleurs lombaires et des troubles sphinctériens. Dans tous les cas, les examens complémentaires, lorsqu'ils ont pu être effectués, n'ont pas pu mettre en évidence une étiologie.

Méthodes

Chaque patient a eu un prélèvement de sérum et de LCR (liquide céphalo-rachidien). Ces prélèvements ont été immédiatement congelés à -20°C , puis acheminés par avion dans des caisses isothermes jusqu'à l'Institut de Neurologie Tropicale de Limoges. Les tests sérologiques ont été effectués dans le laboratoire de virologie de la Faculté de Médecine de Limoges.

Sérologie HTLV-1

Tous les sérums et les LCR ont été testés par la méthode ELISA (Abott HTLV-1 EIA : Abott Laboratories, Chicago, USA) utilisant les protéines virales obtenues à partir de la lignée HUT 102. Les résultats positifs ou douteux ont tous été confirmés par *Western blot* (WB). Ont été considérés comme positifs les sérums reconnaissant les protéines codées par le gène *gag* (p19, p24, p55) et par le gène *env* (gp46). Les sérums réagissant seulement avec les protéines du gène *gag* ont été analysés par Ripa [18].

Sérologie HIV-1, HIV-2

Une recherche systématique par ELISA a été également effectuée sur tous les prélèvements en utilisant un kit de dépistage de deuxième génération (Abott HIV-1 +2 EIA ; Abott GmbH, Diagnostika, Wiesbaden, FRG). Les résultats positifs ou douteux ont été confirmés par WB (New Lav Blot 1 et 2 ; Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, France). Ont été considérés positifs vis-à-vis d'HIV-1 les sérums reconnaissant une ou plusieurs protéines internes de core (p55, p25, p18) et une ou plusieurs protéines env (gp160, gp110, gp41), et vis-à-vis d'HIV-2, les sérums reconnaissant les protéines codées par le gène *env* (gp140, gp105, gp36) et *gag* (p56, p26, p16). On considère qu'il existe une double réactivité vis-à-vis à la fois d'HIV-1 et HIV-2 si les sérums reconnaissent les protéines d'enveloppe codées par les gènes *env* des deux virus. Tous les WB trouvés positifs ou douteux ont été systématiquement testés avec un nouveau peptide ELISA (Typing HIV Ab (1 et 2) Clonatec, Paris, France).

Autres examens

Une biopsie neuromusculaire a été pratiquée chaque fois que cela a été possible. Les prélèvements ont été envoyés et analysés dans le service de neurologie de Limoges.

Résultats

Parmi les 82 cas de PS d'étiologie indéterminée, 16 (19,5 %) patients possèdent des anticorps dirigés contre un rétrovirus : 13 (15,9 %) sont HTLV-1 positifs et 3 (3,7 %) HIV positifs (1 HIV-1 ; 2 HIV-1 et HIV-2). Parmi ces 13 cas HTLV-1 positifs, 6 (7,3 %) sont uniquement HTLV-1 positifs et 7 sont coinfectés (5 avec HIV-1 ; 2 avec HIV-2). L'âge moyen des patients est de 41,9 ans (26 à 61 ans). La symptomatologie est semblable à ce qui a été décrit dans la littérature et ne diffère pas de manière significative selon le profil sérologique. Il n'y a pas d'atteinte clinique sus-médullaire : dans tous les cas, l'examen des paires crâniennes, des voies cérébello-vestibulaires est normal. De même, aucun patient ne présentait des signes d'atteinte nerveuse périphérique. La biopsie neuromusculaire a été pratiquée chez 8 des 13 patients HTLV-1 positifs. Elle s'est avérée normale sauf chez un patient coinfecté (HTLV-1 et HIV-1) où il existe un infiltrat inflammatoire périartériolaire de type lympho-plasmohistiocytaire sans lésion des fibres myélinisées (J.M. Vallat).

Discussion

Sur le plan clinique, ces 13 cas de PST/HAM sont semblables à ceux décrits dans la littérature. L'âge moyen est de 41,9 ans, ce qui correspond à celui observé dans les Caraïbes et au Japon [11, 20]. En ce qui concerne la répartition par sexe, on ne retrouve pas la classique prédominance féminine ; cependant, compte tenu du petit nombre de patients, l'absence de *sex-ratio* a peu de valeur significative sur le plan épidémiologique. Le mode de début, la durée de l'affection, la symptomatologie et les signes cliniques sont comparables à ce qui a été précédemment décrit. Dans notre série, on note cependant une plus grande fréquence des algoparesthésies précédant l'installation des PST/HAM, alors qu'à l'opposé ce sont les phénomènes pseudo-rhumatismaux (lombalgies) qui annoncent plus souvent le tableau clinique en Martinique, à la Jamaïque ou aux Seychelles [12, 13, 20]. Enfin, les LCR des 13 patients possèdent tous une réactivité vis-à-vis d'HTLV-1 à l'exception d'un patient. Selon les critères de l'OMS, cette série ne comprendrait strictement que 12 PST/HAM.

La présence d'un infiltrat inflammatoire du nerf périphérique a déjà été relevée chez certains patients atteints de PST/HAM [16]. Dans notre unique cas, il est difficile d'affirmer la responsabilité d'HTLV-1 car le patient est également HIV-1 positif.

Au total, ces PS africaines ressemblent à celles observées dans les autres zones d'endémie à HTLV-1. Cependant, le taux de séropositivité d'HTLV-1 (15,9 %) et *a fortiori* celui d'HTLV-1 isolé (7,3 %) demeure très faible et sans commune mesure avec les chiffres relevés ailleurs où les taux sont au moins supérieurs à 70 % [13, 15, 20]. Ce phénomène devient encore plus évident si on analyse les taux par pays. Si le chiffre de 20 % observé en Côte-d'Ivoire reste significatif, il est impossible de tirer des conclusions sur ceux du Sénégal, du Burkina Faso et du Togo, étant donné la rareté des cas. Celle-ci a déjà été soulignée par d'autres auteurs dans ces mêmes pays [9, 17]. En revanche, ce n'est plus le cas au Zaïre [10] où semble exister un foyer important de PST/HAM ainsi qu'au Natal (Afrique du Sud) [3]. Finalement, HTLV-1 apparaît comme une cause possible mais rare des PS en Afrique de l'Ouest. Cette constatation est d'autant plus para-

doxale que d'une part l'Afrique constitue un des plus grands réservoirs d'HTLV-1 et que d'autre part, les données ethnologiques indiquent une prédilection des PST/HAM pour les sujets d'origine africaine [12, 21].

Cette série de 13 TSP/HAM se distingue aussi des autres par la présence de coinfections rétrovirales : 7 des 13 sujets HTLV-1 positifs sont également HIV positifs. Le type de test de confirmation (WB) utilisé nous permet de conclure qu'il s'agit bien de coinfections et non de réactions antigéniques croisées. Ce phénomène a été souvent décrit chez des sujets à risque (homosexuels, prostituées, toxicomanes par voie intraveineuse) [5] mais non chez les patients atteints de PS et vivant en dehors de l'Afrique. Pour le moment il semblerait ne concerner que les PS africaines. La signification de ces coinfections mérite donc d'être discutée.

En premier lieu, il peut s'agir d'une simple coïncidence puisque ces coinfections sont présentes dans la population saine et chez des patients atteints d'affections neurologiques variées [19]. De plus, si un des deux rétrovirus est impliqué dans le tableau clinique, il est difficile de préciser lequel, car les patients doublement infectés ne diffèrent ni sur le plan clinique ni par la formule du LCR des patients uniquement HTLV-1 positifs.

Si le virus HIV peut induire des PS, il s'agit en règle générale de tableaux de sclérose combinée de la moelle analogues à ceux des carences en vitamine B12. Cependant, la responsabilité d'HIV n'en est pas pour autant exclue car ses manifestations neurologiques n'ont pas encore été bien décrites chez les patients africains.

En dernier lieu, la coinfection pourrait favoriser l'acquisition d'une PS. La surinfection par HIV pourrait induire la réplication d'HTLV-1, mais cela n'a pas été démontré. En revanche, HTLV-1 est capable de transactiver le virus HIV. C'est ainsi que les surveillances épidémiologiques effectuées par Bartholomew *et al.* à Trinidad [2] montrent une évolution nettement plus rapide vers le SIDA chez les patients HTLV-1 et HIV-1 positifs par rapport à ceux qui sont uniquement HIV-1 positifs. Les coinfections HTLV-1 et HIV pourraient donc théoriquement exacerber les manifestations neurologiques liées aux différents types de virus. Cependant, seuls les examens neuropathologiques et l'apport de techniques telles que l'amplification génique pourraient peut-être déterminer si l'un des deux virus ou les deux sont impliqués dans la survenue des PS.

Conclusion

Des cas de PST/HAM existent en Afrique de l'Ouest et ressemblent à ceux décrits au Japon ou dans les Caraïbes. Cependant, ils s'en distinguent par deux caractéristiques : leur rareté (15,9 %) et la présence dans la moitié des cas de coinfections rétrovirales. Si l'explication de ces dernières reste pour l'instant obscure, plusieurs hypothèses peuvent être avancées en ce qui concerne leur rareté. D'une part, il est possible que la majorité des PS en Afrique de l'Ouest ne soit pas en relation avec le virus HTLV-1. Ces PS rentreraient dans le vaste cadre des NMT (neuromyélopathies tropicales), entité bien cernée actuellement et dont une des caractéristiques essentielles est l'absence de cause évidente [6]. D'autre part, il existe vraisemblablement une sous-estimation des cas de PST/HAM liée au type de recrutement des patients et à la faiblesse de la couverture sanitaire en Afrique. En effet, toutes les études menées jusqu'à présent ont été faites en majorité sur une population hospitalisée. Il est aussi évident que le nombre de cas de

PST/HAM diagnostiqués est en rapport avec la faible densité de neurologues en Afrique de l'Ouest.

Enfin, il n'est pas exclu qu'un certain nombre de ces PST/HAM présente une sérologie HTLV-1 négative ; l'infection par ce virus pourrait être alors mise en évidence par la technique de PCR (*polymerase chain reaction*) ainsi que l'ont démontré certains auteurs [1].

Références

1. D'Auriol L., Vernant J.C., Ouka M., *et al.* Diagnosis of HTLV-1 infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction amplification in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol* ; 32 : 113-116.
2. Bartholomew C., Saxinger W.C., Clark J.W., *et al.* (1987). Transmission of HTLV-1 and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA* ; 257 : 2604-2608.
3. Bhigjee A.I., Kelbe C., Haribhai H.C., *et al.* (1990). Myelopathy associated with human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Natal, South Africa. *Brain* ; 113 : 1307-1320.
4. Casadei E., Jansen P., Rodrigues A., *et al.* (1984). Mantakassa : an epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. 2. Nutritional factors and hydrocyanic acid content of cassava products. *Bull Who* ; 62 : 485-492.
5. Cortes E., Detels R., Aboulafia D., *et al.* (1989). HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 in high-risk groups in Brazil. *N Engl J Med* ; 15 : 954-958
6. Dumas M., Giordano C., N'Diaye I.P., *et al.* (1988). Le concept de neuromyélopathie tropicale. *Bull Soc Path* ; 81 : 183-188.
7. Gessain A., Barin F., Vernant C., *et al.* (1985). Antibodies to human T lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 107-109.
8. Giordano C., N'Diaye I.P., Mansour M., *et al.* (1989). HTLV-1 and neurological diseases in Sub-saharan Africa. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York : Alan R Liss ; 195-202.
9. Hugon J., Vallat J.M., Dumas M., *et al.* (1990). Low prevalence of HTLV-1 antibodies in the serum of patients from Ivory Coast with spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 53 : 269.
10. Kazadi K., Goubeau P., Desmyter J., *et al.* (1990). A cluster of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis in Equateur (Zaïre) : ethnic and familial distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 53 : 4 -10.
11. Osame M., Usuku K., Izumo S., *et al.* (1986). HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* ; 1 : 1031-1032.
12. Rodgers-Johnson P., Morgan O. S.T.C., Mora C., *et al.* (1988). The role of HTLV-1 in tropical spastic paraparesis in Jamaica. *Ann Neurol* ; 23 : 121-126.
13. Roman G.C., Spencer P.S., Schoenberg B.S., *et al.* (1987). Tropical spastic paraparesis : HTLV-1 antibodies in patients from Seychelles Islands. *N Engl J Med* ; 316 : 51.
14. Roman G.C., Vernant J.C., Osame M. (1989). eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York : Alan R Liss.
15. Roman G.C., Vernant J.C., Osame M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy (HAM) revisited. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York : Alan R Liss ; 213 -23
16. Said G., Goulon-Goeau C., Lacroix C., *et al.* (1988). Inflammatory lesions of peripheral nerve in a patient with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Ann Neurol* ; 24 : 275.
17. De The G., Giordano C., Gessain A., *et al.* (1989). Human retroviruses HTLV-1, HIV-1 and HIV-2 and neurological diseases in some equatorial areas of Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* ; 6 : 550-556.

18. Verdier M., Denis F., Léonard G., *et al.* (1990). Comparison of immunofluorescence, particle agglutination and enzyme immunoassays for detection of human T cell leukemia virus type 1 antibody in African sera. *J Clin Microbiol* ; 28 : 1988-1993.
19. Verdier M., Denis F., Sangare A., *et al.* (1989). Prevalence of antibody to human T cell leukemia virus type 1 in populations of Ivory Coast, West Africa. *J Infect Dis* ; 160 : 363-370.
20. Vernant J.C., Maurs L., Gessain A., *et al.* (1987). Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T lymphotropic virus type 1 : a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* ; 21 : 123-130.
21. Zaninovic V., Arango C., Biojo R., *et al.* (1988). Tropical spastic paraparesis in Colombia. *Ann Neurol* ; 23 : 127-132.

41

Paraparésies spastiques tropicales au Brésil : anticorps anti-HTLV-1 dans le liquide céphalo-rachidien

A. SPINA-FRANCA, J.A. LIVRAMENTO, L.R. MACHADO, H.R. MACHADO,
H.R. GOMES, L.S. VIANNA

Neurology Investigations Center, Sao Paulo, Brésil.

Des paraplégies spastiques ou des paraparésies d'étiologie inconnue ont été fréquemment observées au Brésil. Dans une étude récente, Spina Franca *et al.*, 1980, en ont diagnostiqué 36,3 % parmi 353 myélopathies. Les signes cliniques observés dans la paraparésie spastique tropicale (TSP) ont été diagnostiqués chez d'autres patients atteints de myélopathie [3]. Des anticorps sériques anti HTLV-I (HA) ont été détectés chez des sujets vivant dans plusieurs régions du Brésil et au cours de diverses affections [2, 4, 6] particulièrement dans des cas de paraparésie spastique d'étiologie inconnue [1, 9, 10]. Ces cas ont tous les critères biologiques et cliniques pour retenir le diagnostic de TSP encore dénommée myélopathie associée à HTLV-1 (HAM) [7].

Patients et méthodes

L'étude actuelle qui porte sur 260 patients ayant une paraplégie spastique d'étiologie diverse est la suite d'une étude antérieure concernant 150 sujets [9].

L'objectif est l'étude comparative de la composition du liquide céphalo-rachidien des patients répartis en trois groupes selon l'étiologie de la paraplégie (Tableau I).

Tableau I. Présence d'anticorps anti-HTLV-1 selon l'affection.

Groupes	Patients	Présence d'anticorps HTLV-1 (sérum et/ou LCR)	
		n	%
Groupe 1 : paraplégies/paraparésies traumatiques	10	0	0
Groupe 2 : autres maladies neurologiques (étiologies connues)	132	14	10,6
Groupe 3 : paraparésie spastique (étiologie inconnue)	118	43	36,4

n = nombre de cas.

La recherche des anticorps anti-HTLV-1 dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien a été réalisée par agglutination passive et par ELISA (Genetic Systems, USA). Les examens concernant la cytologie, les protéines, le glucose et les gamma globulines du liquide céphalo-rachidien ont été effectués dans le même laboratoire. Les données ont été analysées statistiquement par des tests non paramétriques, la valeur p étant considérée comme significative jusqu'à 0,05.

Résultats et discussion

Les résultats apparaissent dans les Tableaux II à VIII.

Tableau II. Cellules, protéines et gammaglobulines du LCR chez 36 patients atteints de paraparésie spastique (groupe 3) associées à la présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le même prélèvement.

LCR	Ecart	Médiane	Moyenne
Cellules/mm ³	0,7-58	7,5	10,45
Protéines (mg/dl)	32-91	48	52,7
Gammaglobulines (%)	9,5-32	17,3	18,5

Légère diminution de la concentration (45-50mg/dl) dans 2 cas.

Tableau III. Cellules, protéines et gammaglobulines du LCR chez 23 patients atteints de paraparésie spastique (groupe 2) sans anticorps anti-HTLV-1.

LCR	Ecart	Médiane	Moyenne
Cellules /mm ³	0,3/6,0	1,3	2,06
Protéines (mg/dl)	23/67	33	39,0
Gammaglobulines (%)	7,1-13,5	10,4	10,42

Tableau IV. Augmentation du nombre de cellules, de la concentration en protéines et des gammaglobulines chez des patients atteints de paraparésie spastique (groupe 3) selon la présence ou non d'anticorps anti-HTLV-1.

	Anticorps HTLV-1		
	LCR+ (n=36)	Sérum+LCR- (n=7)	Sérum-LCR- (n=23)
Nombre de cellules	24	2	3
Concentration en protéines	26	5	9
Taux de gammaglobulines	26	1	0

(+) présence ; (-) absence ; n = nombre de cas.

Tableau V. Classement des cas du groupe 3 en fonction de l'augmentation du nombre de cellules et du taux de gammaglobulines.

	Anticorps HTLV-1		
	LCR+ (n=36)	Sérum+LCR- (n=7)	Sérum-LCR- (n=23)
Nombre de cellules	7	1	3
Gammaglobulines	9	0	0
Nombre de cellules + Gammaglobulines	17	1	0
Total	33	2	3

(+) présence ; (-) absence ; n = nombre de cas.

Tableau VI. Cytomorphologie du LCR chez 36 patients du groupe 3 avec présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le même prélèvement.

Cellules	n
Lymphocytes	36
Monocytes	36
Macrophages	24
Plasmocytes	12
Cellules éosinophiles	1

n = nombre de cas.

Tableau VII. Taux des gammaglobulines du LCR chez 36 patients du groupe 3 avec présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le même prélèvement.

Gammaglobulines	n
< 14 %	10
14-20 %	13*
20-35 %	13**

Distribution oligoclonale : (*) dans 1 cas ; (**) dans 4 cas.

Le rapport gammaglobuline/protéines totales est au-dessus de 2,2 dans 7 cas (avec une distribution oligoclonale dans 5 cas).

n = nombre de cas.

Tableau VIII. Forme clinique de la maladie dans les 8 cas du groupe 2 avec présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le LCR.

	n
Myélopathie du SIDA	3
Sclérose en plaques : forme spinale progressive	1
Neurosyphilis : paralysie de Erb	1
Toxoplasmose du SNC + paraparésie spastique	1
Arthrite rhumatoïde + paraparésie spastique	1
Syndrome de Reiter + paraparésie spastique	1

n = nombre de cas.

Il apparaît que dans les TSP ou HAM, il existe deux catégories : une série de patients avec des anticorps anti-HTLV-1 seulement dans le sérum et une série avec anticorps dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien. Ces deux séries diffèrent par l'existence de modifications dans la composition du liquide céphalo-rachidien (Tableau IV). Elles sont plus fréquentes dans la seconde série et elles sont homogènes. Dans les TSP ou HAM avec présence d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien, il existe une augmentation discrète du nombre des cellules, de la concentration des protéines et du taux de gamma-globulines. Il existe une différence significative entre la composition du liquide céphalo-rachidien de ces TSP/HAM et celle des patients avec une paraparésie spastique d'étiologie inconnue qui constituent le groupe témoin (Tableaux II, III et V).

L'hypercytose du liquide céphalo-rachidien est fréquemment constituée de plasmocytes lorsque les anticorps sont détectés dans le liquide céphalo-rachidien chez des patients avec TSP/HAM. Bien que l'augmentation du taux des gamma globulines sur les protéines totales puisse suggérer une production locale d'immunoglobuline, leur distribution oligoclonale est plus apparente dans ce travail (Tableau VII). Des données comparables avec celles de Nonoyama *et al.* (1989) et Saito *et al.* (1989) [5, 8] qui ont utilisé des techniques plus fines.

Conclusion

La détection des anticorps anti-HTLV-1 est possible seulement dans le sérum, ou à la fois, dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien parmi les patients ayant une TSP ou HAM.

La présence d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien est le plus souvent accompagnée d'une réponse inflammatoire locale que l'on peut reconnaître grâce à la composition du liquide céphalo-rachidien. Les modifications inflammatoires détectées dans le LCR peuvent signifier une réponse immune locale du système nerveux central.

Dans les TSP et HAM, la composition du LCR doit être évaluée au même titre que la recherche des anticorps. Les différences constatées dans la composition du LCR permettent de reconnaître deux groupes ; celles-ci peuvent avoir une implication pathogénique et peut-être thérapeutique.

Références

1. Castro L.M.H., Chaves C.J., Callegaro D., Nobrega J.P.S., Scaff M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy in Brazil : preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr* ; 47 : 501-502.
2. Cortes E., Detels R., Abulafia D., Li X.L., Moudgil T., Alam M., Bonecker C., Gonzaga A., Oyafuso L., Tondo M., Boite C., Hammaershlak N., Capitani C., Slamon D.J., Ho D.D. (1989). HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 infection in high risk groups in Brazil. *N Engl J Med* ; 320 : 953-958.
3. Costa C.M.C., Salgueiro M.R., Carton H., Vale O.C., Arruda O.M. (1989). Tropical spastic paraparesis in Northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* ; 47 : 134-138.
4. Nakauchi C.M., Linhares A.C., Maruyama K., Kanazaki L.I., Macedo J.E., Azevedo V.N., Cassed J.S.R. (1990). Prevalence of human T-cell leukemia virus 1 (HTLV-1) antibody among populations living in the Amazon region of Brazil : preliminary report. *Mem Inst Osw Cruz* ; 85 : 29-33.
5. Nonoyama S., Takase K., Suzuki H., Yata J.I., Yokota T., Tsukagoshi H., Koderia M., Shintani S. (1989). Activated T-lymphocytes in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-1 associated myelopathy. In : Roman G.R. *et al.*, eds. *HTLV-1 and the Nervous System*. New York : Alan R. Liss, pp. 323-324.
6. Oliveira M.S.P., Matutis E., Famadas L.C., Schulz T.F., Calabro M.L., Nucci M., Andrada-Serpa M.J., Tedder R.S., Weiss R.A., Catovsky D. (1990). Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. *Lancet* ; 336 : 987-990.
7. Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., Hurst M.J., eds. (1989). *HTLV-1 and the Nervous System*. (Proceedings of an International Meeting, 1988. New York : Alan R. Liss.
8. Saito T., Osame M., Usuku K., Izumo S., Matsumoto M., Igata A. (1989). Oligoclonal immunoglobulin bands and HTLV-1 associated myelopathy : detection by agarose isoelectric focusing, transfer to cellulose nitrate membrane and immunoperoxidase staining. In : Roman G.R. *et al.*, eds. *HTLV-1 and the Nervous System*. New York : Alan R. Liss, pp. 315-318.
9. Spina-Franca A., Livramento J.A., Machado L.R., Gomes H.R., Vianna L.S., Castro L.H.M., Nobrega J.P.S., Bacheschi L.A. (1990). HTLV-1 antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* ; 48 : 441-447.
10. Takayanagui O.M., Cantos J.L.S., Jardim E. (1991). Tropical spastic paraparesis in Brazil. *Lancet* ; 337 : 309.

42

Effets de la zidovudine sur les myélopathies chroniques associées au virus HTLV-1

O. GOUT*, A. GESSAIN**, S. KOUZAN***, F. BOLGERT*, G. DE THE**,
O. LYON-CAEN*

**Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France.*

** *Institut Pasteur, Paris, France.*

*** *Laboratoire Wellcome, Paris, France.*

Les myélopathies chroniques associées au virus HTLV-1 (paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1, PST/HAM) sont caractérisées anatomiquement par une méningomyélite associant à une perte myélinique et axonale un infiltrat inflammatoire périvasculaire d'intensité variable [7,8]. La physiopathologie est inconnue. Les premiers essais thérapeutiques utilisant des immunomodulateurs (corticoïdes, cyclophosphamide, plasmaphérèses) n'ont entraîné qu'une amélioration transitoire des patients [4, 5, 9, 12]. Le rôle déterminant du virus dans la genèse des PST/HAM est souligné par les observations de myélopathie survenant à court terme après une transfusion de produit sanguin contaminé par le HTLV-1 [3]. La mise en évidence d'ARN messager du HTLV-1 dans les cellules mononuclées du sang périphérique et de l'ADN du HTLV-1 au niveau des lésions médullaires des patients porteurs d'une PST/HAM suggère que la réplication virale intervient dans l'entretien du processus pathologique [1, 2, 10, 13]. La zidovudine (AZT, azidothymidine) est un inhibiteur de l'enzyme transcriptase inverse et bloque, *in vitro*, la réplication du HTLV-1 [11].

Nous avons conduit une étude en ouvert avec la zidovudine sur 5 patients porteurs d'une PST/HAM.

L'essai a porté sur 5 patients volontaires présentant une paraplégie associée au HTLV-1 définie sur les critères précédemment décrits [5, 6]. Le bilan initial comportait :

- 1- l'accord écrit du patient.
- 2- un examen clinique complet avec une cotation du handicap neurologique (échelle de handicap fonctionnel de Kurtzke et index ambulatoire de Boston).
- 3- la recherche d'une extension sus-médullaire et périphérique par des examens para-cliniques : potentiels évoqués, IRM encéphalique.
- 4- les examens biologiques suivants : NFS, réticulocytes, bilan hépatique, ionogramme, créatininémie, étude du LCR (cellularité, protéinorachie, bandes oligoclonales, synthèse intrathécale d'IgG), étude des sous-populations lymphocytaires, culture du virus à partir du sang circulant. La surveillance du traitement était clinique et biologique. Le patient était vu en consultation tous les 15 jours les trois premiers mois, puis tous les mois, les trois mois suivants.

Tableau I : Résultats de l'essai AZT.

Patient	Sexe	Durée de la maladie	Posologie de l'AZT	Echelle de handicap		Titre d'anticorps (AP)		LCR	
				de HF	IA	Sérum	LCR	Leucocytes /mm ³	IgG OB
1	F/52	3	500 mg/j, 6 mois	6,5 (6,5)	5 (5)	131072 (32768)	512 (512)	0,2 (2,3)	+ (+)
2	F/34	3	1 g/j, 6 mois	8 (8)	9 (9)	65536 (262144)	4096 (8192)	31,2	+ (+)
3	F/38	13	1 g/j, 6 mois	6 (6)	5 (5,5)	1024 (2048)	128 (128)	35,2 (47)	+ (+)
4	H/69	2	500 mg/6 mois	6 (8)	4 (8)	8192 (8192)	512 (512)	5,6 (5)	+ (+)
5	H/50	2	1 g/j, 3 mois	6,5 (6,5)	6,5(6,5)	8192 (16384)	1024	39	+

HF : handicap fonctionnel (Kurtzke) ; IA : index ambulatoire (Boston) ; AP : agglutination de particule ; IgG OB : bandes oligoclonales ; () : après AZT

Cinq patients ont été inclus dans ce protocole (Tableau I). La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 4,6 ans et le handicap sévère (handicap fonctionnel ≥ 6 ; index ambulatoire ≥ 4). Le patient 4 ne reçut que 500 mg/jour de zidovudine du fait d'une insuffisance rénale modérée. La patiente 1, de sa propre initiative, n'a pris que 500 mg/jour (en moyenne). La tolérance du traitement fut correcte.

Aucun effet systémique ne fut noté en dehors de l'apparition, chez le patient 4, d'une neuropathie périphérique de type axonal, dont l'étiologie n'est pas déterminée. Au plan hématologique, une augmentation du volume globulaire moyen était présente chez 4 patients (jusqu'à 110 μ 3) ainsi qu'une diminution modérée du taux d'hémoglobine (maximum 2g/dl).

Cliniquement, le patient 4 continua de s'aggraver durant l'essai, son handicap fonctionnel passant de 6 à 8 (échelle de Kurtzke) et son index ambulatoire (Boston) de 4 à 8. Les 4 autres patients restèrent stables. Chez 3 patients les résultats des PEV, PEA, PES et de l'IRM encéphalique étaient inchangés après le traitement. Les titres d'anticorps dans le sang ne montraient que des fluctuations non significatives. Le pourcentage de cellules lymphoïdes anormales sur le frottis sanguin et les sous-populations lymphocytaires n'était pas modifié après 6 mois de traitement chez 4 patients.

Ce premier essai, limité à 5 patients, ne permet pas de conclure définitivement à l'inefficacité de la zidovudine dans cette pathologie. En revanche, compte tenu de la bonne tolérance du traitement, cet essai permet d'envisager des essais ultérieurs, en particulier sur des patients dont le handicap neurologique est modéré.

Références

1. Gessain A., Louie A., Gout O., Gallo R.C., Franchini G. (1991). Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1) expression in fresh peripheral blood mononuclear cells from patients with tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy. *J Virol* ; 65 : 1628-1633.
2. Gessain A., Saal F., Gout O., Daniel M.T., Flandrin G., De Thé G., Périès J., Sigaux F. (1990). High human T-cell lymphotropic virus type 1 proviral DNA load with polyclonal integration in peripheral blood mononuclear cells of French West Indian, Guianese and African patients with tropical spastic paraparesis. *Blood* ; 75 : 428-433.
3. Gout O., Baulac M., Gessain A., Semah F., Saal F., Périès J., Cabrol C., Foucault-Fretz C., Laplane D., De Thé G. (1990). Rapid development of myelopathy after HTLV-1 infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* ; 322 : 383-388.
4. Gout O., Gessain A., Baulac M., Fournel J.J., Cabanis E.A., Dormont D., Bolgert F., Brunet P., Laplane D., De Thé G., Lyon-Caen O. (1990). Myélopathies chroniques associées au virus HTLV-1 observées à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Rôle pathogène du HTLV-1 transmis par transfusion sanguine. *Rétrovirus* ; 6 : 75-89.
5. Gout O., Gessain A., Bolgert F., Saal F., Tournier-Lasserre E., Lasneret J., Caudie C., Brunet P., De Thé G., Lhermitte F., Lyon-Caen O. (1989). Chronic myelopathies associated with HTLV-1. A clinical serological and immunovirological study of ten patients seen in France. *Arch Neurol* ; 46 : 255-260.
6. Gout O., Gessain A., Iba-Zizen M.T., Kouzan S., Bolgert F., De Thé G., Lyon-Caen O. (1991). The effect of zidovudine on chronic myelopathy associated with HTLV-1. *J Neurol* ; 238 : 108-110.
7. Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. (1989). *HTLV-1 and the Nervous System*. Neurology and Neurobiology, vol 51. New York. Alan R Liss Inc.
8. Iwasaki Y., (1990). Pathology of chronic myelopathy associated with HTLV-1 infection (HAM/TSP). *J Neurol Sci* ; 96 : 103-123.
9. Kira J., Fujihara K., Itoyama Y., Goto I., Hasuo K. Leukoencephalopathy in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : MRI analysis and a two years follow-up study after corticosteroid therapy. *J Neurol Sci* (sous presse).
10. Kira J., Itoyama Y., Koyanagi Y., Tateishi J., Kishikawa M., Akizuki S., Kobayashi I., Toki N., Sueshi K., Sato H., Sakaki Y., Yamamoto N., Goto I. Presence of HTLV-1 proviral DNA in central nervous system of patients with HTLV-1-associated myelopathy. *Ann Neurol* (sous presse).
11. Matsushita S., Mitsuya H., Reitz M.S., Broder S. (1987). Pharmacological inhibition of *in vitro* infectivity of human T lymphotropic virus type 1. *J Clin Invest* ; 83 : 393-400.
12. Osame M., Igata A., Matsumoto M., Kohka M., Usuku K., Izumo S. (1990). HTLV-1-associated myelopathy (HAM). Treatment trials, retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev* ; 3 : 271-284.
13. Tendler C.J., Greenberg S.J., Blattner W.A., Manns A., Murphy E., Fleisher T., Hanchard B., Morgan O., Burton J.D., Nelson D.L., Waldmann T.A. (1990). Transactivation of interleukin 2 and its receptor induces immune activation in human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy : pathogenic implications and a rationale for immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 87 : 5218-5222.

43

Diagnostic d'une myélite associée à HTLV-1. Confirmation par les tests de laboratoire

B. KITZE, R.W. TURNER, T. WEBER, G. HUNSMANN, S. POSER

Department of Neurology, Goettingen, Allemagne.

Les critères les plus généralement acceptés pour le diagnostic d'une myélopathie associée à HTLV-1 (HAM) sont cliniques, radiologiques et sérologiques : il s'agit d'une paraparésie spastique progressive avec ou sans trouble de la fonction urinaire ou d'atteinte d'autres organes (en excluant une compression médullaire) et avec des tests sérologiques positifs pour HTLV-1. La signification de ces critères est limitée, car le tableau clinique peut varier considérablement d'un patient à l'autre. La myélographie paraît insuffisante pour exclure d'autres maladies de la moelle épinière et l'IRM n'a pas de valeur. Enfin, on a trouvé des tests sérologiques positifs pour HTLV-1 dans certaines zones endémiques chez 16 % des individus en bonne santé [1].

Cette affection se présente comme une maladie inflammatoire du système nerveux central due au rétrovirus [2]. Nous pensons que les tests de laboratoire peuvent prouver à la fois qu'il existe un processus inflammatoire du système nerveux central et qu'il existe une infection en relation avec HTLV-1.

Nous avons appliqué ces deux principes à deux patients originaires d'Iran, région qui a été récemment considérée comme endémique. Ces deux patients présentaient un tableau clinique typique. L'un d'eux avait des IgG oligoclonales dans le LCR (mais pas dans le sérum), ce qui révélait une inflammation chronique du système nerveux central. La recherche des anticorps [3] anti-HTLV-1 était positive aussi bien dans le sérum que

dans le liquide céphalo-rachidien des deux patients. La PCR était positive, montrant du DNA proviral dans les cellules monocytaires du sang périphérique des deux patients.

De plus, nous avons utilisé une procédure récente basée sur des tests immunoenzymatiques du sérum et du liquide céphalo-rachidien [4] qui ont montré une synthèse intrathécale des anticorps HTLV-1 chez les deux patients avec HAM, mais pas chez 22 patients ayant une sclérose en plaques. La production intrathécale d'anticorps pour d'autres virus comme ceux de la rougeole, de la rubéole et du zona a pu être trouvée chez les patients ayant une sclérose en plaques, mais non chez les deux patients avec HAM. Ainsi, une réaction immunitaire spécifique à HTLV-1 dans le système nerveux central peut être mise en évidence chez les patients atteints de HAM. Il est possible que ce soit le plus important test de laboratoire de l'activité de la maladie. Chez les deux patients avec HAM, les anticorps étaient élevés d'une façon significative (12,9 et 9,4) ; chez les patients avec une sclérose en plaques, les indices étaient normaux (0,6 à 1,4).

Références

1. Osame M., *et al* (1987). *Ann Neurol* ; 21 : 117-122.
2. Iwasaki Y. (1990). *J Neurol Sci* ; 96 : 103-123.
3. Lee H., *et al*. (1989). *Science* ; 244 : 471-475.
4. Reiber H., Lange P. (1991). *Clin Chem* ; 37 (sous presse).

44

L'infection rétrovirale à HTLV-1 en Afrique Centrale : données épidémiologiques

J.P. LOUIS*, A.TREBUCQ*, C. HENGY*, M. MERLIN*, R. JOSSE**, F.J. LOUIS*,
J. GARDON*, M. PEETERS***, J.P. DURAND*, J.P. MOULIA-PELAT****,
E. DELAPORTE***

* OCEAC, B.P. 288, Yaoundé, Cameroun.

** Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin.

*** Institute of Tropical Medicine, Anvers, Belgique.

**** Laboratoire National de Santé Publique, Brazzaville, Congo.

L'Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC), a reçu pour mandat, de ses Etats-membres, l'évaluation de l'infection à VIH dans la sous-région. Les différentes enquêtes nécessaires à cette évaluation furent mises à profit pour tester les sérums recueillis vis-à-vis du virus HTLV-1.

De 1987 à 1989, 16 enquêtes ont ainsi été réalisées, selon la méthode du sondage en grappes décrite par Henderson et Sundaresan, parmi des populations adultes de 15 à 44 ans vivant en zones rurales et urbaines. Pour la 17ème, effectuée en République Centrafricaine, il s'est agi d'une prospection exhaustive dans un foyer actif de THA.

Le screening a été réalisé en méthode Elisa (HTLV-1 Dupont de Nemours). Les sujets positifs en Elisa ont été confirmés en immunoblotting (Dupont de Nemours), les critères de positivité retenus étant la présence d'anticorps dirigés contre les produits d'au moins 2 gènes différents soit : les produits du gène *Gag* : p19 et p24, et/ou les produits du gène *Tax* p36, et/ou les produits du gène *Env* gp46.

Au Tchad, 5 enquêtes ont eu lieu, 1 dans le nord du pays, à Abeche, 3 dans le sud à Bongor, Moundou et Sahr et 1 dans la capitale N'Djamena.

Dans la partie continentale de la Guinée Equatoriale, une enquête a été réalisée à Bata, la ville principale du bord de la mer et une autre dans la zone rurale de Nsork située en pleine forêt tropicale près du Gabon.

Au Gabon, 2 enquêtes ont été menées dans les 2 principales villes du pays situées sur le rebord côtier, à Libreville et à Port-Gentil, et 3 autres dans les provinces rurales du sud de la Ngounié à Makokou, du nord-est de l'Ogooué Ivindo à Mouila et enfin du sud-est : à France ville dans le Haut Ogooué.

Au Cameroun, 3 enquêtes ont été effectuées : 2 dans les villes de savane du nord du pays : à Garoua et à Ngaoundéré et 1 dans une agglomération forestière du sud à Ebolowa.

En Centrafrique une seule enquête a été réalisée, au nord du pays, en secteur rural de savane à Batangafo.

Enfin au Congo, un travail identique a intéressé la ville forestière d'Impfondo et sa périphérie.

Au total, 5 908 adultes ont été testés avec les taux de séroprévalence standardisés sur l'âge suivant (Tableau I).

Tableau I. Distribution spatiale des taux de séroprévalence du virus HTLV-1 standardisés sur l'âge.

Pays	Région	Zone	Nombre de tests	Positifs (%)
Tchad	Abeche	Urbaine	363	0,6
	Bongor	Urbaine	379	0,6
	Moundou	Urbaine	376	1,7
	Sahr	Urbaine	364	0,5
	N'Djamena	Urbaine	383	0,0
Guinée Equatoriale	Bata	Urbaine	391	5,6
	Nsork	Rurale	401	10,1
Gabon	Libreville	Urbaine	274	5,2
	Port-Gentil	Urbaine	376	5,2
	Ngounié (Makokou)	Rurale	371	9,4
	Ogooué-Ivindo (Mouila)	Rurale	360	9,7
	Haut-Ogooué (France ville)	Rurale	384	8,2
Cameroun	Garoua	Urbaine	197	0,7
	Ngaoundéré	Urbaine	265	4,7
	Ebolowa	Urbaine	381	10,9
RCA	Batangafo	Rurale	257	1,3
Congo	Impfondo	Urbaine	749	5,2

L'analyse portant sur les taux spécifiques ne met pas en évidence de liaison statistique avec le sexe ni avec l'origine urbaine/rurale.

En revanche, selon les zones géographiques, les courbes de séroprévalence en fonction de l'âge ne sont pas identiques (Figure 1) :

- en zone de savane, où la séroprévalence est faible (0-4,5 %), la distribution est homogène dans toutes les classes d'âges ;
- dans les villes côtières, où les taux de séroprévalence sont modérément élevés (5 à 6 %), on note un pic chez l'adulte jeune suivi d'une relative stabilisation ;

- enfin dans les régions forestières de forte séroprévalence (8 à 11 %) les taux augmentent régulièrement avec l'âge pour atteindre 12 % après 40 ans, évoquant une exposition continue au virus.

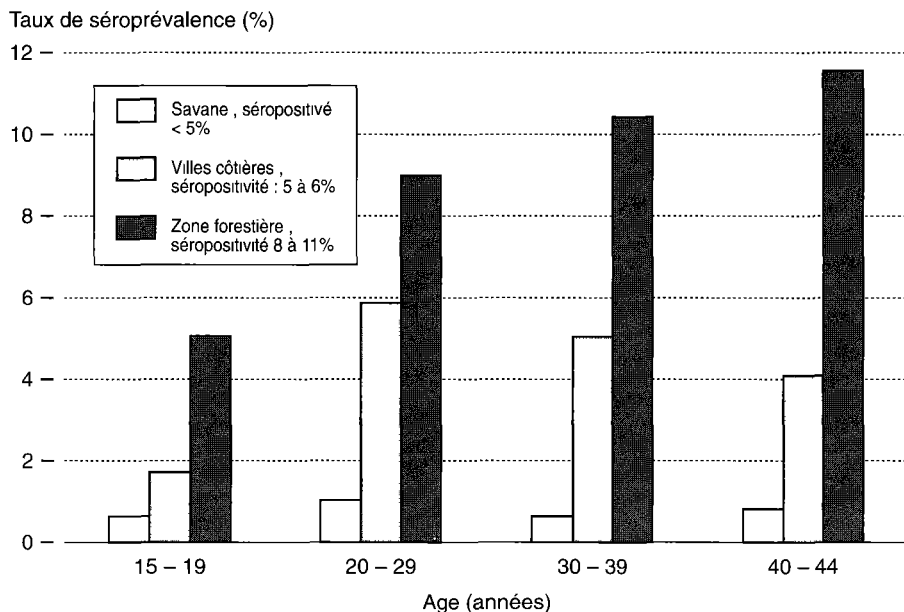


Figure 1. Taux de séroprévalence des anticorps anti-HTLV-1 selon l'âge et le lieu d'habitation.

Ces études montrent aussi qu'il existe un gradient croissant Nord-Sud de séropositivité HTLV-1. On s'aperçoit ainsi qu'une zone de forte séroprévalence des anticorps anti-HTLV-1 est circonscrite au biotope forestier du Sud-Cameroun, de la Guinée Equatoriale et du Gabon. Cette distribution suggère que des facteurs de l'environnement puissent influencer la séropositivité HTLV-1.

Enfin, les travaux réalisés au Gabon soulèvent l'hypothèse d'un facteur ethnique, les taux de séroprévalence évalués dans un même environnement variant de 5 % à 18 % selon la composition ethnique des villages investigués.

Pour mieux cerner ces différentes hypothèses épidémiologiques, une étude a été menée en 1990 en pleine forêt équatoriale du Sud-Cameroun, dans le département du Dja et Lobo. Elle a intéressé des villages mono-ethniques Boulou, Fang, Zaman et pygmées Baka. Tous les habitants recensés dans ces villages ont été inclus, soit au total 1567 personnes. Dans cette enquête, la positivité de la sérologie HTLV-1 a été définie, après screening Elisa, par un WB affirmant la présence de la protéine recombinante spécifique d'enveloppe P21.

L'analyse des données recueillies est encore en cours d'exploitation. Un certain nombre d'informations sont cependant disponibles qu'il faut toutefois considérer avec réserve :

1. Sur l'ensemble de la population, le taux de séroprévalence est de 3,6 %. Inférieur à 1,5 % avant l'âge de 10 ans, il augmente ensuite régulièrement avec l'âge (Figure 2) sans que l'on note de différence significative selon le sexe : 3,8 % chez l'homme vs 3,6 % chez la femme.

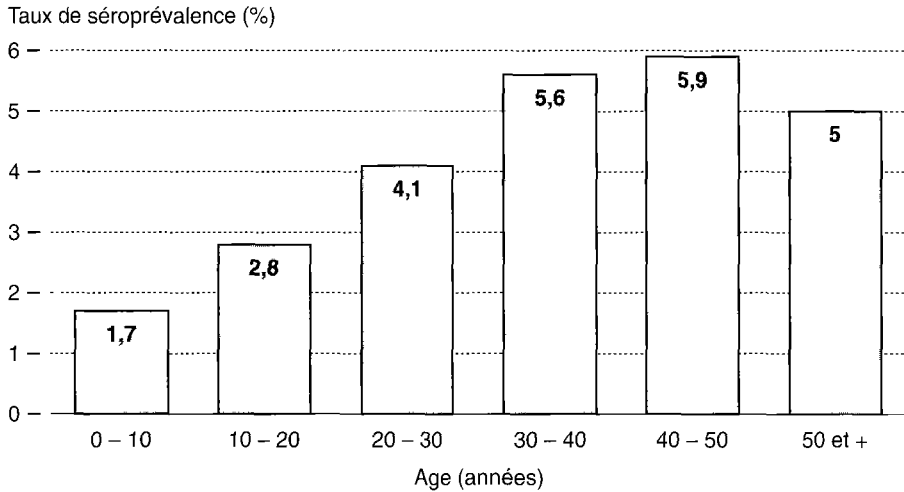


Figure 2. Taux de séroprévalence des anticorps anti HTLV-1 selon l'âge.
Dja et Lobo-Cameroun, 1990.

2. L'ethnie ne semble pas jouer de rôle : aucune liaison statistique n'est observée entre le taux de séroprévalence et l'appartenance aux groupes ethniques : Boulou : 2,9 %, Zaman : 3,3 %, Fang : 4,6 % et pygmées Baka : 5,7 %.

3. Pour ce qui est des modes de contamination :

- la transmission au sein du couple semble faible puisqu'on ne met pas en évidence de lien entre le statut sérologique de l'un ou de l'autre des conjoints vis-à-vis du HTLV-1. Il n'y a pas non plus de liaison entre sérologie tréponémique et rétrovirale (15,8 % TPHA + chez les séropositifs à HTLV-1 et 10,5 % chez les séronégatifs) ;

- en revanche, il est apparu que les enfants nés de mère séropositive avaient une probabilité accrue d'être infectés : 18 % vs 1,5 % dans le cas d'une mère séronégative.

4. En ce qui concerne les cofacteurs éventuels, l'étude s'est intéressée aux filarioses sanguicoles et cutanéodermiques, au paludisme et aux helminthiases intestinales.

Des liaisons positives sont apparues :

- chez l'enfant de moins de 15 ans avec l'anguillulose recherchée selon la méthode d'extraction de Baerman (46 % vs 20 %);

- chez l'adolescent et l'adulte jeune avec le portage de *Plasmodium falciparum* (38 % vs 14 %), notion peu décrite qui demande à être confirmée.

Restent encore à cerner les conséquences pathologiques de l'infection à virus HTLV-1 qui sont mal connues en Afrique Centrale. Un protocole d'évaluation (Dumas *et al.*) est en cours d'élaboration qui, à partir de la cohorte de séropositifs actuellement constituée, pourrait retenir un examen à composantes clinique, biologique et électrophysiologique avec suivi périodique selon des modalités qui restent à définir.

45

Etude critique des séroprévalences de HTLV-1 en Afrique à partir d'une expérience béninoise

D. HOUINATO*, R. JOSSE**, T. ZOHOUN***, M. VERDIER****, I. ZOHOUN, F. DENIS****, M. DUMAS*

* *Faculté de Médecine, Limoges, France.*

** *Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin.*

*** *Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou, Bénin.*

**** *CHU Dupuytren, Limoges, France.*

La distribution hétérogène de l'infection par HTLV-1 en Afrique est un fait bien connu.

Les études portant sur la séroprévalence de ce rétrovirus ont été faites de manière très disparate, prenant en compte soit des groupes spécifiques (MST, donneurs de sang), soit des populations choisies non aléatoirement. Peu d'études ont été réalisées sur des échantillons de population tirés au sort [4].

Entre mai 1988 et mars 1989, nous avons réalisé une enquête de séroprévalence de HTLV-1 sur un échantillon représentatif de la population béninoise. Cette étude portant sur 2 625 sujets a montré globalement un taux de séroprévalence de $1,5 \% \pm 0,5 \%$ en rapport avec les taux connus dans la sous-région [2-4].

Par ailleurs, un taux de $5,4 \% \pm 2,3 \%$ significativement plus élevé a été noté dans un des six départements concernés par l'enquête : l'Atacora. Au sein de ce département, différents taux ont été observés au niveau des trois sous-préfectures tirées au sort : $4,5 \%$ dans la sous-préfecture de Toucountouna (3/67) ; $1,6 \%$ dans celle de Djougou Urbain (2/124) ; $8,0 \%$ dans celle de Boukoubé (16/200). Pour mieux apprécier la répartition de la séroprévalence de HTLV-1 dans cette région, nous avons réalisé une nouvelle enquête.

Méthodologie

L'enquête a été réalisée sur 1 671 sujets, échantillon représentatif de la population de ce département de l'Atacora, situé au nord-ouest du pays et qui, au moment de l'enquête, était administrativement divisé en 14 sous-préfectures. Il comprend deux centres urbains importants : Natitingou, son chef-lieu (30 000 habitants), Djougou, grand carrefour commercial (60 000 habitants). La population, à prédominance rurale, vit dans un habitat dispersé (17 habitants/km²).

La répartition par sexe et par âge de cet échantillon figure sur le Tableau I. Le *sex-ratio* est de 0,95.

Un sondage à deux degrés a été effectué dans l'ensemble des 14 sous-préfectures. Chaque sous-préfecture était représentée au prorata de sa population. Au niveau de chaque sous-préfecture, des villages étaient tirés au sort. Au niveau de chaque village, les sujets à prélever étaient tirés au sort. Les tests de χ^2 et χ^2 corrigé de Yates ont été utilisés pour l'analyse des résultats.

Une fois les prélèvements effectués, les sérums après centrifugation étaient congelés à -20°C , puis transportés à Limoges dans des récipients isothermes pour analyse. Tous les sérums étaient à la fois dépistés par ELISA et IFI et ceux qui se révélaient positifs à l'une au moins de ces deux techniques étaient confirmés par *Western blot*.

Tableau I. Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge.

Age (ans)	Sexe	Hommes	Femmes	Total
Moins de 15		71 (49 %)	74 (51 %)	145
15 - 19		106 (47,7 %)	116 (52,3 %)	222
20 - 29		185 (42,8 %)	247 (57,2 %)	432
30 - 39		196 (45,7 %)	233 (54,3 %)	429
40 - 49		142 (57,7 %)	104 (42,3 %)	246
50 - 59		69 (56,1 %)	54 (43,9 %)	123
plus de 60		49 (66,2 %)	25 (33,8 %)	74
Total		818 (100 %)	853 (100 %)	1671

Résultats et commentaires

Prévalence globale

Parmi les 1 671 sujets de l'échantillon, 31 sont séropositifs pour HTLV-1, soit une séroprévalence de $1,86 \pm 0,66\%$. Elle est significativement inférieure à celle retrouvée dans ce même département au cours de l'enquête nationale, où elle se situait aux environs de $5,4\%$ ($p < 0,001$) [2, 3]. Dans cette étude antérieure cependant, seulement trois sous-préfectures avaient été tirées au sort dans ce département. La comparaison des résultats dans ces trois sous-préfectures entre les deux enquêtes ne révèle aucune différence significative ($\chi^2 = 1,32$) entre les séroprévalences de 1989 : $5,4\% \pm 2,3\%$ (21/391) et de 1990 : $3,5\% \pm 2,0\%$ (11/315) confirmant ainsi les résultats du travail initial, mais révélant aussi le rôle joué par le hasard dans le tirage au sort des lieux à enquêter, qui sont justement ceux où les prévalences sont les plus élevées.

Prévalence selon le sexe

Elle est de 1,29 % $\pm$ 0,77 % chez les sujets de sexe féminin (11/853) et remonte à 2,44 % $\pm$ 1,07 % chez les sujets du sexe masculin (20/818). Mais, contrairement à ce qui avait été constaté précédemment dans ce département, et en accord avec la plupart des données de la littérature, les deux sexes sont touchés de manière indistincte ($\chi^2 = 3,03$) [2-4].

Prévalence selon l'âge

En ce qui concerne l'âge, la séroprévalence passe de 2,06 % (3/145) chez les sujets âgés de moins de 15 ans à 1,73 % (23/1329) dans la tranche d'âge de 15-49 ans, pour remonter à 2,53 % (5/197) chez les sujets âgés de plus de 50 ans. Aucune différence significative n'a été notée entre ces différentes tranches d'âge, contrairement à ce qui est habituellement décrit dans la littérature [4].

Prévalence selon l'origine rurale ou urbaine des sujets

La prévalence est de 1,6 % en zone rurale (23/1422) contre 3,2 % (8/249) en zone urbaine. La différence entre ces deux pourcentages n'est pas statistiquement significative, contrairement aux données de la littérature [4].

Prévalence selon les différentes sous-préfectures

Elle est très variable d'une sous-préfecture à une autre (0 % à 7,2 %), confirmant ainsi l'existence d'isolats (clusters) qui avaient introduit un biais dans l'enquête nationale.

Conclusion

La séroprévalence révélée par cette enquête de l'Atacora est plus faible que celle obtenue au cours de l'évaluation antérieure et reste en rapport avec le taux de séroprévalence observé dans l'ensemble du pays.

Cette étude confirme les prévalences notées dans les trois sous-préfectures lors de la première enquête mais montre que dans l'ensemble du département la séroprévalence est identique à celle de tout le pays, étant nettement plus faible que celle obtenue au cours de la première enquête. Elle révèle ainsi le rôle joué par le hasard dans le tirage au sort des lieux à enquêter. Elle fait donc ressortir les difficultés à cerner la séroprévalence exacte de HTLV-1 dans toutes les enquêtes portant sur ce rétrovirus et effectuées en Afrique Noire. Ce phénomène pourrait expliquer les différences rapportées à travers la littérature et cet exemple du Bénin doit prêter à réflexions dans l'interprétation des prévalences de HTLV-1.

Références

1. Delaporte E., Petters M., Durand J.P., Dupont A., Schrijvers D., Bedjabaga L., Honoré C., Ossari S., Trabucq A., Josse R., Merlin M. (1989). Seroepidemiological survey of HTLV-1 infection among randomized populations of Western Central African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* ; 2 : 410-413.

2. Dumas M., Houinato D., Verdier M., Zohou, Th., Josse R., Bonis J., Zohoun I., Massougbdji A., Denis F. (1991). Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus I/II in Benin (West Africa). *AIDS Res Hum Retrovir* ; 7 : 483-487.
3. Houinato D. (1989). Etude de la séroprévalence du rétrovirus HTLV-1 en république du Bénin. *Thèse de doctorat en médecine*, Cotonou, 124 pages.
4. Larouze B., Peeters M., Monplaisir N., Trebucq A., Josse R., Le Hesran J.Y., Dazza M.C., Gaudebout C., Delaporte E. (1990). Epidémiologie de l'infection par HTLV-1 dans ses foyers d'hyperendémie (Japon, Afrique intertropicale, Caraïbes). *Rev Prat, Les rétroviroses tropicales* ; 23 : 2120-2123.

46

Réseau hospitalier de surveillance épidémiologique de l'infection HTLV-1 en Martinique (*premiers résultats*)

L. GROLIER-BOIS, D. SMADJA, G.G. BUISSON, J.C. VERNANT

Hôpital La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

La Martinique est connue depuis 1984 comme endémique pour le Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) [21, 15].

Dans ce contexte, un système de surveillance épidémiologique hospitalier a été mis en place en juin 1990, au CHRU de Fort-de-France. Ses objectifs sont : d'une part le recueil de données sur les cas martiniquais de paraplégie associée au HTLV-1 (PAH) et ceux de leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL) [3] ; d'autre part, la constitution d'une cohorte de sujets HTLV-1 positifs "asymptomatiques", permettant d'envisager des études comparatives.

Méthodologie

Le recueil semi-actif des données concerne les malades porteurs d'une PAH définie, selon les critères classiquement reconnus [16], positifs en ELISA et *Western blot* ou en amplification, selon la méthode PCR [6]. Les "asymptomatiques" sont des malades HTLV-1 séropositifs mais hospitalisés pour une pathologie autre qu'une PAH ou ATLL, dans les 9 services participant au réseau, ou vus en consultation de neurologie. Le fonctionnement du système repose sur un enregistrement rétrospectif des cas de PAH et

ATLL connus des services avant juin 1990 et prospectif depuis cette date, associant alors la collecte des données sur les asymptomatiques. L'insularité de la Martinique et l'existence d'un seul service hospitalier de neurologie nous permettent d'espérer une bonne exhaustivité de l'enregistrement des cas de PAH.

Les données collectées sont identiques quel que soit le statut : "malade" ou "asymptomatique". Pour les cas de PAH sont également notifiés les signes de début, leur date d'apparition et la date du diagnostic de l'infection. Saisie et analyse statistique unidimensionnelle sont strictement anonymes et réalisées à l'aide du logiciel épidémiologique EPI-INFO.

Résultats

Les résultats exposés ici ne concernent que l'étude comparative sur les PAH et "asymptomatiques" d'origine martiniquaise, connus au 30 juin 1991, soit 206 cas de PAH et 95 "asymptomatiques".

Le *sex-ratio* des 206 cas de PAH se caractérise par une nette prédominance féminine, non retrouvée au sein du groupe des "asymptomatiques". Les moyennes d'âge sont calculées par rapport à l'âge de début des premiers signes cliniques chez les malades, et par rapport à l'âge à la détection de la séropositivité pour les "asymptomatiques". La moyenne d'âge de ces derniers est plus élevée que celle de nos cas de PAH (Tableau I).

Tableau I. Moyenne d'âge et sexe selon le statut clinique.

	Nombre*		Moyenne âge**		p
	PAH	Asymptomatiques	PAH	Asymptomatiques	
Hommes	67	49	55,7 ans	60,0 ans	NS
Femmes	139	46	50,9 ans	55,8 ans	NS
Total	206	95	52,5 ans	58,0 ans	0,02
<i>Sex-ratio</i>	0,48	1,06			

* p = 0,00245 (test χ^2 -Odds-ratio: 2,2/ I.C. à 95 % : 1,31-3,75), ** test de l'écart réduit.

Les diagnostics et antécédents sont codés selon la classification internationale des maladies (9ème révision).

Le recrutement des asymptomatiques concerne essentiellement des malades hospitalisés pour des maladies de l'appareil circulatoire, des pathologies infectieuses, parasitaires, tumorales ou des maladies du système nerveux (Tableau II). 4,3% de 163 sujets testés sont doublement infectés HTLV-1/HIV. Parmi les 5 séropositifs pour le VIH au sein des "asymptomatiques", 4 sont des SIDA avérés. Au total, sur les 7 patients doublement infectés, 2 seulement sont des cas de PAH (Tableau III).

L'étude des antécédents connus retrouve un pourcentage de pathologies parasitaires plus élevé chez les PAH par rapport aux "asymptomatiques", représentées pour près de 70% de ces cas par des séquelles sérologiques d'infection à tréponème. Les troubles mentaux prépondérants chez les "asymptomatiques" sont essentiellement en rapport avec un éthylysme (Tableau IV).

La fréquence d'antécédents transfusionnels est de 16% parmi nos cas de PAH contre 6,3% parmi les "asymptomatiques" ($p = 0,03$ / Odds-ratio : 2.83 / I.C. à 95% : 1,08-7,83).

Tableau II. Répartition des 95 "asymptomatiques" selon les diagnostics.

		%
App. circul.	20	22,2
Infect./Parasito.	17	18,9
Tumeurs	12	13,3
Mal syst. nerveux	11	12,2
Endocr.	8	8,9
App. digestif	7	7,8
Tr. mentaux	6	6,7
Autres (resp. art., môle, mal. sang)	9	9,9
TOTAL	90 *	

* Ces 90 diagnostics concernent 65 des 95 asymptomatiques. 30 de ces derniers étant des donneurs de sang ou des femmes enceintes, consultant en neurologie à titre systématique.

Tableau III. Etude de la sérologie VIH selon le statut.

Résultat	PAH Nbre	%	Asympt. Nbre	%	Total Nbre	%
Positif	2	1,7	5	10,6	7	4,3
Négatif	114	98,3	42	89,4	156	95,7
Total	116	100	47	100	163	100

$p=0,02$ (test de Fisher). Odds-ratio = 0,15 / I.C. à 95 % : 0,025-0,9

Tableau IV. Répartition des antécédents connus selon le statut.

	PAH(415) (%)	Asymp.(76) (%)	$p (\chi^2)$
Parasit.	27,3	11,8	<0,001
App.circ.	15,2	26,3	0,027
Infections	14,0	9,2	NS
Troubles mentaux	8,9	27,6	<0,001
Ost. art.	8,2	2,6	NS
Endocr.	6,0	7,9	NS
Tumeurs	5,3	5,3	NS

La répartition des asymptomatiques selon les communes de naissance ne retrouve pas la nette concentration dans le secteur Nord Atlantique de l'île, connue de longue date pour les cas de PAH. Les autres secteurs sont également concernés. Seul le Nord Caraïbe apparaît peu touché, et ce de façon identique quel que soit le statut du séropositif, porteur d'une PAH ou non (Tableau V).

Tableau V. Répartition selon la commune de naissance (regroupement en secteurs).

Secteur	PAH(206)	Asympt.(90)
Nord Atlantique	33,0%	21,1%
Nord Caraïbe	7,8%	7,8%
Centre	19,9%	30,0%
Sud Atlantique	27,2%	21,1 %
Sud Caraïbe	12,1%	20,0%

P=0,05 (test χ^2)

Discussion

De l'ensemble de ces résultats se dégagent quelques éléments qui méritent d'être discutés.

- La moyenne d'âge élevée de nos asymptomatiques reflète en fait le recrutement hospitalier de notre système. S'il n'est pas permis d'espérer mettre alors en évidence l'augmentation du pourcentage de séropositifs avec l'âge, connue tant au Japon [12] qu'en Afrique [22], nous disposons en revanche là d'un échantillon de sujets qui présentent le maximum de chance de garder leur statut d'"asymptomatique", permettant d'envisager des études comparatives fiables vis-à-vis d'autres facteurs.

- Le *sex-ratio* des cas de PAH est de 0,48, et égal à 1 chez les simples séropositifs pour le HTLV-1. Cette constatation mérite d'être vérifiée sur un plus large effectif.

Certaines études entreprises chez des population africaines, caraïbéennes ou panaméennes corroborent nos propres résultats [2, 4, 5, 7, 18, 22] ; d'autres au contraire retrouvent une différence significative de la séropositivité, qu'il s'agisse du Japon [12], de l'Afrique [9], de l'Amérique du Sud [13] ou de la Caraïbe [19].

- Le lien entre le HTLV-1 et le HIV reste aussi à préciser. L'influence du HIV favorisant le développement de la paraplégie a été récemment évoquée dans la littérature [1] . A l'heure actuelle, le biais lié aux non-réponses est trop important dans notre étude : il ne nous est pas encore permis de confirmer ou d'infirmer une telle hypothèse, ou de suggérer l'influence d'autres pathologies sur l'expression clinique de la séropositivité.

- Selon nos données, le risque pour un séropositif de développer une PAH apparaît trois fois plus élevé en cas d'antécédent transfusionnel. Nous devons, certes, nuancer ce résultat du fait de la faiblesse de notre effectif d'asymptomatiques ; cependant, la responsabilité de la transfusion de sang contaminé, largement établie en particulier par les études japonaises, ne saurait être remise en question [17]. Le tableau clinique des cas de PAH post-transfusionnelle décrits dans la littérature est d'ailleurs tout à fait typique, de survenue précoce dans un délai de 5 à 21 mois suivant la transfusion [8, 10, 20].

- Enfin, l'étude comparative de la répartition selon la commune de naissance de nos cas de PAH et de nos témoins "asymptomatiques" nous suggère des hypothèses de recherche tout à fait intéressantes.

L'éruption de la Montagne Pelée en 1902 pourrait éventuellement expliquer le faible pourcentage relatif tant des simples séropositifs que des cas de PAH originaires du secteur Nord Caraïbe.

L'éventualité de cofacteurs environnementaux influençant l'expression clinique du virus est évoquée devant une répartition des asymptomatiques sur l'île relativement homogène, contrastant avec la prédominance des cas de PAH dans le secteur Nord Atlantique. Cette caractéristique épidémiologique de la maladie en Martinique a été reconnue très vite, dès l'observation des 44 premiers cas autochtones [23].

L'influence de l'environnement est le plus souvent reliée à l'infection virale proprement dite, avec un rôle favorisant la transmission joué par un niveau socio-économique peu élevé [4, 13, 14]

Evoqué également dès 1985 comme éventuel cofacteur favorisant l'expression clinique du virus, peu d'études ont en fait été entreprises afin de préciser ce rôle éventuel de l'environnement vis-à-vis du HTLV-1 [11].

L'endogamie par ailleurs plus prononcée dans le secteur Nord Atlantique pourrait participer également à l'explication de cette focalisation des cas, en permettant à d'éventuels cofacteurs liés à l'hôte de s'exprimer.

Conclusion

Si, actuellement, la taille réduite de notre effectif limite la portée de nos résultats, c'est dire combien cette étude, première du genre réalisée en Martinique, mérite d'être poursuivie, afin de conforter des hypothèses de recherches ultérieures.

Références

1. Berger J.R., Raffanti S., Svenningsson A., Mc Carthy M., Snodgrass S., Resnick L. (1991). The role of HTLV in HIV-1 neurologic disease. *Neurology* ; 41 : 197-202.
2. Biggar R.J., Saxinger C., Gardiner C., Collins W.E., Levine P.H., Clark J.W., *et al.* (1984). Type-I HTLV antibody in urban and rural Ghana. *West Africa Int J Cancer* ; 43: 215-219.
3. Blattner W.A., Clark J.W., Gibbs W.N., Williams C.K.O., Nomura A., Manns D., *et al.* (1985). HTLV : epidemiology and relationship to disease. In : Miwa M. *et al.* eds. *Retroviruses in human lymphoma/leukemia*. Japan Sci. Soc. Press., Tokyo/VNU Science Press, Utrech ; 93-108.
4. Blattner W., Saxinger C., Riedel D., Hull B., Taylor G., Cleghorn F., *et al.* (1990). A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3: 1102-1108.
5. Clark J., Saxinger C., Gibbs W.N., Lofters W., Lagranade L., Deceulaer K., *et al.* (1985). Seroepidemiologic studies of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I in Jamaica. *Int J Cancer* ; 36: 37-41.
6. d'Auriol L., Vernant J.C., Ouka M., Nerienet E., Buisson G., Neisson-Vernant C., *et al.* (1990). Diagnosis of HTLV-I infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction amplification in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol* ; 32: 113-116.
7. Delaporte E., Peeters M., Simoni M., Piot P. (1989). HTLV-I infection in Western Equatorial Africa. *Lancet* ; 2 : 1226.
8. Delarmerter R.B., Carr J., Saxton E.H. (1990). HTLV-I viral-associated myelopathy after blood transfusion in a multiple trauma patient. *Clinical Orthopaedics and Related Research* ; 260 : 191-194.

9. Dumas M., Houinato D., Verdier M., Zohoun Th., Josse R., Bonis J., *et al.* (1991). Seroepidemiology of Human T-cell Lymphotropic Virus type I/II in Benin (West Africa). *AIDS Res Hum Retrovir* ; 7 : 447 - 451.
10. Gout O., Baulac M., Gessain A., Semah F., Saal F., Peries J., *et al.* (1990). Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* ; 322: 383-388.
11. Ito Y. (1985). The epidemiology of Human T-cell Leukemia/lymphoma virus. *CurrTop Microbiol Immunol* 115 : 99-112.
12. Kajiyama W., Kashiwagi S. (1989). Seroepidemiology of HTLV-I in Japan. In :Roman C., Vernant J.C., Osame M., eds. *Neurology and Neurobiology 51: HTLV-I and the nervous system..* Alan R. Liss : 505-516.
13. Maloney E.M., Ramirez H., Levin A., Blattner W.A. (1989). A survey of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in South-Western Colombia. *Int J Cancer* ; 44: 419-423.
14. Merino F., Robert-Guroff M., Clark J., Biondo-Bracho M., Blattner W.A., Gallo R.C. (1984). Natural antibodies to human T-cell leukaemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer* ; 43 : 501-506.
15. Monplaisir N. (1989). Infection HTLV-I en Martinique. *Colloque INSERM, SIDA* ; 200 : 149-157.
16. Osame M. (1990). La myélopathie associée au HTLV-I au Japon. *Rétrovirus* ; 3 : 69-71.
17. Osame M., Janssen R., Kubota H., Nishitani H., Igata A., Nagataki S., *et al.* (1990). Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan : association with blood transfusion. *Ann Neurol* ; 28 : 50-56.
18. Reeves W.C., Saxinger C., Brenes M.M., Quiroz E., Clark J.W., Hoh M.W., *et al.* (1988). Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroepidemiology and risks factors in metropolitan Panama. *Am J Epidemiol* ; 127 : 532-539 .
19. Riedel D.A., Evans A.S., Saxinger C., Blattner W. (1989). A historical study of human T lymphotropic virus type I in Barbados. *J Infect Dis* ; 159 : 603-609.
20. Sakai Y., Yao H., Sadoshima S., Fujishima M., Okochi K. (1989). Development of HTLV-I associated myelopathy (HAM) in a seroconverted patient for antibody to HTLV-I. *J Neurol Neurosurg* ; 52 : 1445.
21. Schaffar-Deshayes L., Chavance M., Monplaisir N., Courouge A.M., Gessain A., Blesonski S., *et al.* (1984). Antibodies to HTLV-I p24 in sera of blood donors, elderly people and patients with hematopoietic diseases in France and in French West Indies. *Int J Cancer* ; 34: 667-670.
22. Verdier M., Denis F., Sangare A., Barin F., Gershy-Damet G., Rey J.L., *et al.* (1989). Prevalence of antibody to human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) in populations of Ivory Coast. *West Africa J Infect Dis* ; 160 : 363-370.
23. Vernant J.C., Maurs L., Gout O., Buisson G., Plumelle Y., Neisson-Vernant C., *et al.* (1988). HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis in Martinique : a reappraisal. *Ann Neurol* ; 23 (suppl) : 133-135.

47

HTLV-1 et onchocercose dans la population noire de Esmeraldas en Equateur

R. GOUDERIAN*, A. GUEVARA*, R.CEVALLOS**, C. ARANGO **,
E. BERNAL***, I. BORRERO***

* *Desarrollo Comunitario Vozandes, Quito, Equateur.*

** *CHU Dupuytren, Limoges, France.*

*** *Universidad del Valle, Cali, Colombie.*

Le virus HTLV-1 est le premier rétrovirus isolé chez l'homme [13]. Il a été retrouvé associé à la leucémie à cellules T [3] et à la paraparésie spastique tropicale (PST) [14], neuromyélopathie chronique endémique à la Jamaïque, à la Martinique [7], en Colombie [16], aux Seychelles [17], au Japon, en Côte d'Ivoire [6], au Pérou [8].

Récemment ont été rapportés des cas associant une séropositivité pour le virus HTLV-1 à des atteintes musculaires et nerveuses de type dégénératif et inflammatoire telles que la polymyosite [11], la sclérose en plaques [10] ou la maladie de Parkinson [15].

En Equateur, il n'y a pas eu de publication sur la paraparésie spastique tropicale (PST) ; cependant, l'existence en Colombie, pays voisin d'une population noire porteuse du virus HTLV-1 et de PST [1], nous a amené à étudier la séroprévalence de ce rétrovirus chez des individus de race noire de Esmeraldas-Equateur.

Méthodologie

Cinquante-neuf échantillons ont été prélevés entre septembre et octobre 1990, provenant d'individus noirs résidant dans la rivière du "Cayapas, Esmeraldas, Equateur". Il s'agis-

sait de 45 hommes et de 14 femmes ayant un âge compris entre 18 et 72 ans. Tous les sujets avaient une onchocercose, filariose endémique dans cette région.

La technique sérologique utilisée pour la mise en évidence des anticorps HTLV-1 a été une méthode Elisa (Cambridge et Dupont). Les résultats ont été confirmés par le RIA p24 et le *Western blot*.

Résultats

Une séropositivité a été trouvée chez 4 sujets, soit une séroprévalence de 6,8 %. Il s'agit de 2 hommes âgés de 22 et 23 ans et de 2 femmes âgées de 27 et 44 ans. Ces sujets ne présentaient pas de symptomatologie compatible avec une PST.

Conclusion

Il s'agit d'un échantillon assez réduit par rapport à la population noire de l'Equateur. Cependant, les résultats montrent la présence d'anticorps HTLV-1 (6,8 %) dans cette population noire résidant en Equateur.

Une séroprévalence, beaucoup plus faible, de 0,42 % a été évaluée entre 1988 et 1990 [4] dans un échantillon qui comportait 1062 sérums provenant de plusieurs régions et ethnies de l'Equateur.

Des séroprévalences beaucoup plus importantes ont été rapportées, en Colombie 100 % et 86,7 % [18,1], au Pérou 50 % [8], à la Jamaïque 85 % [11], à Porto Rico 0,2 % [9], en Papousie 15,5 % [2], en Afrique Equatoriale 29 % [5].

De nouvelles enquêtes sérologiques devraient permettre de mieux déterminer la séroprévalence pour le rétrovirus HTLV-1 dans la population noire de Esmeraldas en Equateur.

Références

1. Arango C., Concha M., Zaninovic V., *et al.* (1988). Epidemiology of tropical spastic paraparesis in Colombia and associated HTLV-1 infection. *Ann Neurol* ; 23 (suppl) : 161-165.
2. Babona D.V., Nurse G.T. (1988). HTLV-1 antibodies in Papua New Guinea. *Lancet* ; 12 : 1148.
3. Blattener W.A., Gibbs W.N., Saxinger C., *et al.* (1983). Human T-cell lymphotropic virus associated-leukemia : lymphoma in Jamaica. *Lancet* ; 2 : 61-64.
4. Cevallos R., Barberis L., Evans L., Barriga J., Verdier M., *et al.* (1990). HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 seroprevalence surveys in continental Ecuador and Galapagos. *AIDS* ; (4) : 1300-1301.
5. Delaporte E., Peeters M., Simoni M., Piot P. (1989). HTLV-1 infection in Western equatorial Africa. *Lancet* ; 18 : 1226.
6. Gessain A., Francis H., Sonan T., *et al.* (1986). HTLV-1 and tropical spastic paraparesis in Africa. *Lancet* ; 2 : 698.
7. Gessain A., Vernant J.C., Maurs L., *et al.* (1985). Antibodies to human T-cell lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 407-410.

8. Johnson R.T., Griffin D.E., Arregui A., *et al.* (1988). Spastic paraparesis and HTLV-1 Infection in Peru. *Ann Neurol* ; 23 (suppl) : 151-155.
9. Kaplan J.E., Yamamura Y., Rios-Olivares E.O., *et al.* (1989). Seroprevalence of human T lymphotropic virus type I in Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg* ; 40 (6) : 659-662.
10. Madden D.L., Mundon F.K., Tzan N.R., *et al.* (1987). Serological studies of patients with multiple sclerosis controls and other neurological diseases : antibodies to HTLV-1, 2, 3. *Neurology* (sous presse).
11. Morgan O., Mora C., Rodgers-Johnson P., Char G. (1989). HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. *Lancet* ; 18 : 1184-1186.
12. Osame M., Matsumoto M., Usuku K., *et al.* (1987). Chronic progressive myelopathy with elevated antibodies to human T-cells. *Ann Neurol* ; 21 : 117-122.
13. Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D., Gallo R.C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 77 : 7415-18 UI : 81175160.
14. Rodgers-Johnson P., Gajdusek D.C., Morgan O., *et al.* (1985). HTLV-1 and HTLV-3 antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 1247-1248.
15. Rodgers-Johnson P., Garruto R.M., Yanagihara R., *et al.* (1986). Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam : a 30 years evaluation of clinical and neuropathologic trends. *Neurology* ; 36 : 7-13.
16. Roman G., Spencer P.S., Schoenberg B.S. (1985). Tropical myeloneuropathies : the hidden endemias. *Neurology* ; 35 : 1158-1170.
17. Roman G., Spencer P.S., Schoenberg B.S., *et al.* (1987). Tropical spastic paraparesis : HTLV-1 antibodies in patients from Seychelles. *N Engl J Med* ; 316 : 51.
18. Zaninovic V., Biojo R., Arango C., *et al.* (1986). El virus HTLV-1 como posible causa de la paraparesia espastica del Pacifico. *Colombia Med* ; 17 : 2-8.

48

Lèpre et circulation rétrovirale (HIV - HTLV-1) au Bénin : études préliminaires

R. JOSSE*, F. DENIS**, F. AHOUANOGBO*, T. ZOHOUN***,
D. HOUINATO(***)(****), M. DUMAS****

* *Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin.*

** *CHU Dupuytren, Limoges, France.*

*** *Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou, Bénin.*

**** *Faculté de Médecine, Limoges, France.*

Objectifs

Déterminer la prévalence des marqueurs de VIH-1, VIH-2, HTLV-1 chez les lépreux et dans les populations témoins. Etudier l'influence des formes de lèpre et des zones géographiques sur les séropositivités éventuelles.

Méthodologie

Enquête cas-témoins prenant en compte :

- 124 malades hanséniens, âgés de plus de 13 ans, représentant l'ensemble des sujets vivants en léproserie dans les 6 départements du Bénin.
- 124 témoins, choisis au sein de la population générale et appariés strictement sur l'âge, le sexe et l'origine géographique.

Examens de laboratoire

Dépistage	• VIH par Elisa Abbott recombinant HIV-1/HIV-2 EIA. • HTLV-1 par Elisa Abbott HTLV-1 EIA.
Confirmation	• HIV par <i>Western blot</i> Pasteur (Rapid LAV Blot 1 et 2). • HTLV1 par W. B. "maison" avec la souche HUT 102.

Résultats

	Lépreux(%)	Témoins(%)	Statistique
VIH	0	0,8	N. S.
HTLV-1	4,8	2,4	N. S.

- Aucune influence de la forme sur le portage d'anticorps anti-HTLV-1 (PB = 4,7 %, MB = 4,8 %).
- Existence d'un "cluster" HTLV-1 chez les lépreux de l'Atacora (16,6 %).

Conclusions

Concernant VIH

- Circulation nulle pour VIH-1 et 2 chez les malades atteints de la lèpre.
- Faible séropositivité chez les témoins (0,8 %) en rapport avec les chiffres d'une enquête nationale sur un échantillon représentatif de la population générale ($0,7 \pm 0,3$ %).

Concernant HTLV-1

La séroprévalence chez les lépreux (4,8%) ne diffère pas significativement de celle des témoins (2,4 %) dont les résultats se rapprochent de ceux trouvés lors de l'enquête nationale ($1,8 \pm 0,5$ %).

Comme lors de cette dernière, on note pour les malades hanséniens, une séroprévalence nettement plus élevée dans le département de l'Atacora.

49

Situation des rétrovirus HTLV-1 et HIV en Ethiopie

T. REDDA*, D. FROMMEL*, M. ABEBE*, M. VERDIER**, F. DENIS**

* *Faculty of Medicine, Addis Abeba, Ethiopie.*

** *CHU Dupuytren, Limoges, France.*

Au cours des trois dernières années, nous nous sommes tout particulièrement intéressés à l'étude des relations existant entre les rétrovirus, tout particulièrement HTLV-1 et les neuropathies, en Ethiopie. Trois groupes de patients originaires de différentes zones de l'Ethiopie ont été étudiés (Tableau I).

Tableau I. Séroprévalence de HTLV-1 et HIV chez des patients en Ethiopie.

Patients	HTLV-1		HIV	
	Patient Non (%)	Témoin Non (%)	Patient Non (%)	Témoin Non (%)
Groupe 1				
Lathyrisme	2/230 (0)	0/270 (0)	0/230 (0)	0/270 (0)
Groupe 2				
PST	2/22 (9)	0/46 (0)	0/22 (0)	0/46 (0)
Autres	2/26 (8)	0/46 (0)	7/26 (27)	0/46 (0)
Groupe 3				
Lèpre	1/250 (0,4)	0/365 (0)	8/250 (3,2)	9/365 (2,5)
Dermatologie	2/248 (0,8)	0/365 (0)	7/248 (2,8)	9/365 (2,5)

Les échantillons de sérum de tous les patients et des sujets contrôlés, appariés pour l'âge et le sexe, ont été soumis à des tests de dépistage par technique immunoenzymatique avec contrôle si nécessaire par *Western blot*. Les tests ont été réalisés dans le département de Bactériologie-Virologie de la Faculté de Médecine de l'Université de Limoges.

Groupe I

L'étude a été conduite dans le nord-ouest de l'Ethiopie où le neurolathyrisme est fréquent. Cette neuropathie se présentant comme une paraparésie spastique chronique est liée à une consommation excessive d'une variété de haricot qui contient un acide aminé neurotoxique : la bêta N-oxalyl alanine (BOAA). Cette affection observée par ailleurs en Inde et au Bangladesh provoque des tableaux cliniques assez proches de la paraparésie spastique tropicale (PST). Dans la zone où l'étude a été entreprise, la prévalence du lathyrisme est de 6 pour 1000. Comme cela apparaît dans le Tableau I, aucun patient et aucun sujet du groupe contrôle n'était infecté par les rétrovirus HTLV-1 ou HIV.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux obtenus par Karpas et Weiss qui n'ont retrouvé aucune positivité HTLV chez les immigrants juifs d'origine éthiopienne qui provenaient de la région où a été conduite l'enquête.

Groupe II

L'enquête de séroprévalence a été réalisée chez des patients présentant des neuropathies et tout particulièrement des PST. Sur les 22 cas, deux seulement (9 %) présentaient une séropositivité pour HTLV-1.

Une séroprévalence comparable a été retrouvée chez les patients présentant d'autres pathologies neurologiques. Tous les contrôles de PST étaient négatifs pour HTLV. Une séroprévalence HIV non négligeable (27 %) a été retrouvée chez les patients présentant d'autres neuropathies.

Groupe III

Dans ce groupe, ont été comparés des lépreux et des consultants de dermatologie à des sujets témoins normaux. Les séropositivités pour HTLV-1 et HIV ne sont pas significativement différentes chez les lépreux, les consultants de dermatologie et les témoins. Ces résultats sont différents de ce qui a été observé dans d'autres régions d'Afrique où des "clusters" HTLV-1 ont été rapportés chez les lépreux.

Conclusion

- La séropositivité HTLV-1 est faible dans la population générale de différentes régions d'Ethiopie, confirmant une faible pénétration de ce rétrovirus.
 - La séroprévalence HTLV-1 est faible aussi bien chez les témoins que chez les patients (paraparésies spastiques ou lépreux).
 - Les premières séropositivités HIV retrouvées en Ethiopie datent de 1985. Depuis, il existe une progression dramatique de la séroprévalence HIV qui atteint 4% chez les jeunes donneurs de sang et 30% chez des prostituées dans différentes villes. Cette pénétration du virus HIV dans la population générale peut entraîner des interactions avec HTLV-1.
- Pour évaluer ces interrelations, les groupes de populations précédemment décrits viennent d'être à nouveau prélevés afin de surveiller l'évolution des séroprévalences HIV et HTLV-1.

50

HTLV-1 et paraparésie spastique tropicale au Maroc

M. BOUCETTA, M. CHOUKRI, M. ACHOURI, A. SAMI, M. AMRATI,
A. BENSLIMANE

Centre Hospitalier Ibnou Rochd, Casablanca, Maroc.

Notre travail se propose d'étudier le taux des anticorps anti HTLV-1 chez 145 patients marocains ayant des myélopathies progressives non compressives sans notion de rémission spontanée ni de rechute.

Méthodes et patients

L'échantillon comprend 92 hommes et 53 femmes âgés de 17 à 64 ans avec une moyenne de 35 ans. Les patients ont été hospitalisés dans les services de neurologie des CHU de Casablanca et de Rabat. La recherche des AC anti-HTLV-1 dans le sérum a été effectuée chez tous ces patients et dans le LCR chez les séropositifs sauf chez une patiente. La recherche a été réalisée par la technique Elisa, dans un premier temps, avec confirmation si nécessaire par la technique du *Western blot*.

Résultats

Parmi les 145 sérums testés, 3 avaient des anticorps anti-HTLV-1, soit un taux de 2,07 %.

Les sérums positifs concernent tous des sujets atteints de paraparésie spastique tropicale (PST) au sein des myélopathies chroniques avec paraplégies spastiques sans cause apparente. Pour cette seule catégorie de patients, le taux de positivité s'élève alors

à 7,5 % (3/40). Les 3 malades séropositifs, de sexe féminin, sont âgées respectivement de 55, 34 et 26 ans. L'affection avait évolué pendant une période de 18 mois à 4 ans. Les signes cliniques étaient classiques : impotence motrice, paresthésies distales, troubles sphinctériens. La myélographie était normale dans tous les cas. L'évolution de la paraplégie a été stationnaire sans rémission ni brusque aggravation avec un handicap d'intensité variable. La NFS était normale. L'étude du LCR a montré une hyperalbuminorrachie à 0,63 g/l, la sérologie syphilitique dans tous les cas a été négative et la sérologie HTLV-1 effectuée dans le LCR dans deux cas seulement a été positive une fois. Les immunoglobulines sériques et du LCR recherchées dans un seul cas étaient normales.

Discussion

Cette série comporte 145 cas de neuropathies dont 40 myélopathies pouvant entrer dans le cadre des PST. Ces dernières forment avec les neuropathies ataxiques tropicales (NAT) les deux principales entités cliniques de neuromyélopathies d'étiologie indéterminée dont la fréquence dans les pays tropicaux est très élevée. Les NAT se caractérisent cliniquement par un syndrome radiculocordonal postérieur parfois associé à des troubles auditifs et visuels ; elles ont été surtout décrites au Nigéria et à la Jamaïque. Les PST, quant à elles, se définissent d'après Vernant [4] comme étant "une paraplégie ou paraparésie spastique d'installation progressive et d'évolution subaiguë ou chronique, sans rémission ni poussées évolutives régressives, avec une myélographie au métrizamide normale, une absence de signes cliniques associés neurologiques ou autres". Ce sont ces critères qui nous ont permis de sélectionner nos malades atteints de PST.

L'âge des malades varie entre 21 et 55 ans avec une moyenne de 35 ans. Cela est compatible avec les données de la littérature qui rapportent un pic d'incidence des PST vers la 3ème-4ème décennie. La PST semble toucher avec prédilection la femme [2], contrairement à notre étude (27 hommes, 13 femmes). La race noire constitue la grande majorité des patients atteints de PST, bien que d'autres races puissent également être affectées. La PST sévit la façon endémique à la Jamaïque, en Colombie, aux Seychelles, en Inde, et dans divers pays d'Afrique Noire [1]. Au Maroc, le recrutement de 40 cas de PST dans les deux services de neurologie de Rabat et de Casablanca en deux ans seulement représente un taux non négligeable [3].

La comparaison de nos cas séropositifs avec ceux décrits à la Martinique [4], en Colombie [2] et en Jamaïque fait apparaître certaines similitudes sur le plan clinique : le début progressif, les troubles moteurs souvent bilatéraux avec déficit d'intensité variable sont toujours au premier plan. Ils peuvent être associés à des troubles sensitifs minimes à type de paresthésies ou de troubles sphinctériens. Les douleurs dorso-lombaires sont souvent mentionnées dans la littérature. Nous n'avons pas noté de dissémination sus-médullaire, ni d'atteinte des paires crâniennes rejoignant par ce fait les études colombiennes et martiniquaises.

Les examens radiologiques (myélographie et scanner) sont normaux aussi bien chez nos patients que dans la littérature. Dans notre série également, HTLV-1 n'est pas à l'origine d'affections hématologiques.

Conclusion

La forte endémicité d'HTLV-1 en Afrique et la proximité du Maroc des pays tropicaux africains, nous a amené à étudier la prévalence des anticorps anti-HTLV-1 chez des patients atteints de PST ; elle est de 7,5 %, soit une faible prévalence de l'infection à HTLV-1 au Maroc, ce qui est en accord avec d'autres études réalisées en 1985 sur une population marocaine saine avec une prévalence de 0,5 %. Nous avons noté, en outre, l'absence de cas de sclérose en plaques.

Références

1. Roman G.C. (1987). Retrovirus associated myelopathies. *Arch Neurol* ; 44 : 659-663.
2. Roman G.C., *et al.* (1985). Tropical spastic paraparesis : a neuroepidemiological study in Colombia. *Ann Neurol* ; 17 : 361-365.
3. Rachidi Alaoui F. (1988). Les myélopathies progressives non compressives. Thèse de Médecine de Rabat, n°80.
4. Vernant J.C., Gessain A., Gout O., *et al.* (1986). Paraparésies spastiques tropicales en Martinique : haute prévalence d'anticorps HTLV-1. *Presse Med* ; 15 (9) : 419-422.

51

Place du HTLV-1 dans la pathologie neurologique à Dakar

A.G. DIOP, M. N'DIAYE, M. DIAGNE, J.B. MAUFERON, D. THIAM,
A. GAYE, I.P. N'DIAYE

CHU de Dakar-Fann, Dakar, Sénégal.

Le Sénégal est encore une zone à faible prévalence pour HTLV-1 (moins de 1 %). Afin d'apprécier la prévalence de ce rétrovirus parmi les affections neurologiques et plus particulièrement parmi les neuromyélopathies tropicales, une étude a été conduite dans le service de neurologie du CHU de Dakar entre mars 1987 et décembre 1990.

Patients et méthodes

Patients

L'étude a concerné 739 patients hospitalisés et 20 patients suivis à titre externe pour paralysie faciale *a frigore*. 52 % des patients étaient de sexe masculin ; ils étaient âgés de 4 à 107 ans et ont eu des examens biologiques et, si nécessaire, neuroradiologiques.

Sérologie rétrovirale

Les 759 prélèvements sériques ont été analysés au Laboratoire de Bactériologie-Virologie (LBV) de l'Université de Dakar (ELISA et *Western blot* pour confirmation) et au Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar-CNTS- (ELISA ; WB en collabo-

ration avec le LBV et Immunologic Associates-IA-, USA ; RIPA en collaboration avec IA et le Central Laboratory of Blood Transfusion Services, Hollande).

N'ont été retenus comme positifs que les sera confirmés par WB et/ou RIPA (dans 3 cas).

Résultats

Parmi les 759 séra, 9 ont une séropositivité rétrovirale pour HTLV-1 (soit 1,2 %) avec 3 cas de coinfections : un HTLV-1 + HIV-2 et deux HTLV-1 + HIV-1. Ces 3 coinfections ont été observées chez des patients atteints de neuromyélopathies (dont 2 tableaux de TSP).

Les patients séropositifs sont 6 fois des femmes âgés de 37 à 60 ans (Tableau I).

Tableau I. Diagnostics et sérologie des 9 patients séropositifs.

Sexe	Age/ans	HTLV-1	HIV-1	HIV-2	Diagnostic
F	37	+	0	+	Paraplégie spastique
F	40	+	+	0	Paraplégie spastique
F	45	+	0	0	Sciatique par hernie discale
F	47	+	0	0	Accident vasculaire cérébral ischémique
F	58	+	0	0	Hémorragie méningée pure
F	60	+	0	0	Accident vasculaire cérébral ischémique
M	46	+	0	0	Mal de Pott
M	47	+	0	0	Polynévrite éthylique
M	55	+	+	0	Paraplégie spastique

Commentaires

Cette prévalence de 1,2 % chez ces 759 patients est comparable à celle de la population générale qui est en moyenne de 1 % [4] : 1,2 % chez les paysans [3], 0,30 % chez les femmes enceintes et 3,1 % chez les prostituées [2].

En revanche, la séoprévalence de HTLV-1 au sein de la population neurologique qui était de 0,92 % (dont la moitié coinfectée HIV-2) [1] a doublé en 2 ans. Est-ce le reflet d'une réelle évolution exponentielle de cette séoprévalence ? Est-ce le résultat de la systématisation de la sérologie rétrovirale lors du bilan biologique de nos patients pendant cette période d'étude ? ... Ces questions trouvent difficilement des réponses définitives.

Il est à noter que parmi les 20 patients présentant une paralysie faciale isolée *a frigore* aucune séropositivité rétrovirale (ni à HTLV-1 ni à HIV) n'est retrouvée.

Il est intéressant de constater que les seules séropositivités pour HTLV-1 ont été décelées chez trois patients ayant une paraplégie spastique pouvant rentrer dans le cadre des paraplégies spastiques tropicales mais il est difficile de déterminer avec précision le rôle de ce rétrovirus puisque dans les trois cas il y avait coinfection avec HIV. Les neuromyélopathies tropicales qui regroupent aussi bien les formes spastiques que les formes polynévritiques représentent 14 % du total des hospitalisations pendant la même période.

Références

1. Dumas M., Ramiandrisoa H., Verdier M., Denis F., Vallat J.M., Hugon J., Leonard G., Giordano C., Akani F., Boa F., Kouassi B.E., Ndiaye I.P., Ndiaye M., Diop A.G., Kabore J., Tranchant D., Debouverie M., Grunitzky E.K., Belo M. (1990). Rôle des rétrovirus dans les affections neurologiques et les paraplégies spastiques en Afrique de l'Ouest. Volume des Comptes rendus "Infections of the Nervous System". Montego Bay, Jamaica, 7-9 May 1990.
2. Gaye A., Ndiaye I.P., Ndiaye M., Hane A., Ndir M., Millan J., Denis F., Mboup S. (1988). Preliminary survey of HTLV-1 in Senegal. III Int Conf on AIDS and Ass Can in Africa. Arusha, FP20.
3. Hunsmann G., Bayer H., Schneider J., Schmitz H., Kern P., Dietrich M., Buttner D.W., Goudeau A., Kulkarni G., Fleming A.F. (1984). Antibodies to ATL/HTLV-1. *Africa Med Microbiol* ; 173 : 167-170.
4. Larouze B., Peeters M., Monplaisir N., Trebucq A., Josse R., Le Hesran J.Y., Dazza M.C., Gaudebout E., Delaporte E. (1990). Epidémiologie de l'infection par HTLV-1 dans ses foyers d'hyperendémie (Japon, Afrique Intertropicale, Caraïbes). *Rev Prat* ; 23 : 2120-2123.

52

Prépondérance féminine dans les paraparésies spastiques tropicales associées à HTLV-1 à Bahia (Brésil)

O.A. MORENO-CARVALHO*, J.I. SANTOS**, G. DI CREDICO*,
B. GALVAO-CASTRO**

** Fundacao Jose Silveira-Rua Arlindo de Assis, Bahia, Brésil.*

*** WHO Collaborating Center AIDS, Salvador, Bahia, Brésil.*

La paraparésie spastique tropicale (PST) est observée dans les régions tropicales du globe [2,4]. Elle est caractérisée par un début progressif avec une évolution chronique lente et indolore atteignant parfois un plateau pendant une période de plusieurs années durant lesquelles les patients ont principalement une fatigabilité des membres inférieurs ; l'examen neurologique montre alors une paraparésie spastique avec une hyperréflexie [4].

HTLV-1, rétrovirus découvert en 1978, est associé à certains types de leucémies et de lymphome [6]. En 1985, il a été établi une association entre l'affection par HTLV-1 et les PST [3]. Au Brésil, des anticorps anti-HTLV-1 ont déjà été isolés chez des patients atteints de PST [5] ; à Bahia, province située dans le nord-est du Brésil, où la population est d'origine africaine et portugaise, quelques cas de PST ont été diagnostiqués sans qu'un agent étiologique ait pu être identifié jusqu'alors.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'infection par HTLV-1 chez les patients présentant une PST, en comparaison avec la prévalence de HTLV-1 dans d'autres groupes de population.

Patients et méthodes

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sérum de patients atteints de PST ainsi que le LCR et/ou le sérum de sujets provenant d'un échantillon de la population ont été analysés grâce à un kit ELISA HTLV-1 (HTLV-1 EIA, Genetic System, Seattle, WA, USA) et confirmés par *Western blot* HTLV-1 (Pageblot HTLV-1, Genetic System, Seattle, WA, USA). Une recherche d'anticorps anti-HIV-1/HIV-2 par ELISA a également été effectuée. (voir Tableau I).

L'analyse des LCR a également concerné la cytologie (nombre de cellules par mm³ et profil cytomorphologique), la chimie (concentration en protéines et en glucose mg/dl et analyse électrophorétique). Les anticorps spécifiques de la syphilis, de la cysticercose, de la toxoplasmose, de la bilharziose ainsi que les anticorps anti-HIV-1 et anti-HIV-2 ont été recherchés. Un questionnaire comportant des données cliniques a été rempli par chaque patient présentant une PST ou une myélopathie.

Résultats

Tableau I. Prévalence du virus HTLV-1 (Bahia, Brésil).

Population	Femmes	Hommes	Inconnu	Total
Paraparésies spastiques tropicales	13/14 ⁽¹⁾	3/14		16/28
Conjoints de patientes atteintes de PST		3/3		3/3
Autres neuropathies avec atteinte des membres inférieurs ^{(2) (3)}	1/13	0/23		1/36
Céphalées	0/16	0/10		0/26
Prisonniers		5/64		5/64
Individus sains adultes		0/96		0/96
Femmes enceintes	1/99			1/99
Donneurs de sang HIV positifs			2/15	2/15
TOTAL	15/142	11/210	2/15	28/367

(1) HTLV-1 positif/nombre d'échantillons testés.

(2) LCR et sérum testés.

(3) Autres neuropathies: sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, myéloradiculite à *Schistosoma mansoni*, myélopathies d'étiologie inconnue.

Les résultats ont été regroupés dans le Tableau I ; ils révèlent une prévalence plus élevée des PST associées à HTLV-1 chez les femmes (13/14) que chez les hommes (3/14). Dans le groupe des autres myélopathies, un seul cas était positif ; il s'agissait d'une patiente âgée de 67 ans qui racontait qu'elle s'était couchée indemne et réveillée sévèrement malade (parésie et troubles urinaires). Le sérum des conjoints de 3 patientes présentant une PST était positif. Il n'y avait pas de positif dans le groupe de patients présentant des céphalées et chez les individus sains. Parmi 99 femmes enceintes, une était positive.

Dans les groupes à risque pour le virus HIV, il existait une prévalence plus élevée des anticorps anti-HTLV-1 par comparaison avec les autres groupes, excepté celui des PST.

Dans ce dernier groupe, les patients étaient âgés de 40 à 60 ans. Ils étaient de race blanche dans 4 cas (1 M ; 3 F), métis dans 11 cas (2 M ; 9 F) et une femme était de race noire. La durée d'évolution était de 6 mois à plus de 8 ans avec une moyenne de 5 ans pour les hommes et de 2 ans pour les femmes.

La comparaison des examens des liquides céphalo-rachidiens séropositifs et séronégatifs des patients présentant une PST montre une discrète augmentation des cellules et du taux de gammaglobuline, la présence de cellules plasmiques et d'éosinophiles chez les patients HTLV-1 positifs. Le profil global des protéines était altéré dans les deux groupes.

Discussion

HTLV-1 est un rétrovirus impliqué dans la pathogénie de certains types de leucémies, de lymphomes et dans les PST. Il est transmis de la mère à l'enfant par transfusion sanguine, par contact hétéro ou homosexuel et par les aiguilles contaminées. Jusqu'à présent on n'a pas identifié d'agent étiologique dans les cas de PST diagnostiqués à Bahia. Dans cette étude, il existe une prédominance des PST associées à HTLV-1 chez les femmes : cela a déjà été observé dans d'autres régions du globe [1,7].

Le LCR des patients atteints de PST associée à HTLV-I montre une pléiocytose modérée, des cellules plasmiques, et parfois des éosinophiles ainsi qu'une augmentation du pourcentage de gammaglobulines dans le LCR. Ce type de profil de LCR a déjà été rapporté [5]. Il n'a pas été retrouvé d'anticorps dirigés contre *Treponema pallidum*, *Schistosoma mansoni*, *Toxoplasma gondii*, *Cysticercus cellulosae*, HIV-1 et HIV-2 chez les patients présentant une PST.

HTLV-1 est un agent fréquent des PST à Bahia ; sa prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et certaines altérations du liquide céphalo-rachidien peuvent faire évoquer une infection par le virus HTLV-1. En outre, il existe une prévalence faible dans la population générale alors qu'une prévalence élevée est observée chez les individus à risque pour le virus du SIDA. Il n'est pas possible de déterminer la cause des PST qui ne sont pas associées au virus HTLV-1. Il serait nécessaire d'étudier un plus grand nombre de cas de patients atteints de PST pour éviter les biais diagnostiques chez ces patients.

Références

1. Cartier-Rovirosa L., *et al.* (1989). HTLV-I positive spastic paraparesis in a temperate zone. *Lancet* ; 1 : 556-557.
2. Garruto R.M., Yanagihara R., Asher D.M. (1989). Seroepidemiologia del virus HTLV-I en el Pacifico occidental Retrovirus humanos : HTLV-I Paraparesia Espatica y Linfomas. Zaninovic V., ed. Feriva Editores, Cali.
3. Gessain A., *et al.* (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 407-409.
4. Roman G.C. (1988). The neuroepidemiology of tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* ; 23(suppl) : 113-120.

5. Spina-Franca A., *et al.* (1990). HTLV-I antibodies in serum and CSF in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arq Neuro Psiquiat* ; 48(4) : 441-447.
6. Uchiyama T., *et al.* (1977). Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* ; 50 : 481-492.
7. Vernant J.C., *et al.* (1988). HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis in Martinique : a reappraisal. *Ann Neurol* ; 23 (suppl) : 133-135.

53

Affections neurologiques associées à HTLV-1 dans une famille brésilienne

M. PUCCIONI-SOHLER, R.B. CORREA, M.W. CRUZ, M.CALVACANTI,
M. SCHECHTER, S. NOVIS

Clementino Fraga Filho Hospital, Rio de Janeiro, Brésil.

Les cas de HTLV-1 associés à une myélopathie (HAM) sont rares dans une même famille [6]. L'objectif de cette étude est de décrire les signes neurologiques associés à l'infection par HTLV-1 dans quatre générations d'une même famille au Brésil.

Patients et méthodes

HTLV-1 a été recherché chez 28 membres d'une famille, par 2 différentes méthodes ELISA (virus lysate : du Pont Wilmington, et recombinant p 21 : Cambridge, Worcester, Bioscience), puis confirmé par PCR SK 43/44 (px) et SK 54/SK 55 (pol) pour HTLV-1 et SK 43/SK 44 (px), SK 58/SK 59 pour HTLV-2 ; 2 échantillons ont été analysés par *Western blot* (Biotech, Maryland). Les anticorps pour HTLV-1 (ELISA) ont été recherchés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez deux patients atteints de paraparésie spastique ; 24 des membres de la famille avaient eu un examen neurologique entrant dans le cadre d'un protocole effectué précédemment. Chez un autre, HTLV-1 n'a pas été recherché car il était déjà mort ; il a été néanmoins possible d'avoir un bilan clinique et neurologique grâce à ce protocole.

Des examens électrophysiologiques furent pratiqués sur 16 de ces 24 patients. Ils comprenaient : une électromyographie du muscle tibial antérieur, des mollets et des muscles paravertébraux, une mesure de la vitesse de conduction nerveuse des nerfs tibial et sural, la

Figure 1. Arbre généalogique avec informations concernant l'allaitement et la séroposivité pour HTLV-1.

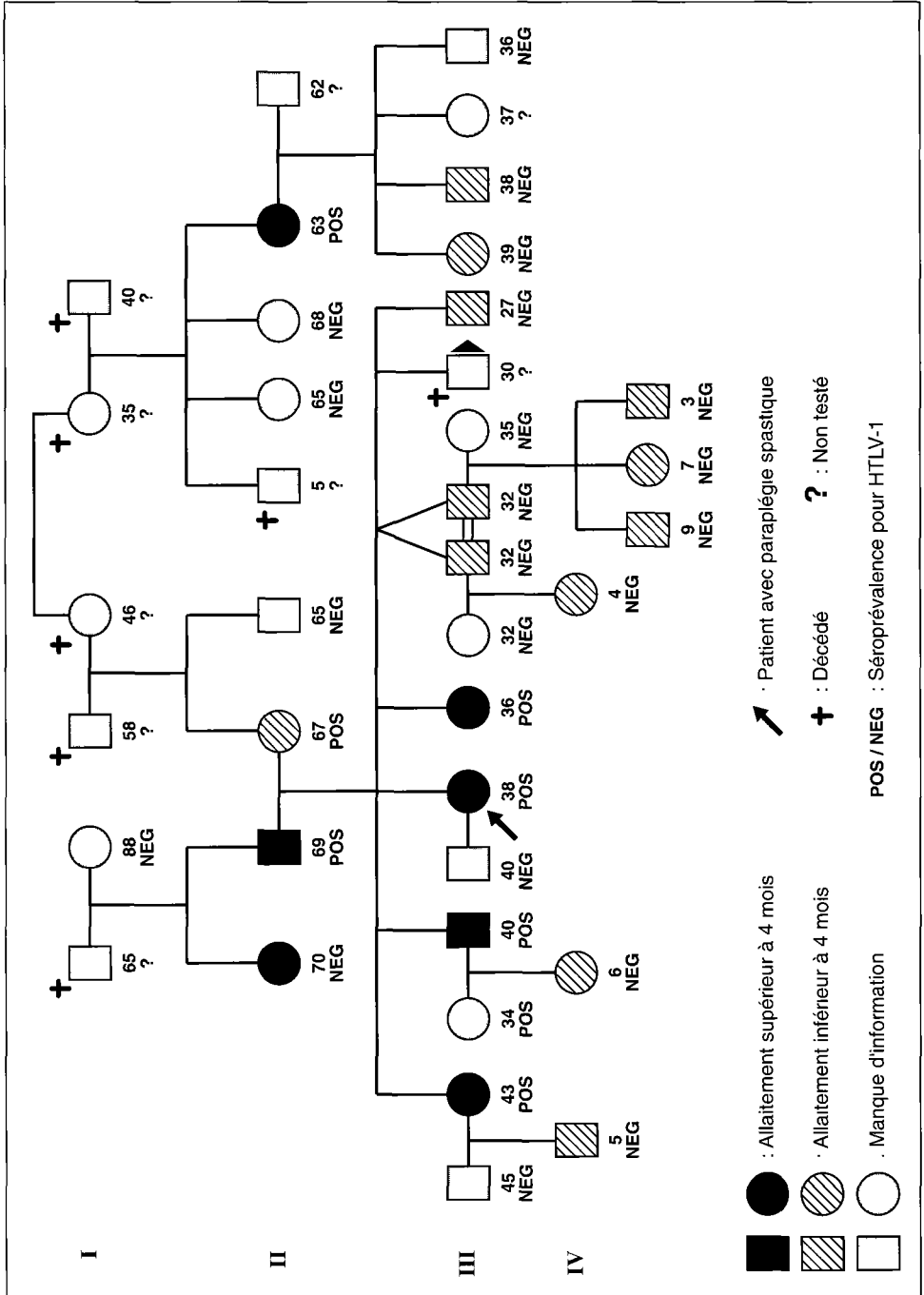
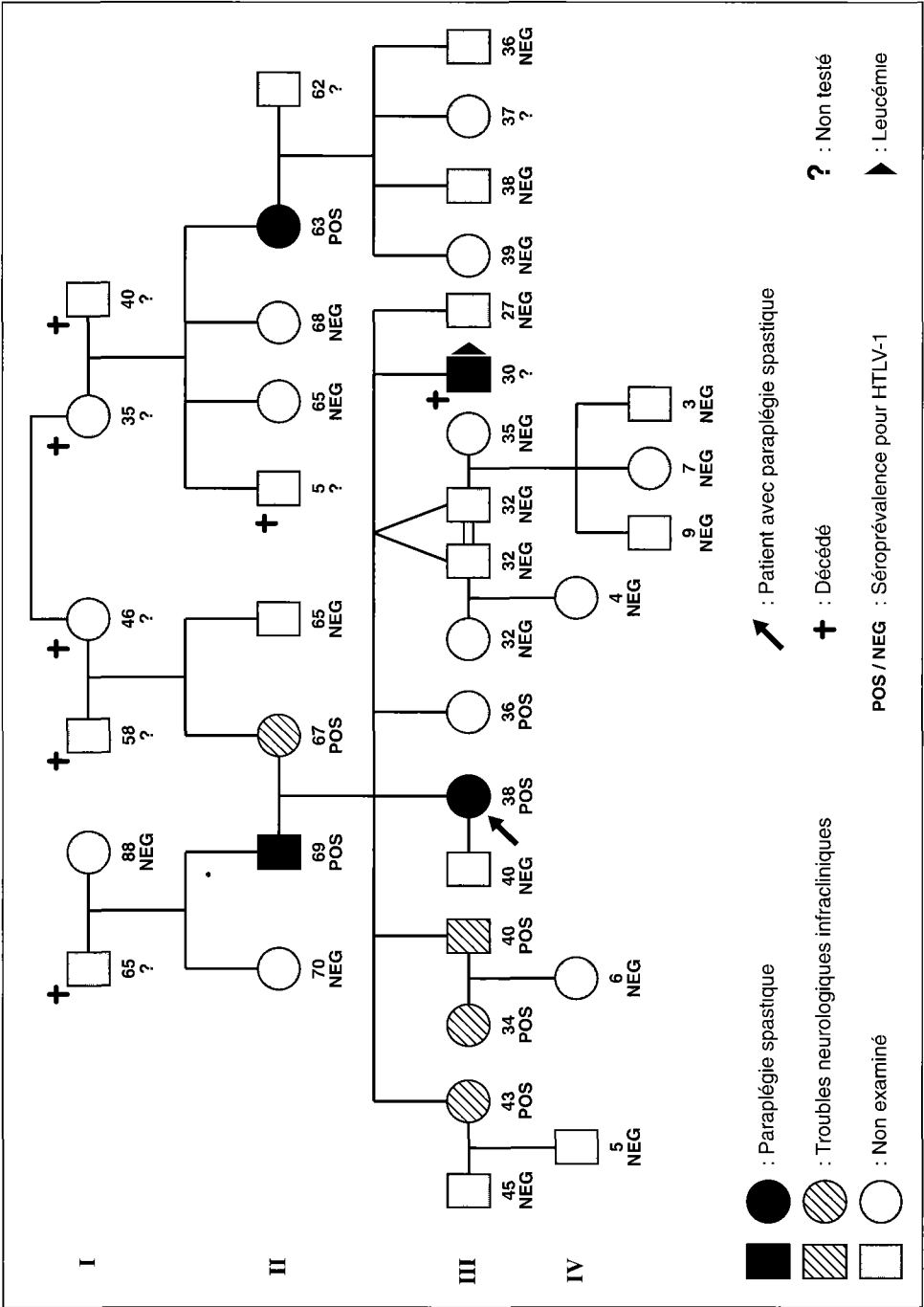


Figure 2. Troubles neurologiques et séroprévalence pour HTLV-1.



détermination de la latence de l'onde F et l'étude du Reflex H (Nihon Kohden Neupack 2). Les examinateurs ignoraient les résultats sérologiques. Chez les patients qui étaient atteints de paraparésie, les autres étiologies possibles de la myélopathie étaient exclues par les bilans sérologiques, hématologiques, radiologiques et l'examen du LCR. Aucun d'entre eux ne présentait des signes ou des symptômes d'atteinte du système nerveux périphérique.

Tableau I. Examen neurophysiologique.

CASE	SEX	HTLV-1	NE	MCV	ML	MA	CB	FWA	HR	SCV	SL	SA	EMG
1	F	POS	N	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N
2	F	POS	SM	N	N	N	P	N	–	N	N	N	–
3	F	POS	SM	AN	N	AN	P	N	AN	N	N	AN	N
4	M	NEG	N	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N
5	M	NEG	N	N	N	N	A	N	N	N	N	N	–
6	M	NEG	N	N	N	N	A	N	N	N	N	N	–
7	M	NEG	N	N	N	N	P	N	–	N	N	N	–
8	M	NEG	N	N	N	N	P	N	–	N	N	N	–
9	F	POS	SP	N	N	N	P	N	N	N	N	N	U
10	M	POS	SP	N	N	N	P	A	N	N	N	AN	N
11	F	NEG	N	N	N	N	P	N	–	N	N	N	–
12	F	NEG	N	N	N	N	A	N	–	N	N	N	–
13	F	NEG	N	N	N	N	A	N	–	N	N	N	–
14	M	NEG	N	N	N	N	A	N	–	N	N	N	–
15	M	NEG	N	N	N	N	A	N	–	N	N	N	–
16	F	NEG	N	N	N	N	A	N	–	N	N	N	–

M : homme, SP : paraparésie spastique, SM : manifestations infracliniques, AN : anormal, N : normal, NCV : vitesse de conduction motrice, SCV : vitesse de conduction sensorielle, EMG : électromyographie, ML : latence motrice, MA : amplitude motrice, SL : latence sensorielle, SA : amplitude sensorielle, A : absent, P : présent, FWA : latence de l'onde F, R : réflexe, NEG : négatif, POS : positif, NE : examen neurologique.

Résultats

Les 25 patients, y compris le cas sans sérologie, se répartissaient en 13 hommes et 12 femmes, avec un âge moyen de 34 ans (4 à 69 ans). Des anticorps anti-HTLV-1 étaient présents chez 8 des 24 individus avec examen sérologique. Seul ceux qui avaient été nourris au sein pendant 4 mois étaient positifs ($p < 0,001$ selon le test de Fisher) (Figure 1). Des troubles neurologiques étaient présents chez 7 des 8 individus avec une séropositivité pour HTLV-1 : 3 avaient une paraparésie spastique et 4 des manifestations subcliniques (Figure 2). Le patient qui n'avait pas été testé avait une leucémie et une paraparésie spastique. Comme manifestations neurologiques, on trouve non seulement les 4 cas de paraparésie spastique, mais aussi des troubles moteurs mineurs comme 3 fois une spasticité, 4 fois une exagération des réflexes, et un signe de Babinski.

Parmi les 16 individus qui avaient eu des examens électrophysiologiques, 5 séropositifs avaient des tests anormaux d'un ou plusieurs nerfs : une fois une réduction de la vitesse de conduction motrice, cinq fois un bloc de la conduction du nerf péroné, une fois une abolition de l'onde F, une fois une réduction de l'amplitude motrice. Ces résultats

suggèrent une démyélinisation, bien que les critères ne soient pas complets. Deux parmi eux avaient une paraparésie spastique, deux avaient seulement des signes pyramidaux et un des examens neurologiques anormaux. Un bloc de conduction était aussi observé chez 4 des 11 patients séronégatifs, tous asymptomatiques ; cette altération isolée peut être trouvée chez des individus normaux [1, 2, 4] (Tableau I).

Discussion

Ces résultats suggèrent une association entre l'allaitement et la transmission verticale de HTLV-1 dans cette famille [3]. Cette étude préliminaire montre une haute prévalence des altérations neurologiques subcliniques associées à l'infection HTLV-1. Parmi les 24 individus, 8 présentaient une séropositivité HTLV-1 ; 7 d'entre eux avaient des signes neurologiques et 4 cas seulement des signes pyramidaux. Un des membres de la famille qui avait une paraparésie spastique et une leucémie à cellules T était déjà mort ; il n'avait pas pu avoir d'examen sérologique.

Références

1. Asbury A., Cornblath D.R.. (1989). Assesment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré. *Ann Neurol* ; 27 (supp) : 21-27.
2. Castillo J.L., Cartier L., Araya F., Verdugo R., Mora C., Gibbs C. (1991). Evoked potential abnormalities in progressive spastic paraparesis associated to HTLV-1. *Acta Neurol Scand* ; 83 : 151-154.
3. Cavalcanti M., Schechter M., Sohler M., Leite D.M., Ferreira-Junior O.C. (1991). Vertical and horizontal transmission of HTLV-1 in 4 generations of a Brazilian family. VII International Conference on AIDS, 21-26 June 1991 : 170.
4. Russo L.S. (1982). Clinical and electrophysiological studies in primary lateral sclerosis. *Arch Neurol* ; 39 : 662-664.

54

HTLV-1 et paraparésies d'étiologie inconnue à Rio de Janeiro (Brésil)

A.Q.C. ARAUJO*, A. ALI**, M.R. FREITAS*, O. NASCIMENTO*,
A.G. DALGLEISH**, P. RUDGE***

* *Universidade Federal Fluminense, Niterio, Brésil.*

** *MRC Clinical Research Centre, Harrow, Royaume-Uni.*

*** *National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, Royaume-Uni.*

La prévalence réelle de l'infection par HTLV-1 dans la population brésilienne est encore inconnue. Elle peut varier de 0 à 13,8 % dans certaines tribus indiennes de la forêt amazonienne. La plupart de ces données doivent toutefois être considérées avec prudence car la méthodologie utilisée dans les études brésiennes est très variable. De plus le Brésil est un pays très étendu et hétérogène.

Rio de Janeiro est la seconde ville du Brésil avec environ 6 millions d'habitants. Des études précédentes réalisées à Rio ont montré une haute prévalence de l'infection par HTLV-1 dans certains groupes spécifiques de population. Cortes *et al.* [1] par exemple ont retrouvé un taux de 13 % chez des sujets hémophiles HIV-1 positifs. Pombo de Oliveira *et al.* [2], plus récemment, ont retrouvé un taux très élevé de 82 % chez des patients atteints d'une leucémie à cellules T de l'adulte (ATL) hospitalisés à l'hôpital de Rio. L'Institut de Neurologie de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro possède la plus importante activité de consultation neurologique, avec en moyenne 600 nouveaux patients par mois.

L'étiologie de nombreuses paraparésies spastiques progressives vues en consultation demeure inconnue même après des investigations intensives ; c'est la raison pour laquelle nous avons étudié la séropositivité pour le virus HTLV-1 chez les patients atteints de paraparésies spastiques d'origine inconnue qui ont consulté à l'Institut de Neurologie entre avril 1989 et mars 1990.

Patients et méthodes

Nous avons inclus 28 patients dans l'étude (Tableau I). Les critères d'inclusion de cette étude étaient une paraparésie spastique progressive, sans autre cause retrouvée après investigation complète, clinique, biologique et radiologique, comprenant toujours au moins une myélographie normale. Tous les patients ont été interrogés et examinés par un neurologue.

Tableau I. Données générales. Patients atteints de paraparésie spastique d'origine inconnue.

Données		Patients
Nombre		28
Age	moyenne en années	46,7
	extrêmes	31 - 64
Age de début	moyenne en années	40
	extrêmes	23 - 60
Sexe	femmes/hommes	12/16
Race	noire/blanche	11/17
Durée de la maladie	moyenne en années	6,6
	extrêmes	0,6 - 30

Chez un de ces patients, le diagnostic de probable sclérose en plaques avait été retenu dans un autre hôpital en raison d'antécédents de cécité bilatérale apparue quelques années avant le début de la paraparésie progressive. Toutefois, au moment de l'examen, la vision et les potentiels évoqués visuels étaient totalement normaux. Il a donc été conclu à une paraparésie spastique progressive d'origine inconnue et le patient a été inclus dans cette étude. La recherche d'anticorps anti-HTLV-1 a été réalisée par un kit ELISA commercial Dupont et la confirmation a été réalisée par une analyse en *Western blot* utilisant un lysat provenant d'une souche virale HUT-102.

Résultats, discussion

Seize des 28 patients étaient séropositifs pour HTLV-1. Dans le Tableau II sont rapportées les principales données de l'ensemble des patients. Les données cliniques des patients séropositifs étaient semblables à celles des sujets présentant une paraparésie spastique tropicale - myélopathie associée à HTLV-1 (PST/HAM) des autres pays. Sur le plan clinique, les patients HTLV-1 positifs avaient fréquemment des troubles sphinctériens (85 %) et des douleurs lombaires. Tous présentaient une spasticité des membres inférieurs ; un seul patient était dans un fauteuil roulant et le score moyen de Kurtzke chiffrant l'incapacité fonctionnelle était de 4,5. Les membres supérieurs étaient également fréquemment atteints avec une augmentation du tonus, une fatigabilité chez 20 % des sujets et une exagération des réflexes chez 90 %. Les troubles sensitifs étaient peu importants ; 60 % de ces patients se plaignaient d'une douleur lombaire qui irradiait souvent dans les membres inférieurs ; 30 % n'avaient aucune anomalie ; 35 % avaient une hypopallesthésie distale au niveau des membres inférieurs ; les autres patients présentaient

des troubles sensitifs superficiels modérés dans les membres inférieurs ; 3 patients avaient également un niveau sensitif mal défini dans la région thoracique basse.

Tableau II. Ensemble des principales données.

Sérologie Donnée		HTLV-1 +	HTLV-1 -
Nombre		16	12
Age	moyenne en années	49	43
	extrêmes	36 - 64	31 - 68
Age de début	moyenne en années	42	38
	extrêmes	26 - 60	23 - 62
Sexe	femmes/hommes	7/9	5/7
Race	noire*/blanche	7/9	4/8
Durée de la maladie	moyenne en année	7	5,2
Score de Kurtzke	moyenne	4,5	4,7

* La race noire inclut les métis.

Les 12 patients qui présentaient une paraparésie spastique sans anticorps anti-HTLV-1 ne pouvaient pas être distingués cliniquement des sujets séropositifs ; ils étaient plus jeunes, avaient moins de douleurs radiculaires (25 % *versus* 66 %) et des réflexes moins vifs au niveau des membres supérieurs (66 % *versus* 90 %). 13 des 16 patients HTLV-1 positifs avaient des anticorps anti-HTLV-1 dans le LCR. Rien ne permettait de distinguer les trois autres patients. L'analyse des LCR montrait une discrète pléiocytose, une élévation des protéines chez 35 % des patients positifs et une fois sur deux une augmentation de la concentration en IgG dans le LCR.

Sur le plan des facteurs de risque de l'infection par HTLV-1, tous les patients qui présentent une paraparésie spastique avaient eu un allaitement au sein et affirmaient ne pas se droguer ; 2 patients avaient été transfusés (1 seul est devenu positif). Il existait une prévalence significativement plus élevée d'antécédents de maladies vénériennes dans le groupe de sujets HTLV-1 positifs (65 % *versus* 17 %).

Il a été possible d'étudier 50 sujets proches des 12 patients séropositifs ; nous avons trouvé un taux de séropositivité de 20 %, avec le taux le plus élevé parmi les épouses des hommes séropositifs pour HTLV-1. Tous ces sujets contacts positifs étaient indemnes sur le plan neurologique au moment de l'examen ; 50 % des patients examinés avaient au moins un de leur proche HTLV-1 positif.

Conclusions

a - La paraparésie spastique tropicale (myélopathie associée à HTLV-1) existe à Rio de Janeiro ; elle est la plus importante des causes de paraparésies spastiques d'origine inconnue dans cette ville.

b - Les caractéristiques cliniques et biologiques des myélopathies associées à HTLV-1 chez nos patients sont semblables à celles des patients du Japon, des Caraïbes, et de l'Europe avec deux exceptions mineures :

- la moitié des patients de cette étude sont de race blanche, montrant que ce groupe ethnique qui représente environ 55 % de la population totale de Rio n'est pas épargné par cette pathologie,

- les deux sexes sont affectés de façon équivalente, ce qui contraste avec la prédominance féminine dans de nombreuses séries de PST/HAM. La raison de cette répartition demeure inconnue.

c - Nous pensons que la transmission sexuelle du virus est une importante voie de transmission de la maladie dans cette population. D'autres investigations complémentaires semblent néanmoins nécessaires.

Références

1. Cortes E., Detels R., Abouafia D., *et al.* (1989). HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 infection in high-risk groups in Brazil. *N Engl J Med* ; 320 : 953-958.
2. Oliveira M.S.P., Matutes F., Famadas L.C., *et al.* (1990). Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. *Lancet* ; 336 : 987-990.

55

Affections neurologiques liées à HTLV-1 à Rio de Janeiro (Brésil)

M. PUCCIONI-SOHLER, M. CAVALCANTI, M. SCHECHTER, S.A.P. NOVIS

Clementino Fraga Filho Hospital, Rio de Janeiro, Brésil.

Afin de déterminer la prévalence des anticorps anti-HTLV-1 dans le sérum de patients atteints de myéloneuropathies, nous avons suivi 47 patients à l'hôpital tertiaire de Rio de Janeiro, entre août 1990 et avril 1991 (22 hommes et 25 femmes). Les sérums ont été testés pour la recherche des anticorps anti-HTLV-1 et HIV-1 par la méthode ELISA par *Western blot* ou PCR pour HTLV-1 et par immunofluorescence pour HIV. Les patients étaient atteints d'une paraparésie spastique d'étiologie inconnue dans 18 cas et d'une autre affection neurologique chronique dans 29 cas.

Des anticorps anti-HTLV-1 ont été trouvés chez 13 patients (32 %) ; 7 fois parmi 11 patients qui avaient une paraparésie spastique (64 %) ; 3 fois parmi 9 patients atteints de sclérose en plaques (33%) ; 1 fois parmi 6 patients qui avaient des neuropathies périphériques (17%) et 2 fois parmi les 2 qui présentaient une myélopathie associée à HIV-1.

Cette étude implique la nécessité de rechercher la séroprévalence d'HTLV-1 et de déterminer sa relation avec d'autres maladies du système nerveux.

56

Variabilité génomique de l'HTLV-I dans les paraparésies spastiques tropicales (PST) et les leucémies T provenant de différentes régions géographiques

F. KOMURIAN-PRADEL*, F. PELLOQUIN**, S. SONODA***, G. de THE*

* *Institut Pasteur, Paris, France.*

** *Pasteur Mérieux, Charbonnières-les-Bains, France.*

*** *Kagoshima University, Kagoshima, Japon.*

Le virus HTLV-1, présent dans différentes régions d'endémie telles que le sud du Japon [12], le bassin des Caraïbes [3, 9], certaines régions d'Afrique [2], d'Amérique du Nord et du Sud [1], est associé principalement à deux types de pathologie :

- une leucémie aiguë appelée "ATL" pour Adult T cell leukemia virus [5],
- une myélopathie atteignant généralement les membres inférieurs, qui est appelée paraparésie spastique tropicale (PST) dans les régions tropicales, ou myélopathie associée à l'HTLV-1 (HAM) dans les régions tempérées (Japon) [3, 8].

A l'heure actuelle, les mécanismes déterminant l'évolution vers l'une des deux pathologies restent encore inconnus. Nous avons entrepris l'étude de la variabilité génomique du virus HTLV-1 pour rechercher la présence éventuelle de mutations spécifiques de l'origine géographique, et/ou spécifiques d'une pathologie associée à l'infection HTLV-1 [6].

L'analyse de l'ADN amplifié a été réalisée par le séquençage direct de l'ADN amplifié dans diverses régions du génome HTLV-1 et par RFLP (*restriction fragment length polymorphism*).

Analyse par séquençage direct

Matériel et méthode

Neuf isolats ont été sélectionnés pour cette étude. L'ADN viral intégré a été extrait à partir de 5 à 10 millions de lymphocytes récoltés chez des adultes séropositifs présentant une pathologie associée à l'HTLV-1 (ATL ou PST/HAM), et provenant des trois régions endémiques pour l'HTLV-1 : trois sont originaires des Caraïbes (2 PST/HAM, 1 Lymphome B), deux sont originaires de Côte-d'Ivoire (1 PST/HAM et 1 ATL) et quatre proviennent du Japon (2 ATL et 2 PST/HAM).

L'étude de la variabilité a été effectuée par séquençage direct d'ADN amplifié obtenu par PCR. Trois régions différentes du génome ont été ainsi étudiées. Pour chacun des trois couples de primers délimitant les régions à amplifier, l'un des primers a été phosphorylé en son extrémité 5', ce qui a permis d'obtenir un produit d'amplification double brin ayant l'un des brins phosphorylés en 5'. Le brin phosphorylé a été ensuite digéré par l'exonucléase de lambda. L'ADN simple brin ainsi obtenu a été utilisé pour le séquençage réalisé par la méthode de Sanger. La fiabilité de la technique de préparation des échantillons et de la technique de séquençage a été vérifiée en confirmant la présence de mutations spécifiques d'un isolat, par les séquences obtenues au cours de réactions indépendantes de PCR et de séquençage effectuées sur un même échantillon.

Trois régions du génome HTLV-1 ont été examinées:

1. les régions U3, R et les quarante premières paires de bases de la région U5 du LTR, ce qui représente 652 pb. Cette région a été sélectionnée, car elle comprend des structures promotrices impliquées dans l'activation et dans la régulation de l'infection HTLV-1;
2. la région du gène *env*, soit 289 pb, ce qui correspond à un tiers de la séquence de la glycoprotéine gp46. Cette région a été sélectionnée pour son rôle dans les interactions et le tropisme cellulaire ;
3. les régions codantes pxII, pxIII et pxIV du gène *px*, qui correspondent à 1069 pb. Ces régions ont été choisies car elles codent pour la protéine tax qui transactive le LTR et également des gènes cellulaires impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire.

Résultats

Les séquences obtenues pour chaque isolat ont été comparées aux séquences de l'isolat de référence ATK-1 [10].

Analyse de la région env (Tableau I)

Parmi les 9 isolats étudiés, cinq substitutions seulement ont été observées, dont quatre sont spécifiques de la Côte-d'Ivoire. Deux substitutions conduisent à un changement d'acide aminé.

Analyse de la région LTR (Tableau II)

Le pourcentage d'homologie calculé par rapport aux séquences de référence varie de 97 à 99,2 %.

69 % des mutations observées sont localisées dans la région U3 du LTR. Cependant, les régions promotrices telles que la boîte TATA et les trois enhanceurs constitués de

Tableau I. HTLV-I : analyse de la région env de l'ADN amplifié (n° 5772 à 6060).

(1) Les positions des nucléotides sont numérotées selon la séquence HTLV-I (ATK-1) de la base de donnée EMBL.
(2) ATK-1 est utilisé comme référence (Seiki *et al.*, 1983).
(3) Pro → Ser (4) Ser → Pro : changements d'acides aminés.

Nucléotide position (1)									
5775 5795 5837 5903 5949									
(3)									
Seiki <i>et al.</i>	Japon	ATL	ATK-1 (2)	C	C	C	C	T	T
Tsujiimoto <i>et al.</i>	Japon	TSP/HAM	H5						
	Carabes	ATL	HS-35	T	T	T	A	C	
Etudes présentes	Carabes	TSP/HAM	Xav					A	
		TSP/HAM	Bou					A	
		B lymph	Gro					A	
Côte d'Ivoire		ATL	Sie	T	T	T	A	C	
		TSP/HAM	Akr	T	T	T	A	C	
Japon		ATL	Jap 1						
		ATL	Jap 2						
		TSP/HAM	Jap 3					A	
		TSP/HAM	Jap 4					A	

Tableau II. HTLV-I : analyse de la région LTR de l'ADN amplifié (n° 89 à 650).

(1) Les positions des nucléotides sont numérotées selon la séquence HTLV-I (ATK-1) de la base de données EMBL.
(2) ATK-1 est utilisé comme référence
ND : not done (non fait). X : Délétion.

Nucléotide position (1)																														
89 105 113 122 125 144 150 163 168 193 202 211 233 235 262 265 268 308 310 320 328 335 338 381 387 476 498 503 559 596 603 621 634																														
145 309 499																														
Seiki <i>et al.</i>	Japon	ATL	ATK-1(2)	A	A	G	C	T	A	A	A	A	T	A	C	T	C	G	C	G	C	A	A	A	C	T	C	A	C	T
Tsumoto <i>et al.</i> Malik <i>et al.</i> Joseph <i>et al</i>	Japon	TSP/HAM	H5						A																					
	Caribes	ATL	HS-35	T	G	A			A	A	A	G	G																	
	USA	TSP	CR-1	C					A	A	A	G	G	A																
Etudes présentes	Caribes	TSP/HAM	Xav	C					C	A	A																			
		TSP/HAM	Bou	C					C	A	A																			
		B lymph	Gro	C					A	A	G	G	A																	
Côte d'Ivoire		ATL	Sie	C	G	A	A		A	A	A																			
		TSP/HAM	Akr	C	G	A	A		A	A	A																			
Japon		ATL	Jap 1																											
		ATL	Jap 2																											
		TSP/HAM	Jap 3																											
		TSP/HAM	Jap 4																											

Tableau III a). HTLV-1 : analyse de la région pX III de l'ADN amplifié.

Nucléotide position (1)									
Seiki et al	Japon	ATL	ATK-1	2	3	4	5	6	7
Tajimoto et al	Japon	TSP/HAM	H5						
	Ratner et al	ATL	MC-1						
	Malik et al	ATL	HS-35						
Etudes présentes	Carabes	TSP/HAM	Xav						
		TSP/HAM	Bou						
		B lymph	Gro						3
Côte d'Ivoire		ATL	Sie						
		TSP/HAM	Akr						1

* indique que la substitution du nucléotide conduit à un changement d'acide aminé

(1) Les positions des nucléotides sont numérotées selon la séquence HTLV-1 (ATK-1) de la base de donnée EMBL

(2) ATK-1 est utilisé comme référence (Seiki et al, 1983)

ND not done (non fait) X : délétion

Tableau III b). HTLV-1 : analyse de la région pX IV de l'ADN amplifié.

Nucléotide position (1)									
Seiki et al	Japon	ATL	ATK-1 (2)	3	4	5	6	7	8
Tajimoto et al	Japon	TSP/HAM	H5						
	Ratner et al	ATL	MC-1						
	Malik et al	ATL	HS-35						
Etudes présentes	Carabes	TSP/HAM	Xav						
		TSP/HAM	Bou						
		B lymph	Gro						
Côte d'Ivoire		ATL	Sie						
		TSP/HAM	Akr						
Japon		ATL	Jap 1						
		ATL	Jap 2						
		TSP/HAM	Jap 3						
		TSP/HAM	Jap 4						

21 pb sont très conservées. Le *Rex Responsive Element* (RexRE) comprend 13 mutations. Une seule mutation est située à une position nécessaire à la formation de la structure secondaire du RexRE, les autres étant toutes situées dans ou à proximité des boucles.

Aucune mutation n'est spécifique d'un type de pathologie (ATL ou PST/HAM). En revanche, certaines mutations observées sont spécifiques de l'origine géographique de l'isolat. En effet, six mutations sont spécifiques des isolats de Côte-d'Ivoire. Trois isolats originaires des Caraïbes (Xav, Bou et Gro) et deux (Jap3 et Jap4) des quatre isolats japonais ont en commun 5 mutations. Les deux autres isolats japonais (Jap et Jap2) montrent une très grande homologie avec les séquences de la référence ATK-1. Aux positions 150, 231, 232 et 338, les mutations observées sont présentes chez tous les isolats testés, et donc remettent en cause le choix de l'isolat ATK-1 en tant que virus prototype.

Analyse de la région *px* (Tableau III a et b)

Dans la région *px* étudiée (*pxII*, *pxIII* et *pxIV*), 75 % des mutations observées sont situées dans le cadre de lecture *pxIV*, plus précisément dans la région ne chevauchant pas le cadre de lecture *pxIII*. Cette région code pour 182 acides aminés de la protéine p40 qui en totalise 353. Aucune mutation n'est observée dans le cadre de lecture *pxII* qui code pour 82 acides aminés des protéines p27, p40 et pour 24 acides aminés de la protéine p21. Chez les neuf isolats testés, les mutations observées dans *pxIII* et *pxIV* sont essentiellement spécifiques de l'isolat. Le nombre de mutations spécifiques de l'origine géographique est moins important que dans le LTR : en effet, elles représentent seulement 25 % du total des mutations observées. Parmi les 29 mutations observées dans la région *px*, 11 situées dans la moitié C terminale de la protéine entraînent une modification en acides aminés de la protéine tax, et 5 pour les protéines p21 et p27. Les mutations spécifiques des isolats de Côte-d'Ivoire ne conduisent pas à une modification d'acides aminés. L'isolat Gro (Caraïbes) totalise le plus grand nombre d'acides aminés modifiés : entre autres, le codon stop des protéines p21 et p27 a été substitué par un codon trp donnant naissance à une protéine tax modifiée beaucoup plus longue.

Les résultats obtenus après le séquençage des trois régions étudiées du génome HTLV-1 [6] montrent que les mutations observées sont associées à l'origine géographique du virus, et donc peuvent être utilisées comme marqueur géographique. Ainsi, trois sous-groupes HTLV-1 (I, II et III) ont pu être arbitrairement définis par la présence de ces mutations, qui sont toutes particulièrement observées dans la région LTR.

Analyse du polymorphisme du LTR par RFLP

Matériel et méthode

L'ADN a été extrait à partir de 5 à 10 millions de lymphocytes récoltés chez 30 patients séropositifs pour l'HTLV-1. Ces patients sont originaires de différentes régions géographiques : 17 du Japon, 5 des Caraïbes, 3 du Zaïre, 2 de Côte-d'Ivoire, 1 de Guyanne française, 1 d'Amérique du Nord et 1 de Chine. Six endonucléases, ayant leur site de restriction modifié par les mutations spécifiques de l'origine géographique précédemment décrites, ont été utilisées pour analyser le LTR par RFLP (Tableau IV). La digestion enzymatique a été réalisée sur de l'ADN amplifié dans la région LTR de l'HTLV-1. Les

différents produits de digestion ont été analysés sur un gel d'agarose 4 % après coloration au bromure d'Ethidium et sur membrane de nylon après hybridation d'une sonde marquée par chimioluminescence (détection ECL-Amersham).

Tableau IV. Polymorphismes des sites de restriction de l'ADN amplifié de la région LTR.

Classification HTLV-I	Apa I <u>GGGCC</u> ↓C	Nde I CA↓TATG	Mæ II <u>A</u> ↓CGT	Mæ III ↓G <u>T</u> NAC	Dra I TTT↓ <u>A</u> AA	Sac I <u>G</u> AGCT↓C
Groupe I	–	–	+	+	–	+
Groupe II	+	+	–	–	–	+
Group III	+	+	+	+	+	–

a) Profils de restriction selon les groupes de virus HTLV-I. Les flèches (↓) indiquent les sites de restriction selon les endonucléases. Le soulignement des bases localise les mutations qui font supprimer ou créer un site de restriction. N = A, C, G ou T. (+) digestion, (–) pas de digestion.

Apa I (117) ↓						
87			651 Nde I (320) ↓			
	290				448 Dra I (501) ↓	
			471		Sac I (507) ↓	267
			477			261 Mæ III (632) ↓
				602		136 Mæ II (603) ↓
103	↑	48 Mæ II (1)	422			165

b) ADN amplifié digéré par ApaI, NdeI, DraI, SacI, MæIII ou MæII. Le nombre entre parenthèses indique la position de la coupure enzymatique. Le nombre sous la ligne indique la taille (b) du fragment d'ADN digéré.

(1) MæII coupe tous les virus HTLV-I en ces deux sites (positions 123 et 182).

Résultats

Les résultats obtenus sur ces 30 isolats (Tableaux V et VI) font apparaître trois points essentiels :

- la présence au Japon de deux sous-populations HTLV-I, une appartenant au sous-groupe II, l'autre typiquement japonaise, appartenant au sous-groupe III ;
- les isolats originaires des Caraïbes, de la Guyanne française et de l'Amérique du Nord ont un profil de restriction identique (sous-groupe II) ;
- le profil de restriction correspondant au sous-groupe I est observé chez seulement 3 isolats sur 30, et n'est présent que dans les deux pays d'Afrique étudiés (Côte-d'Ivoire et Zaïre).

Tableau V. Profil de restriction de l'ADN amplifié de la région LTR pour des virus HTLV-1 de provenance africaine, antillaise, américaine et chinoise.

Origine géographique	Dénomination HTLV-1	Digestion enzymatique						Détermination du sous-groupe HTLV-1 par	
		Apa I	Nde I	Mæ II	Mæ III	Dra I	Sac I	Restriction analyse	Séquençage
Côte-d'Ivoire	Akr	-	-	+	+	-	+	I	I
	Sic	-	-	+	+	-	+	I	I
Zaire	Glz 4	+	+	+	+	+	ND	III	ND
	Glz 6	+	+	+	+	+	ND	III	ND
	Glz 17	-	-	+	+	-	+	I	ND
Chine	Ccl-8	+	+	+	+	+	+	III	III
Guyane Française	Cof	+	+	-	-	-	-	II	ND
USA	HUT102	+	+	-	-	+	+	(II)	ND
Caraïbe	Gro	+	+	-	-	-	+	II	II
	Xav	+	+	-	-	-	+	II	II
	Bou	+	+	-	-	-	+	II	II
	Lau	+	+	-	-	+	-	(II)	ND
	Sep	+	+	-	-	-	+	II	ND

(+) Digestion (-) pas de digestion, ND non fait.

Tableau VI. Profil de restriction du virus HTLV-1 d'origine japonaise.

Dénomination HTLV-1	Digestion enzymatique						Détermination du sous-groupe HTLV-1 par	
	Apa I	Nde I	Mæ II	Mæ III	Dra I	Sac I	Restriction analyses	Séquençage
Jap1	+	+	+	+	+	-	III	III
Jap2	+	+	+	+	+	-	III	III
Jap3	+	+	-	-	-	+	II	II
Jap4	+	+	-	-	-	+	II	II
Jap5	+	+	-	-	-	+	II	II
Jap6	+	+	+	+	+	-	III	III
Jap7	+	+	-	-	-	+	II	ND
Jap8	+	+	+	+	+	+	III	ND
Jap9	+	+	+	+	+	+	III	ND
Jap10	+	+	-	-	-	+	II	ND
Jap11	+	+	+	+	+	-	III	ND
Jap12	+	+	+	+	+	-	III	ND
Jap13	+	+	+	+	+	-	III	ND
Jap14	+	+	+	+	+	-	III	ND
Jap15	+	+	ND	-	-	+	II	ND
MT4	+	+	+	+	+	-	III	ND
CNS-1	+	+	+	+	+	-	III	III

(+) Digestion (-) pas de digestion ; ND : non fait.

Conclusions

La variabilité des régions *env*, LTR et *px* du virus HTLV-I est très faible, et contraste avec les observations rapportées concernant le rétrovirus HIV [4].

Aucune mutation associée à un type de pathologie (ATL ou PST/HAM) n'a pu être observée : les isolats responsables de ces deux types de pathologie sont identiques et ne possèdent pas de déterminants moléculaires responsables de l'évolution vers un syndrome leucémique ou neurologique, comme cela l'avait été démontré pour le rétrovirus murin [7, 11]. Cependant, des variations observées entre isolats d'origine géographique différente, ont permis de mettre en place une classification arbitraire de HTVL-I en trois sous-groupes (I, II et III) facilement caractérisables par RFLP.

La région LTR contient les séquences les plus variables et apparaît la mieux adaptée pour la recherche de marqueurs géographiques. La technique RFLP, par sa fiabilité et sa rapidité d'analyse, pourra être appliquée à des études d'épidémiologie moléculaire.

Références

1. Cartier-Rovirosa L., Mora C., Araya F., *et al.* (1989). HTLV-I positive spastic paraparesis in a temperate zone. *Lancet* ; 1 : 556-557.
2. De Thé G., Giordano C., Gessain A., *et al.* (1989). Human retroviruses HTLV-I, HIV-I, HIV-2, and neurological diseases in some equatorial areas of Africa. *J Acquired Immune Defic Syndr* ; 2 : 550-556.
3. Gessain A., Barin F., Vernant J.C., *et al.* (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 407-409.
4. Goodenow M., Huet T., Saurin W., *et al.* (1989). HIV-I isolates are rapidly evolving quasispecies : evidence for viral mixtures and preferred nucleotide substitutions. *J Acquired Immune Defic Syndr* ; 2 : 344-352.
5. Hinuma Y., Nagata K., Hanaoka M., *et al.* (1981). Adult T-cell leukemia : antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 78 : 6476-6480.
6. Komurian F., Pelloquin F., de Thé G. (1991). *In vivo* genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J Virol* ; 65 : 3770-3778.
7. Li Y., Golemis E., Hartley J.W., *et al.* (1987). Disease specificity of nondefective Friend and Moloney murine leukemia viruses is controlled by a small number of nucleotides. *J Virol* ; 61 : 693-700.
8. Osame M., Usuku K., Izurno N., *et al.* (1986). HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* ; 1 : 1031-1032.
9. Rodgers-Johnson P., Gajdusek D.C., Morgan O.S.C., *et al.* (1985). HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 1247-1248.
10. Seiki M., Hattori S., Hirayama Y., *et al.* (1983). Human adult T-cell leukemia virus : complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 80 : 3618-3622.
11. Szurek P.F., Yuen P.H., Jerzy R., *et al.* (1988). Identification of point mutations in the envelope gene of Moloney murine leukemia virus TB temperature-sensitive paralytogenic mutant ts 1 : molecular determinants for neurovirulence. *J Gen Virol* ; 62 : 357-360.
12. Yamamoto N., Hinuma Y. (1985). Viral aetiology of adult T-cell leukemia. *J Gen Virol* ; 66 : 1641-1660.

57

Présence de particules virales du type HTLV à l'examen ultrastructural de cellules lymphomateuses infiltrant le nerf périphérique dans un cas de leucémie-lymphome à cellules T

C. VITAL*, A. VITAL*, A. BROUSTET**, A. de MASCAREL, B. BLOCH**,
D. MOYNET***, B. GUILLEMAIN***

* *Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France.*

** *Université Bordeaux II, Bordeaux, France*

*** *INSERM U 128, Bordeaux, France.*

Le rôle pathogène du virus dénommé Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV1) a été très étudié ces dernières années par des auteurs de diverses disciplines [6, 7, 12]. Son rôle dans le développement de la leucémie-lymphome adulte de type T (LLAT) a d'abord été connu, comme cela a été revu récemment [34]. Son rôle dans la paraparésie spastique tropicale (PST) a ensuite été mis en évidence [3], et sont apparues de rares observations de neuropathie périphérique [16, 20]. Mais le nerf périphérique peut également être atteint par une infiltration lymphomateuse, comme cela a été rapporté à deux reprises en 1989 [9, 27]. L'atteinte du nerf périphérique au cours de divers lymphomes avait déjà été étudiée ces dernières années [13, 29]. Cela nous a conduit à reprendre l'étude d'une observation privilégiée, déjà rapportée par certains d'entre nous [30].

Observation

Clinique

Une femme de 67 ans, de race blanche, était atteinte depuis 1977 d'un lymphome dont le diagnostic avait été fait sur une biopsie d'adénopathie cervicale. Elle souffrait par ailleurs de douleurs aiguës dans les deux jambes avec un épaissement de la peau à ce niveau. Elle présentait également une splénomégalie. La numération formule avait montré un chiffre de 16 000 leucocytes/ml avec 75 % de cellules typiques d'une leucémie à cellules T. Des biopsies de peau, muscle et nerf avaient été réalisées en novembre 1979. La patiente est décédée quelques mois plus tard.

Etude histologique

L'étude histologique des fragments inclus en paraffine montrait des infiltrats lymphomateux dans le derme, entre les fibres musculaires et dans l'épinèvre. De plus, quelques infiltrats lymphomateux périvasculaires étaient présents dans l'endonèvre (Figure 1). Les cellules lymphomateuses ont été marquées par UCHL1 et CD3, confirmant ainsi leur origine T. En microscopie électronique, on les retrouvait éparées dans l'endonèvre et quelques fibres myélinisées présentaient des lésions de dégénérescence myéline-axonale.

Récemment, nous avons réalisé une nouvelle étude ultrastructurale pour préciser le contenu de quelques larges vacuoles situées dans le cytoplasme de certaines cellules lymphomateuses (Figures 2 et 3). A plus fort grossissement, il existait des structures arrondies, mélangées avec des formations plus grandes ayant un nucléoïde central. Le diamètre de ces dernières était de 80 à 90 nm, et de petites spicules étaient visibles autour de l'enveloppe (Figure 4). Les dernières images correspondent aux particules matures d'un rétrovirus de type C, alors que les formations plus petites, et qui sont bien plus nombreuses, correspondent à des formes immatures. Des formations bourgeonnantes étaient parfois visibles sur le bord de certaines vacuoles.

Etude en *polymerase chain reaction* (PCR)

L'étude a été réalisée sur des fragments déparaffinés. Aucun prélèvement congelé pratiqué chez cette malade n'avait été conservé. Les amorces et les sondes pour les oligonucléotides furent synthétisées et correspondaient à 4 régions (*gag*, *pol*, *env* et *tax*). La spécificité de toutes les amorces et sondes fut contrôlée avec de l'ADN de contrôles positifs (lignées cellulaires MT2 et 333 Mo) et sur des lymphocytes sanguins non infectés par l'HTLV.

Les produits d'amplification de la PCR (un dixième de l'ADN amplifié) furent analysés sur gel d'agarose à 2 % suivi par un *southern blotting* (Amersham Hybond) et hybridation en utilisant des minisondes marquées au P 32.

Les amorces choisies dans la région *tax* permettent une amplification à la fois des provirus HTLV-1 et HTLV-2. Deux méthodes furent utilisées pour différencier HTLV-1 de HTLV-2. L'ADN amplifié fut scindé par les enzymes de restriction Tag1 et Mho1 et séparé sur un gel d'acrylamide à 8 %.

Après extraction du DNA, une amplification des régions *gag*, *pol* 1, *env* et *tax* du HTLV-1 et *pol* 2 du HTLV-2 a été réalisée. Seule l'amplification correspondant à la région *tax* commune aux deux virus a été clairement observée. Cet amplifiat a été digéré

par les enzymes de restriction *TagI* et *MboI*, après électrophorèse sur gel d'acrylamide, le profil de restriction s'est révélé correspondre au HTLV-1. En l'absence d'amplifiât visible après coloration au bromure d'éthidium pour les autres régions, une hybridation avec des sondes spécifiques de *pol 1*, *pol 2*, *tax* et *env* a été pratiquée après *Southern blot*. Seule, la région *tax* a été révélée. Dans ces conditions, il est possible de conclure que l'échantillon contient une séquence *tax* de type HTLV-1.

Discussion

La présence de telles particules virales à l'examen ultrastructural est fortement en faveur d'une infection à HTLV-1 associée à une LLAT. Jusqu'à présent la réplication de virions chez les patients avec LLAT n'a été visualisée en ultrastructure que sur des lignées de cellules T à partir de cellules leucémiques [17]. Le nerf périphérique est rarement atteint en cas de LLAT et seulement de rares cas avec infiltrats lymphomateux à ce niveau ont été rapportés, sans étude ultrastructurale [9, 27]. Il existe dans la littérature de rares cas de neuropathie périphérique avec infiltration locale par un lymphome à cellules T (sans étude ultrastructurale) [4] : 2 cas (les tests sérologiques pour les virus HTLV étaient négatifs dans le cas 1) [36]. Des virions en réplication du rétrovirus type HTLV-1 ont été isolés chez des patients ayant une PST [8, 15, 21] qui est la même affection que la myélopopathie associée au HTLV-1 observée au Japon [19]. Ces virions, comme dans les cas de LLAT, n'ont été observés que sur des lignées de cellules T mises en culture à partir de lymphocytes provenant du sang circulant ou du liquide céphalo-rachidien.

Des particules virales de type HTLV-1 ont été rapportées dans la moelle épinière dans un cas de PST de la Jamaïque [11], mais les images sont loin d'être convaincantes. Quelques cas de neuropathies périphériques ont été rapportés dans cette affection [16, 18, 20] mais dans ces cas, la microscopie électronique ne montrait pas de particule virale. Les relations entre les lymphomes T, dont la classification a été revue [26], et le HTLV-1 ne sont pas toujours parfaitement établies. Des cas surviennent maintenant dans des régions non endémiques [5, 18]. Duggan *et al.* [2] ont rapporté le cas d'un sujet américain de race blanche et ne présentant aucun facteur de risque, et chez qui s'est développé un lymphome de type T d'abord diagnostiqué comme maladie de Wegener, puis comme maladie de Hodgkin. L'examen immunopathologique d'un ganglion a permis d'affirmer le lymphome de type T et de mettre en évidence l'HTLV-1 par l'anticorps monoclonal p19. Cette positivité fut confirmée par la PCR pratiquée sur le tissu lymphomateux alors que la moelle osseuse restait normale, et les lymphocytes sang circulant n'avaient montré aucune positivité avec les méthodes classiques de la ligne moléculaire. Malheureusement, l'étude ultrastructurale des cellules lymphomateuses n'a pas été pratiquée dans ces cas. Mc Nutt *et al.* [14] ont rapporté deux cas de lymphome angiocentriques de type T chez des sujets séropositifs pour l'HTLV-1. Plus récemment, Shimokawa *et al.* [25] ont rapporté le cas d'un lymphome intravasculaire de type T chez un sujet où l'HTLV-1 était présent dans le sérum. Il doit être noté par ailleurs que deux cas de PST, chez des sujets séropositifs pour l'HTLV-1, étaient associés à un lymphome de type T en dehors du système nerveux [1, 10]. En fait, de tels cas devraient être repris pour un examen par la PCR de fragments déparaffinés, comme l'ont pratiqué Shibata *et al.* [24] sur 11 cas de LLAT. Le gène *tax* a été détecté dans 10 de ces cas et le onzième

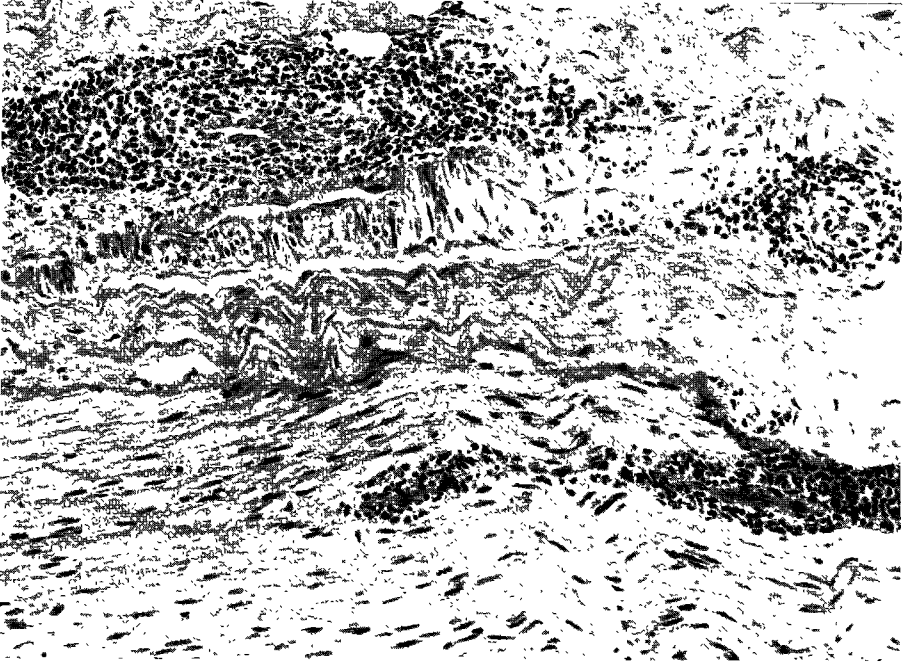


Figure 1. Coupe longitudinale du nerf : des infiltrats lymphomateux sont visibles dans l'épινèvre. Deux autres infiltrats, plus petits, sont visibles dans l'endonèvre, dans la moitié inférieure du cliché (HES, x 180).

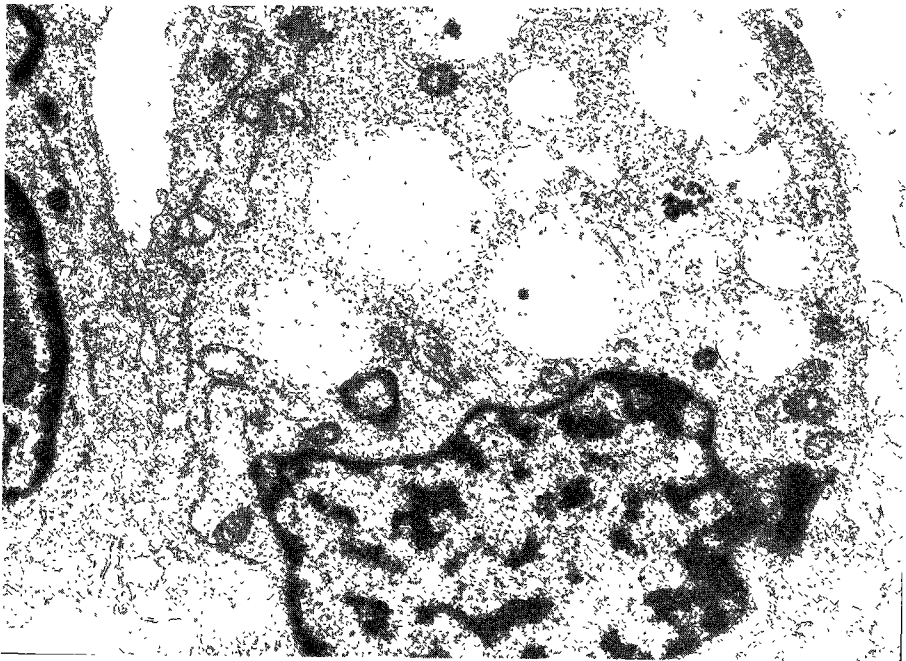


Figure 2. Dans le cytoplasme de cette cellule lymphomateuse existent plusieurs vacuoles arrondies, contenant des particules virales (x 7 000).



Figure 3. Cette cellule est le siège d'une grande vacuole qui contient des particules virales incomplètes près de sa bordure. Une particule virale complète est également visible (x 9 000).

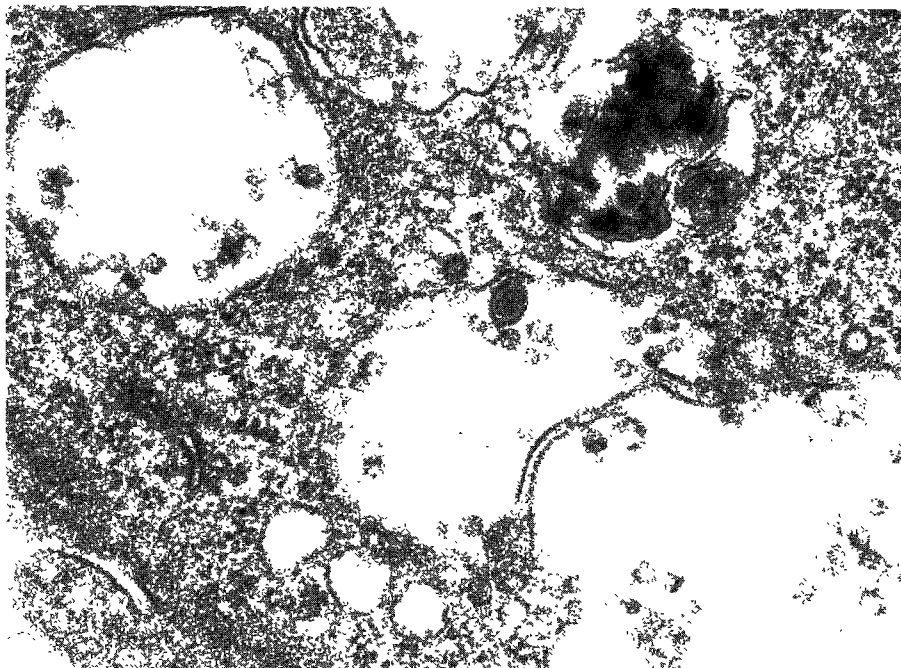


Figure 4. Dans le cytoplasme de cette cellule lymphomateuse, des vacuoles claires contiennent des particules virales incomplètes. Une particule complète, avec des aspects en épine à la périphérie, est visible au centre de la photo (x 30 000).

cas a été considéré comme lymphome T différent d'une véritable LLAT, bien que survenant chez un sujet séropositif pour l'HTLV-1. L'étude par *Southern blot* de lymphocytes congelés provenant du sang circulant avait permis à Yoshida *et al.* [35] de mettre en évidence l'intégration monoclonale du provirus HTL dans les 88 cas de LLAT examinés. Cet examen était resté négatif dans des cas de lymphomes T d'autre nature.

Les autres études ultrastructurales de tissu lymphomateux provenant de cas de LLAT n'avaient pas montré de particule virale [22, 23, 32]. Un des deux cas de lymphome angiocentrique de type T présenté par Mc Nutt *et al.* avait bénéficié d'une étude ultrastructurale, sans que soit non plus mise en évidence de particule virale. Le cas que nous rapportons est le premier LLAT dans lequel des particules virales typiques d'un rétrovirus de type C aient été mises en évidence à l'examen ultrastructural direct des cellules lymphomateuses. Leur appartenance à l'HTLV-1 est probable, compte tenu des résultats de la PCR. Toutefois, dans notre cas les particules virales se trouvaient à l'intérieur de grandes vacuoles claires situées dans le cytoplasme des cellules lymphomateuses, alors que dans les diverses lignées cellulaires de lymphocytes T en culture les particules virales sont à l'extérieur des cellules, tous près de la membrane basale [8, 15, 17, 21]. En revanche, les astrocytes en cultures infectés par l'HTLV-1 [31, 33] montrent également des particules virales développées à l'intérieur de vacuoles cytoplasmiques. Il est souhaitable que de prochains cas de LLAT bénéficient à la fois d'études par la biologie moléculaire mais également d'un examen en microscopie électronique de tissus lymphomateux. Cela permettra de classer de manière plus catégorique les particules virales que nous avons observées.

Références

1. Case record of the Massachusetts General Hospital (1989). *N Engl J Med* ; 321 : 663-675.
2. Duggan D.B., Ehrlich G.D., Davey F.P., Kwok S., Sninsky, Goldberg J., Baltrucki L., Poies B. (1988). HTLV-1 induced lymphoma mimicking Hodgkin's disease. Diagnosis by polymerase chain reaction amplification of specific HTLV-1 sequences in tumor DNA. *Blood* ; 71 : 1027-1032.
3. Gessain A., Barin F., Vernant J.C., Grout O., Maurs L., Calendar A., de Thé G. (1985). Antibodies to human T lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 407-409.
4. Gherardi R., Gaulard P., Prost C., Rocha D., Imbert M., André C., Rochant H., Farcet J.P. (1986). T-cell lymphoma revealed by a peripheral neuropathy. A report of four cases. *Cancer* ; 61 : 2318-2324.
5. Goldman-Leikin R.E., Herst C.V., Kies M.S., Variakojis D., Marder R.J., Rosen S.T. (1987). Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma in an atypical host. *Arch Pathol Lab Med* ; 11 : 1054-1056.
6. Haase A., Evangelista A., Minnigan H., Maroushek S., Larson A., Retzel E., McFarlin D., Jacobson S., Bartholomew C. (1990). The issues of causation and neurotropism in neurological diseases associated with infections by retrovirus. In : Blattner W.A., ed. *Human retrovirology HTLV*. Raven Press, New York, pp. 15-25.
7. Hjelle B. (1991). Human T-cell leukemia/lymphoma viruses. Life cycle, pathogenicity, epidemiology and diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* ; 115 : 440-450.
8. Jacobson S., Raine C.S., Mingioli E., McFarlin D.E. (1988). Isolation of an HTLV-1-like retrovirus from patients with tropical spastic paraparesis. *Nature* ; 331 : 540-543.

9. Kuroda Y., Nakata H., Kakigi R., Oda K., Shibasaki H., Nakashiro H. (1989). Human neuro-lymphomatosis by adult T-cell leukemia. *Neurology* ; 39 : 144-146.
10. Lee J.W., Fox E.P., Rodgers-Johnson P., Gibbs C.J., DeFreitas E., Manns A., Blattner W., Cotelingam J., Piccardo P., Mora C., Safar J., Liberski P., Sausville E., Trepel J., Kramer B.S. (1989). T-cell lymphoma, tropical spastic paraparesis, and malignant fibrous histiocytoma in a patient with human T-cell lymphotropic virus, Type 1. *Ann Intern Med* ; 110 : 239-241.
11. Liberski P.P., Rodgers-Johnson P., Char G., Piccardo P., Gibbs C.J., Gajdusek D.C. (1988). HTLV-1-like viral particles in spinal cord cells in Jamaican tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* 23 ; (suppl) : 185-187.
12. Lisby G., Konstatinov K., Lange Vejlsgaard G. (1990). Retrovirus and cutaneous T-cell lymphoma. In : Van Vloten W.A., Willemze R., Lange Vejlsgaard G., Thomsen K., eds. *Cutaneous lymphoma. Curr Probl Dermatol*, Basel, Karger, vol 19, pp 50-68.
13. McLeod J.G., Walsh J.C. (1984). Peripheral neuropathy associated with lymphomas and other reticuloses. In : Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R., eds. *Peripheral neuropathy II*, Saunders, Philadelphia.
14. McNutt N.S., Smoller B.R., Kline M., Cohen S.R., Hsu A., Saltz L., Cash K., Safai B. (1990). Angiocentric T-cell lymphoma associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Arch Pathol Lab Med* ; 114 : 170-175.
15. Nakamura T., Tsujihata M., Shirabe S., Matsuo H., Ueki Y., Nagataki S. (1989). Characterization of HTLV-1 in a T-cell line established from a patient with myelopathy. *Arch Neurol* ; 46 : 35-37.
16. Nakazato O., Mori T., Okajima T. (1989). Sural nerve pathology in HTLV-1-associated myelopathy. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, pp. 269-274.
17. Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D., Gallo R.C. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 77 : 7415-7419.
18. Ratner L., Poiesz B. (1988). Leukemias associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 in a non-endemic region. *Medicine* ; 67 : 401-422.
19. Roman G.C., Osame M. (1988). Identity of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy. *Lancet* ; 1 : 651.
20. Said G., Goulon-Goeau C., Lacroix C., Fève A., Descamps H., Fouchard M. (1988). Inflammatory lesions of peripheral nerve in a patient with human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Ann Neurol* ; 24 : 275-277.
21. Sarin P.S., Rodgers-Johnson P., Sun D., Thornton A.H., Morgan O.S.C., Gibbs W.N., Mora C., McKhann G., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. (1989). Comparison of human T-cell lymphotropic virus type 1 strain from cerebrospinal fluid of a Jamaican patient with tropical spastic paraparesis with a prototype human T-cell lymphotropic virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 86 : 2021-2025.
22. Shamoto M., Murakami S., Zenke T. (1981). Adult T-cell leukemia in Japan : an ultrastructural study. *Cancer* ; 47 : 1804-1811.
23. Shamoto M., Kito K., Akatsuka H., Suchi T. (1984). Immunoelectron microscopic studies on peripheral T-cell lymphomas using monoclonal antibodies. *Virchows Arch* ; 47 : 281-290.
24. Shibata D., Tokunaga M., Sasaki N., Nanba K. (1991). Detection of human T-cell leukemia virus type 1 proviral sequences from fixed tissues of seropositive patients. *Am J Clin Pathol* ; 95 : 536-539.
25. Shimokawa I., Higami Y., Sakai H., Moriuchi Y., Murase K., Ikeda T. (1991). Intravascular malignant lymphomatosis : a case of T-cell lymphoma probably associated with human T-cell lymphotropic virus. *Hum Pathol* ; 22 : 200-202.
26. Suchi T., Lennert K., Tu Ly, Kikuchi M., Sato E., Stansfeld A.G., Feller A.C. (1987).

- Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas : a proposal for their classification. *J Clin Pathol* ; 40 : 995-1015.
27. Tara M., Tokunaga M., Osame M., Niina K. (1989). Neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, pp. 73 -82.
 28. Vernant J.C., Bellance R., Buisson G.G., Havard S., Mikol J., Roman G. (1990). Peripheral neuropathies and myositis associated to HTLV-1 infection in Martinique. In : Blattner W.A., ed. *Human retrovirology : HTLV*. Raven Press, New York, pp. 225-235.
 29. Vital C., Vallat J.M. (1987). *Ultrastructural study of the human diseased peripheral nerve*, 2nd ed, Elsevier, New York.
 30. Vital C., Vital A., Julien J., Rivel J., de Mascarel A., Vergier B., Henry P., Barat M., Reiffers J., Broustet A. (1990). Peripheral neuropathies and lymphoma without monoclonal gammopathy : a new classification. *J Neurol* ; 237 : 177-185.
 31. Watabe K., Saida T., Kim S.U. (1989). Human and simian glial cells infected by human T-lymphotropic virus type I in culture. *J Neuropathol Exp Neurol* ; 48 : 610-619.
 32. Weissenburger D.D., Nathwani B.N., Forman S.J., Rappaport H. (1982). Noncutaneous peripheral T-cell lymphoma histologically resembling mycosis fungoides. *Cancer* ; 49 : 1839-1847.
 33. Yamada M., Watabe K., Saida T., Kim S.U. (1991). Increased susceptibility of human fetal astrocytes to human T-lymphotropic virus type 1 in culture. *J Neuropathol Exp Neurol* ; 50 : 97-107.
 34. Yamaguchi K., Kiyokawa T., Futami G., Ishii T., Takatsuki K. (1990). Pathogenesis of adult T-cell leukemia from clinical pathologic features. In : Blattner W.A., ed. *Human retrovirology : HTLV*. Raven Press, New York, pp. 163-171.
 35. Yoshida M., Seiki M., Yamaguchi K., Takatsuki K. (1984). Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 81 : 2534-2537.
 36. Zuber M., Gherardi R., Imbert M., Gaulard P., Kuentz M., Poirier J. (1987). Peripheral neuropathy with distal nerve infiltration revealing a diffuse pleomorphic malignant lymphoma. *J Neurol* ; 235 : 61-62.

58

Transmission maternelle de HTLV-1 : utilisation de la PCR comme outil de détection

N. MONPLAISIR*, C. NEISSON-VERNANT**, M. BOUILLOT*, E. UGARTE*,
B. LAROUZE***, I. VALETTE****, Y. DEZAPHY****, M. OUKA****,
G. EUDARIC**, L. d'AURIOL*

* Genset, Paris, France.

** CHR La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

*** Hôpital Claude-Bernard, Paris, France.

**** CTS, Fort-de-France, Martinique.

HTLV-1, premier rétrovirus humain identifié, est endémique au Japon, en Amérique Centrale, au sud de l'Amérique du Nord et dans le bassin Caraïbéen.

Ce virus est l'agent de leucémies/lymphomes T et de paralysies spastiques tropicales, maladie neurologique chronique dégénérative. Cependant les porteurs dits "sains" sont plus fréquents et les maladies apparaissent tardivement. Trois modes de transmission ont été mis en évidence : maternelle (par allaitement le plus souvent), sexuel et par injection (transfusion sanguine et aiguille souillée). Plusieurs études sur la transmission maternelle ont été menées au Japon.

Le propos de ce travail est l'étude de la transmission de HTLV-1 en Martinique, île française située dans le bassin caraïbéen où le taux de séropositivité HTLV-1 est de 2,2 % chez les donneurs de sang et de 6 % chez les sujets de plus de 60 ans.

Dans une étude antérieure, un groupe de 509 enfants âgés de 1 à 17 ans a été étudié par des méthodes sérologiques ; 5 enfants de plus de 13 ans étaient HTLV-1 séropositifs alors que ceux de moins de 13 ans étaient tous négatifs. Ces données suggèrent que la séroconversion est très tardive chez les enfants infectés par leur mère, cela étant certainement dû à une longue latence précédant la période de multiplication.

Nous avons pensé que la PCR, outil très performant, pourrait mettre en évidence des séquences provirales chez des enfants infectés, mais séronégatifs. Cela pourrait nous permettre une évaluation plus juste du taux de transmission maternelle.

HTLV-2 étant proche génétiquement et sérologiquement de HTLV-1, nous avons également fait un screening HTLV-2, en utilisant une sonde spécifique, pour les raisons suivantes : les *Western blot* HTLV-1 indéterminés sont fréquents dans la population étudiée et HTLV-2 a été trouvé chez les drogués du sud de l'Amérique du Nord et dans le bassin Caraïbéen.

Patients et méthodes

Nous avons sélectionné lors d'une première étude chez des femmes à l'accouchement, à la maternité de Redoute, des femmes HTLV-1 et HIV séropositives et des femmes à Wb HTLV-1 indéterminé. 3 970 femmes ont été testées, 75 étaient HTLV-1 positives, 11 avaient des Wb indéterminés, soit un taux de positivité de 1,9%. Des 70 femmes invitées à participer à l'étude, 22 acceptèrent (11 étant positives, 7 ayant des Wb indéterminés et 4 HIV séropositives et HTLV-1 séronégatives). Leurs 50 enfants âgés de 2 à 10 ans ont également été étudiés.

Sérologie

Les sérologies étaient effectuées au fur et à mesure de l'arrivée des prélèvements et les sérums aliquotés et congelés en vue de contrôles ultérieurs. Le screening était effectué à l'aide de trousses ELISA Abbott et la confirmation avec des *Western blot* Dupont. Les critères de positivité utilisés sont ceux suggérés par la *Food and Drug Administration* : soit la présence d'anticorps contre au moins une des protéines majeures d'enveloppe (gp 61 ou gp 68) et de core p24. Les échantillons sont dits indéterminés s'ils présentent seulement une bande des deux, avec ou sans autre bande.

PCR (Tableau I)

Le DNA était extrait de buffy coat par une technique classique : phénol/chloroforme. Tous les prélèvements étaient codés et l'anonymat a été levé à la fin de l'étude. La PCR a été réalisée suivant le protocole de Saiki : 100 microl, 2mM MgCl₂, 50 mM KCl, 0,01 % de gélatine, 1 pM de chaque primer, 2,5 U de Taq polymérase (Cetus) et 1 microg de DNA.

Les primers utilisés en multiplex ont été choisis dans les gènes *gag* et *pol* : GAG 1 et 2 (1593-1613, 1779-1799) et SK 110/111(4757-4778, 4942-4919 pour HTLV-1 et 4735-4756, 4919-4897 pour HTLV-2). Les oligonucléotides SK 110/111 étaient dégénérés afin de pouvoir permettre aussi bien l'amplification de HTLV-1 que de HTLV-2.

Les fragments amplifiés étaient de 210 et 185 bp pour HTLV-1 et de 184 bp pour HTLV-2. Un amplificateur Perkin Elmer/Cetus a été utilisé. Les paramètres d'amplification étaient les suivants : 35 cycles ; dénaturation : 94° 1' ; anealing 45° 1' ; élongation : 72° 1' ; première dénaturation 5' et dernière élongation: 7' ; 30 microl du produit d'amplification étaient précipités à l'éthanol et resuspendus dans 10 microl de 1X SSC.

Une hybridation liquide était réalisée avec une sonde oligonucléotidique marquée en 5' au 32P, suivant la technique de Ou : Targ GAG et SK112 utilisés simultanément pour

HTLV-1 et SK 188 pour HTLV-2. Les produits d'hybridation étaient migrés sur gel d'acrylamide 6 % à côté du marqueur de taille Phi X/Hae III. Les autoradiographies étaient obtenues après exposition d'un film Cronex à - 80° pendant 10 heures en présence d'un écran intensificateur. La présence de fragments de 210 et 184 pb permet la mise en évidence de séquences gag et pol dans les échantillons étudiés.

Des témoins positifs et négatifs (sans DNA) étaient traités en parallèle lors de chaque manipulation. Des contrôles d'amplification étaient effectués sur chaque échantillon avec des amorces actine, les fragments amplifiés étant mis en évidence après migration en gel d'agarose, à l'aide de bromure d'éthidium.

Tableau I. Oligonucléotides utilisés pour la PCR.

Gène	Nom des amorces	Localisation	Séquence	Taille du fragment amplifié (bp)
gag HTLV-1	GAG1	1593-1613	TCT ATC CTC CAA GGC CTG GA	210 bp
gag HTLV-1	GAG2	1779-1799	TGA CAA GCC CGC AAC ATA TC	
gag HTLV-1	Targ gag	1715-1739	ATC TTA CGT TCC TTA GCC TAC TCC A	
pol HTLV-1 HTLV-2	SK 110	4757-4778	CC(CA) TAC AA(TC) CC(AC) ACC AGC TCAG	
pol HTLV-1 HTLV-2	SK 111	4942-4919	GTG GTG (GA)A(GT) (TC)TG CCA TCG GGT TTT	185 bp
pol HTLV-1	SK 112	4825-4861	GTA CTT TAC TGA CAA ACC CGA CCT ACC CAT GGA TAAT	
pol HTLV-2	SK 188	4804-4840	TAT CTA CTA GAC TGT CCT AAC CTT CCC CTA GAC AAT G	
				184 bp

Résultats (Tableau II)

Sérologie

Dix des 11 femmes trouvées séropositives en 1987 restèrent séropositives et une devint indéterminée. Deux seulement des 27 enfants nés de mères positives étaient séropositifs, soit un taux de séropositivité de 7% chez les enfants nés de mère positive.

Une des 7 femmes ayant montré un Wb indéterminé devint séropositive et les autres se négativèrent. Les 4 femmes HIV séropositives et leurs 8 enfants étaient tous HTLV-1 séronégatifs.

PCR

Des produits spécifiques de 210 et 185 pb étaient obtenus avec les contrôles positifs HTLV-1 et un produit spécifique de 184 pb avec HTLV-2. Tous les échantillons séropositifs étaient positifs avec les deux couples d'amorces *pol* et *gag*. Deux des 6 échantillons d'abord trouvés Wb indéterminés, puis négatifs, étaient positifs en PCR.

Les quatre HIV séropositifs, HTLV-1 séronégatifs et leurs 8 enfants étaient PCR négatifs. Huit des 25 enfants séronégatifs, nés de mères séropositives étaient positifs en PCR avec les deux couples d'amorces et deux avec seulement *gag*. Dans cette population mère/enfants nous pouvons évaluer le taux de transmission à 37-44 %, suivant que l'on

Tableau II. Résultats sérologie et PCR.

Nom de la mère	Enfant âge sexe		HTLV-1 Sérologie		HTLV-1 PCR	HTLV-2 PCR
			87-mère	89/90		
1 B.M. Ange			+	+	+	—
	11	F		—	—	—
	10	M		—	+	—
	10	F		—	+	—
	8	M		—	+ faible	—
	2	F		—	+	—
2- L. Ariette			+	+	+	—
	12	F		—	—	—
	11	F		—	+ gag	—
3- R. Monique			+	+	+	—
	3	M		—	—	—
4- C.A Margaret			+	+	+	—
	10	M		—	—	—
	10	M		—	—	—
	9	M		—	+	—
	8	F		—	—	—
	4	F		—	—	—
5- O. Roselyne			+	+	+	—
	10	M		—	—	—
	8	M		—	—	—
	7	F		—	—	—
	6	F		+	+	—
	4	M		—	—	—
	3	M		—	+	—
	2	F		—	—	—
6- S. Rose			+	+	+	—
	9	F		+	+ gag	—
7- T. Juliette			+	+	+	—
	6	F		—	—	—
	4	F		—	—	—
8- M. Gisèle			+	+	+	—
	2	F		—	+	—
9- S. Marie			+	+	+	—
	3	F		—	—	—
10- L.M. Chantal			+	+	+	—
	9	F		—	—	—
	8	F		—	—	—
11- P. Francette			+	Ind.	—	—
	2	M		—	—	—
12- M. Alexander			Ind.	+	+	—
	9	M		—	—	—
	3	F		—	—	—
13- C. Micheline			Ind.	—	+	—
	7	F		—	—	—
	3	M		—	+ gag	—
	?	M		—	—	—
14- M. Sonia			Ind.	—	+	—
	6	F		—	+	—
15- V. Yolaine			Ind.	—	—	—
	7	F		—	—	—
16- T. Sophia			Ind.	—	—	—
	8	M		—	—	—
	6	M		—	—	—
	3	F		—	—	—
17- G. Marthe			Ind.	—	—	—
	4	F		—	—	—
	2	F		—	—	—
18- M. Martha			Ind.	—	—	—
	7	F		—	—	—
	4	F		—	—	—
19- I. Méphane			—	—	—	—
	3	M		—	—	—
20- L.D. Monette			—	—	—	—
	9	M		—	—	—
21- P.N. Rachelle			—	—	—	—
	3	F		—	—	—
22- J. Maryse			—	—	—	—
	9	F		—	—	—
	8	F		—	—	—
	4	M		—	—	—
	2	M		—	—	—
	2	M		—	—	—

considère ou non les échantillons positifs avec un seul couple. Les deux enfants d'une des femmes séronégatives/PCR positives, étaient positifs en PCR avec les deux couples ou le couple gag. Les 7 enfants des mères PCR négatives étaient aussi négatifs.

Tous les échantillons étaient HTLV-2 négatifs en PCR.

Discussion

La fiabilité de notre méthode est confirmée par le fait que tous les sujets séropositifs sont positifs en PCR et qu'aucune des 7 mères séronégatives n'a d'enfants PCR positifs.

Deux seulement des 27 enfants nés de mères séropositives étaient séropositifs ; 8 des 25 enfants restants, dont 6 avaient plus de 6 ans, étaient positifs en PCR.

Cela permet de confirmer que la PCR est un outil très sensible pour la détection d'infection HTLV-1 chez les enfants avant séroconversion.

Antérieurement Saito *et al.* [4] ont montré que la PCR était plus sensible que la détection d'antigène pour le diagnostic d'infection HTLV-1 chez le nouveau-né. Itagaki *et al.* [2], contrairement à nous, ne détectèrent pas de porteurs séronégatifs chez les enfants en utilisant la PCR pour amplifier un fragment de pol et Kajiyama *et al.* [3] ne trouvèrent aucun cas de séroconversion après 4 ans. Sugiyama *et al.* [5] trouvèrent que la majorité des séroconversions intervenaient dans le cours de la deuxième année, avec 25 % de séropositivité chez des enfants de 3 ans nés de mères HTLV-1 séropositives.

Ces discordances pourraient être dues en partie à une différence de sensibilité de nos techniques, soit à la sensibilité de l'hybridation liquide ou à l'efficacité de notre système d'amplification ou à la variabilité de la région pol explorée. Ainsi dans notre expérience le couple gag est toujours plus sensible que le couple pol.

Le délai, apparemment plus long de séroconversion des enfants, contaminés par leur mère, en Martinique qu'au Japon, pourrait, s'il n'y a pas d'artefacts techniques, être lié à un background génétique et/ou acquis différent des deux populations, ou enfin à la différence entre les souches en cause dans ces deux régions du globe.

Ces différentes hypothèses doivent être testées. Il aurait été d'un grand intérêt de suivre les 8 séronégatifs, PCR positifs pour voir apparaître la séroconversion.

Les résultats sérologiques obtenus par Hino *et al.* [1] au Japon sont davantage en accord avec les nôtres. Ils ont observé un taux plus élevé de séroconversion entre 3-6 ans (2/38), mais n'en ont pas observé chez des enfants de plus de 6 ans. Le taux de contamination observé dans cette étude, en utilisant la PCR, est approximativement le même que celui publié par Momita au Japon en utilisant la sérologie.

Nous devons discuter de la variabilité des *Western blot* indéterminés et de leur devenir dans les prélèvements ultérieurs, ainsi que de la diversité des résultats des PCR dans cette catégorie. L'évolution des résultats entre les deux échantillons est peut-être due au statut immunitaire des femmes qui diffère, le premier prélèvement ayant été pratiqué alors qu'elles étaient enceintes et le second en dehors de toute grossesse.

Ces réactions pourraient être dues à une augmentation, parfois non spécifique de la réponse immune, cette hypothèse étant confortée par les résultats négatifs des PCR.

Un WB indéterminé se positiva, la femme devant être en période de séroconversion. Le fait que son enfant soit PCR négatif renforce cette hypothèse. Deux sujets, d'abord WB indéterminés, puis secondairement séronégatifs ont été trouvés PCR positifs ainsi

que deux de leurs enfants. Ainsi la PCR a permis de clarifier le problème des WB indéterminés.

Cette étude permet de soulever le problème de la sensibilité de la sérologie pour la détection de sujets HTLV-1 contaminants, plus précisément en transfusion sanguine dans les régions endémiques.

Nous pouvons conclure que cette étude confirme notre hypothèse que la séroconversion apparaît tardivement chez les enfants infectés par leur mère. Cette longue latence pourrait être expliquée par une infection secondaire à une fusion cellulaire sans production virale initiale avec neutralisation virale et suivie secondairement d'une phase de multiplication virale liée à des stimulations antigéniques du sujet contaminé.

Références

1. Hino S., Yamaguchi K., Katamine S., Sugiyama H., Amagasaki T., Kinoshita K., Yoshida Y., Doi H., Tsuji Y., Miyamoto T. (1985). Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I. *Jpn J Cancer Res* ; 76 : 474-480 .
2. Itagaki A., Yamada O., Hagari S., Furukawa A., Kamahora T., Shiraki K., Kurimura T (1990). Evidence against a seronegative HTLV-1 carrier rate among children. *Aids Res Hum Retrovir* ; 6 : 1058-1059.
3. Kajiyama W., Kashiwagi S., Hayashi J., Nomura H., Ikematsu H., Noguchi A., Nakashima K., Okochi K (1990). Study of seroconversion of antibody to human T-cell lymphotropic virus type I in children of Okinawa. *Jpn Microbiol Immunol* ; 34 (3) : 259-267.
4. Saito S., Furuki K., Ando Y., Tanigawa T., Kakimoto K., Moriyama I., Ichijo M. (1990). Identification of HTLV-1 sequence in cord blood mononuclear cells of neonates born to HTLV-1 antigen/antibody-positive mothers by polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res* ; 81 (9) : 890-895.
5. Sugiyama H., Doi H., Yamaguchi K., *et al.* (1986). Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol* ; 20 : 253-260.

59

Présence d'autoanticorps anti-vimentine chez des sujets HTLV-1 positifs originaires d'Afrique et de Martinique

J. BONIS*, F. DENIS*, A. EDERSOLD**, M. VERDIER*, M. DUMAS***

* CHU Dupuytren, Limoges, France.

** INSERM U 271, Lyon, France.

*** Institut de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine, Limoges, France.

Le génome du rétrovirus HTLV comporte les gènes *gag*, *pol* et *env* entourés de deux séquences LTR pour *long terminal repeat* aux extrémités 3' et 5', plus une région particulière entre le gène *env* et le LTR de l'extrémité 3', appelée pX ; spécifique du virus, elle lui confère son pouvoir leucémogène. Le génome viral, initialement composé d'ARN, peut s'intégrer au génome de la cellule hôte et être transcrit en ADN proviral grâce à la transcriptase inverse. Il n'y a pas de site particulier d'intégration.

Chaque gène du provirus code pour plusieurs protéines formées après clivage protéolytique de précurseurs. Le groupe d'antigènes codés par le gène *gag* constitue le core de la particule virale alors que les protéines et les glycoprotéines codées par le gène *env* sont des composants de la structure externe du virion.

Les gènes spécifiques de la région pX s'expriment grâce à un double épissage de l'ARN et codent pour des protéines de régulation tax et rex qui jouent un rôle dans la transactivation et l'expression des protéines virales. La protéine tax est responsable du phénomène de transactivation et intervient dans la régulation de la transcription virale. Par ailleurs, l'infection par HTLV-1 active les gènes cellulaires induisant la prolifération des cellules T. Cette activation se fait également par l'intermédiaire de la protéine tax. D'où une induction de l'expression de l'interleukine 2, des récepteurs à l'interleukine 2

et l'action de facteurs cellulaires comme le GM-CSF [2]. Il a été également démontré que la protéine tax avait un rôle dans l'activation d'un gène codant pour une protéine du cytosquelette : la vimentine [1, 4, 5]. Polypeptide majeur de 56 kD des cellules mésenchymateuses du filament intermédiaire, cette protéine a un rôle structural au niveau du cytosquelette mais elle agit également comme régulateur au cours des différentes phases de prolifération des cellules. Dans les cellules T infectées par le virus HTLV-1, l'expression du gène de la vimentine est 3 à 5 fois plus élevée que dans les cellules non infectées [3].

La surexpression de la vimentine s'accompagnerait d'une mise en contact de cette protéine avec le système immunitaire. Normalement cette protéine n'est pas trouvée dans le sang, mais en situation pathologique la surexpression pourrait induire le développement d'autoanticorps dirigés contre la vimentine. Des anticorps dirigés contre la vimentine ont été mis en évidence dans d'autres cas d'infection virale, hépatite virale par exemple.

Nous nous sommes donc intéressés à la détection des autoanticorps anti-vimentine dans différentes populations africaines et de Martinique séropositives ou séronégatives vis-à-vis du virus HTLV.

Matériel et méthode

Les autoanticorps sont détectés par la technique Elisa dont le principe est celui d'une réaction en deux temps, c'est-à-dire : fixation des anticorps sur un antigène, révélation par une réaction colorimétrique.

Dans le cas présent, le test Elisa est réalisé sur des plaques de microtitration dont les cupules sont sensibilisées avec de la vimentine. Après cette étape de sensibilisation les échantillons de sérums étudiés sont dilués et mis en contact.

L'absence ou la présence d'anticorps dans le sérum est révélée par un anticorps monoclonal anti Ig-G humaine marqué à la peroxidase. Après addition du substrat, une réaction colorée, témoigne de la présence des anticorps anti-vimentine dans le sérum.

Au cours de ce travail nous avons testé des sérums africains, prélevés chez des femmes enceintes, des lépreux, des patients de neurologie, et des paraplégies spastiques tropicales (PST) ainsi que des sérums de Martinique concernant la population générale. Au total, 119 sérums ont été testés en Elisa anti-vimentine. Parmi l'ensemble de ces sérums, certains étaient HTLV+, HTLV- ou HIV+ (Tableau I).

Résultats

Sur l'ensemble des sérums africains, 2 sérums avaient des anticorps anti-vimentine : 1 lépreux HTLV+ et 1 patient de neurologie HIV+. Les sérums de Martinique étaient tous négatifs.

Les résultats de cette première étude sont préliminaires et devront être confirmés à l'aide d'un plus grand nombre de sérums africains et de Martinique. Ils semblent démontrer que les anticorps anti-vimentine (anticytosquelette) sont rarement retrouvés tant dans la population générale que chez les patients présentant notamment des affections neurologiques.

Tableau I. Population étudiée.

	femmes enceintes	Afrique lépreux	patients neurologie	PST	Martinique population générale	Anticorps anti-vimentine
HTLV+ HIV-	8	11	11	3	13	1*/46, 2 %
HTLV- HIV-	9	16	5	9	28	0/67, 0 %
HIV+ HTLV-	0	0	6	0	0	1**/6, 16 %
Total	17	27	22	12	41	

* : Lépreux, ** : patient de neurologie.

Références

1. Dellagi K., Brouet J.C., *et al.* (1984). Abnormal expression of vimentine intermediate filament in human lymphoid cell lines with deletion or translocation of the distal end of chromosome 8. *J N C I* ; 73 : 95-99.
2. Hjelle B., M.D. (1991). Human T-cell leukemia viruses. *Arch Pathol Lab Med* ; 115 : 440-450.
3. Kurki P., Virtanen. I. (1984). The detection of human antibodies against cytoskeletal components. *J Immun Methods* ; 67 : 209-223.
4. Lilienbaum A., Dodon M.D., *et al.* (1990). Effect of human T-cell leukemia virus type 1 tax protein on activation of human vimentine gene. *J Virol* ; 64 : 1-7.
5. Osborn M., Weber K. (1982). Intermediate filaments : cell-type-specific markers in differentiation and pathology. *Cell* ; 31 : 303-306.

60

Etude de la réponse anticorps anti-HTLV-1 chez des sujets africains atteints de PST, d'autres affections neurologiques et chez des asymptomatiques

M. VERDIER*, F. DENIS*, J. BONIS*, M. DUMAS**

* *CHU Dupuytren, Limoges, France.*

** *Faculté de Médecine, Limoges, France.*

Il existe une grande différence dans la proportion d'association HTLV/PST (paraparésie spastique tropicale) en fonction des zones endémiques considérées. Schématiquement, on peut dire que cette association est supérieure à 80 % aux Caraïbes et au Japon et inférieure à 20 % en Afrique. L'explication de cette différence pourrait être la plus grande variété d'étiologies sur le continent africain.

Pour tenter d'établir le lien de causalité entre le virus et la pathologie, diverses études ont été menées, principalement aux Caraïbes et au Japon. Ces études ont montré qu'il existait :

- un titre d'anticorps anti-HTLV-1 significativement plus élevé chez les patients atteints de PST que chez les asymptomatiques, que ce soit dans le sérum ou le LCR[6],
- une synthèse intrathécale d'IgG accompagnée d'un pic oligoclonal d'IgG dans le LCR, quelquefois dans le sérum. Ce pic correspondrait aux IgG anti-HTLV-1 (principalement anti-p24) [2]. Il n'existe, en général, pas d'altération de la barrière hémato-méningée.

Certaines de ces caractéristiques se retrouvent en cas d'atteintes neurologiques au cours du SIDA. Notamment, il y a une synthèse intrathécale d'IgG et présence de bandes

monoclonales d'IgG qui représenteraient les anticorps anti-HIV. Au niveau des classes et sous-classes d'anticorps impliquées, il a été noté une forte augmentation des IgG et des IgA, quand il y a évolution vers le SIDA [1]. Les sous-classes concernées par cette augmentation sont les IgG1 et IgG3. En revanche, les IgG2 et IgG4 seraient plutôt diminuées.

Si quelques données sont disponibles pour les classes d'anticorps IgM et IgA participant à la réponse anti-HTLV-1 chez les patients atteints de TSP [4,5], les sous-classes n'ont pas été étudiées.

Dans ce but, et également pour vérifier le titre d'anticorps et les classes impliquées, nous avons réalisé une étude immunologique du sérum de patients africains atteints de PST et d'autres affections neurologiques et de sujets asymptomatiques.

Matériel et méthodes

Les sérums de 12 patients atteints de PST, de 12 patients atteints d'autres troubles neurologiques, et de 20 asymptomatiques (femmes enceintes et prisonniers) ont été inclus. Tous ces sujets étaient séropositifs HTLV-1 par les techniques de dépistage : immunofluorescence sur cellule HUT 102 et Elisa Abbott. La positivité a été confirmée par la reconnaissance des produits de deux gènes sur *Western blot* (*gag* + *env*, parfois *tax*). L'étude quantitative a été faite en double par immunofluorescence et par l'Elisa Abbott. Les dilutions allaient du 1/10 (qui est le taux de travail en dépistage) au 1/10 000 pour l'IF, et du 1/100 au 1/40 000 pour l'Elisa. L'étude qualitative pour la réponse IgG, IgM, IgA et les sous-classes d'IgG a été conduite à l'aide de *Western blot* du commerce. Nous avons utilisé des anticorps polyclonaux de chèvre pour l'étude de la distribution des classes et des monoclonaux de souris pour l'étude des sous-classes.

La lecture n'a pas été quantifiée et, comme pour la confirmation, nous avons pris en considération les réactions vis-à-vis des protéines du core (p19/p24), de l'enveloppe (gp46) et des protéines de régulation (p40 tax).

Résultats

Les patients atteints de PST ont un titre d'anticorps significativement plus élevé que celui des autres patients de neurologie et des asymptomatiques. La moyenne géométrique des titres obtenus par Elisa est respectivement de 20 000 pour les PST, de 4 000 pour les autres patients de neurologie et de 3 000 pour les asymptomatiques. Cette étude de titre a également été faite par IF et nous avons eu une bonne corrélation entre les deux techniques.

Les IgG représentent la classe majeure de reconnaissance pour HTLV-1, et tous les antigènes sont reconnus : *gag*, *env* et *tax*. Pour cette classe, il n'existe pas de différence entre les sérums de PST et les autres (Tableau I).

En ce qui concerne les sous-classes d'IgG, la principale est la sous-classe IgG1, qui reconnaît les trois types d'antigènes *gag*, *env* et *tax*, et cela dans les trois types de population investiguée.

Une autre constante est l'absence d'IgG2 et IgG4. En revanche, on note une petite différence pour l'IgG3 qui est impliquée à 75 % chez les PST contre 50 % et 40 % chez les autres patients de neurologie et les asymptomatiques. Mais cette sous-classe ne reconnaît que les produits du gag.

Les classes IgM et IgA ne sont pas impliquées pour la reconnaissance des produits de l'env et du tax chez les asymptomatiques, alors qu'elles le sont chez les patients atteints de PST (dans environ 40 % des cas). Les produits du gag ne sont reconnus qu'à 50 % chez les asymptomatiques et 80 % chez les PST.

Tableau I. Evaluation des classes d'anticorps anti-HTLV-1 en fonction de la pathologie.

groupe, nombre produits reconnus		PST, 12			Neurologie, 12			Asymptomatiques, 20		
		gag	tax	env	gag	tax	env	gag	tax	env
classe	IgG	12	12	9	12	12	12	20	18	10
	IgM	10	4	5	10	2	0	10	0	0
	IgA	10	5	5	6	4	0	8	0	0
sous-classe	IgG1	12	12	6	12	10	9	20	15	8
	IgG2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IgG3	9	0	0	6	0	0	8	0	0
	IgG4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Discussion

Nos résultats, obtenus sur des sérums africains, sont en accord avec ceux d'autres auteurs, notamment japonais [3-5] qui ont de même montré une élévation des taux d'IgM et IgA dans les PST/HAM par rapport aux sujets asymptomatiques.

Itoyama *et al.* [3] ont étudié la corrélation entre le titre d'anticorps (obtenu par agglutination de particules) et les classes IgG et IgM ; ils ont montré que, lorsque le titre est faible, ce sont les IgM qui sont majoritaires, alors que lorsque le titre est fort, ce sont les IgG. Cela serait le signe de la persistance d'une réplication active du virus.

Nos résultats sur les sous-classes peuvent être rapprochés de ceux obtenus pour le HIV. Il a en effet été montré que les sous-classes IgG1 et IgG3 augmentent lorsqu'il y a évolution vers le SIDA. Il est encore trop tôt pour savoir s'il en est de même pour les PST, mais nos premiers résultats vont dans ce sens.

Conclusion

En conclusion, nous retiendrons de cette étude :

- Un fort taux d'anticorps anti-HTLV-1 chez les PST, ce qui avait déjà été montré par d'autres auteurs.
- Les classes IgM et IgA sont plus souvent retrouvées chez les PST que chez les asymptomatiques.

- La sous-classe IgG1 est la principale impliquée, quelle que soit la clinique.
- IgG3 est plus fréquente chez les PST.

Références

1. Aucouturier P., Couderc L.J., Gouet D., *et al.* (1986). Serum immunoglobulin G subclass dysbalances in the lymphadenopathy syndrome and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol* ; 63 : 234-240.
2. Gessain A., Caudie C., Gout O., *et al.* (1988). Intrathecal synthesis of antibodies to human T lymphotropic virus type 1 and the presence of IgG oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of patients with endemic tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* ; 157 : 1226-1234.
3. Itoyama Y., Minato S.I., Kira J.I., *et al.* (1989). Immunological aspects of HTLV-1-associated myelopathy (HAM). In : Roman G., Osame M., Vernant J.C., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, New York, pp. 287-295.
4. Kamihira S., Sohda H., Oyakama N., *et al.* (1989). Immunoglobulin classes of antibody for human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in healthy donors and HTLV-1 associated disorders. *Vox Sanguinis* ; 56 : 168-173.
5. Nagasato K., Nakamura T., Ohishi K., *et al.* (1991). Active production of anti-human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) IgM antibody in HTLV-1-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* ; 32 : 105-109.
6. Osame M., Matsumoto M., Usuku K., *et al.* (1987). Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 and adult T-cell leukemia-like cells. *Ann Neurol* ; 21 : 117-122.

61

Anticorps anti-HTLV-1 dans le liquide céphalo-rachidien de cinq patients atteints de paraparésie spastique tropicale

T. GUEDES, S.D. MESQUITA, JR.L. ATAIDE, JR.A. CODECEIRA

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brésil.

Un groupe important de myélopathies d'origine indéterminée a été décrit depuis la fin du siècle dernier [13]. Un des syndromes commun est la paraparésie spastique tropicale (PST), rencontrée le plus souvent en Jamaïque, en Colombie, au sud de l'Inde, au sud de l'Afrique, en Martinique, aux Seychelles, en Islande et au sud du Japon [17, 18, 20]. Ces dernières années, HTLV-1, rétrovirus pathogène pour l'homme, a été associé à la PST chez 80 % des patients [2, 9, 12, 17, 20].

Notre objectif est de rechercher cette association dans la PST observée dans le nord-est du Brésil.

Patients et méthodes

Dix-sept patients avec une myélopathie chronique d'origine indéterminée ont été examinés dans notre laboratoire entre mai 1990 et avril 1991. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) a été recueilli par ponction lombaire, les anticorps anti-HTLV-1 ont été recherchés par la méthode ELISA.

Résultats

Parmi les 17 LCR examinés, 8 contenaient des anticorps anti-HTLV-1, mais chez 2, la positivité était très faible et chez un autre le suivi clinique était très court ; ces 3 patients furent exclus.

Les 5 patients (3 hommes, 2 femmes) retenus dans cette étude étaient âgés de 40 à 55 ans. Ils étaient tous d'origine africaine (4 mulâtres et un noir), mais nés dans le nord du Brésil. Ils n'avaient pas souffert de malnutrition. Ils présentaient tous déjà une faiblesse des membres inférieurs et pour 2 d'entre eux des membres supérieurs. Il existait des troubles urinaires, des réflexes exagérés, et un réflexe cutané plantaire en extension. Aucun d'entre eux n'avait d'antécédents familiaux de PST. L'affection a évolué lentement et l'examen du LCR a montré une cytologie normale dans 2 cas, une pleiocytose dans 3 cas avec une légère augmentation des gamma-globulines et une positivité des anticorps anti-HTLV-1 chez les 5 patients. Le scanner médullaire était normal chez tous.

Commentaires et conclusion

Récife, la capitale de l'Etat de Pernambuco (Brésil), est à 8 degrés au sud de l'équateur. Le climat est chaud et humide. Les températures moyennes sont élevées, allant de 20 à 35 degrés centigrades. Les saisons sont peu marquées. La population est cosmopolite avec une origine ethnique mixte (blanc, noir, indien).

Un grand nombre de myélopathies est diagnostiqué au nord-est du Brésil. Les carences en vitamine B, la malnutrition en protéines, la syphilis, la schistosomiase, la cysticercose, les virus, la sclérose en plaques et récemment l'infection HIV ont été diagnostiqués parmi quelques patients atteints de myélopathies [1, 3-5, 8, 10, 11, 15, 16].

Des observations ont été déjà décrites dans la littérature médicale [6, 7, 14, 19]. Elles montrent qu'il y a une association entre la présence d'anticorps anti-HTLV-1 et la paraparésie spastique chronique dans les régions tropicales. De nombreux travaux sont cependant encore nécessaires pour comprendre le rôle de l'infection HTLV-1 dans les myélopathies tropicales.

Références

1. Ataíde L., Farias da Silva W. (1974). Nutritional neuropathies in the northeast region of Brasil. *Neurobiol* ; 37 : 37-50.
2. Bartholomew C., Cleghorn F., Charles W., Ratan P., Roberts L., Maharaj K., Jankey N., Daisley H., Hanchard B., Blattern W. (1986). HTLV-1 and tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 99-100.
3. Chaves E., Silva J.A.G. (1980). Esquistossomose da medula espinhal. *Rev Bras Cir* ; 70 : 33-36.
4. Codeceira Jr. A. (unpublished data). *Mielopatia como manifestação clínica inicial do síndrome de imunodeficiência adquirida*. Relato de um caso.

5. Costa G.F. (1984). Letalidade e tempo de sobrevivência das doenças neurológicas em um período de 50 anos (1930-1970). *Neurobiol* ; 47 : 105-116.
6. De Castro Costa C.M., Do Vale O.C., Goubav P., Desmyter J., Carton H. (1991). HTLV-1 and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (northeastern Brazil). *J Trop Geograph Neurol* ; 1 : 45-48.
7. De Castro Costa C.M., Salgueiro M.R., Carton H., Do Vale O.C., De Arruda A.M. (1989). Tropical spastic paraparesis in northeastern Brazil. *Arq Neuro Psiquiat* ; 47 : 134-138.
8. Dodson D. (1990). Transverse myelitis and spastic paraparesis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med* ; 322 : 1322.
9. Engel W.K., Hanna C.J., Misra A. (1990). HTLV-1 associated myelopathy. *N Engl J Med* ; 323 : 552.
10. Galhardo I., Bulhões L.G., Lima J.C., Stevenson W.D., Holman D.O. (1974). Esquistossomose medular. Registro de um caso. *Neurobiol* ; 37 : 71-78.
11. Gama C., Sá J.M. (1945). Esquistossomose medular. Granulomas produzidos por ovos de *Schistosoma mansoni* comprimindo a medula, epicone, cone e cauda equina. *Arq Neuro Psiquiat* ; 3 : 334-346.
12. Gessain A., Barin R., Vernant C.J., Gout O., Maurs L., Calender A., De Thé G. (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 407-409.
13. Martí-Fàbregas J., Martínez J.M., Illa I., Escartin A. (1989). Myelopathy of unknown etiology. *Acta Neurol Scand* ; 80 : 455-460.
14. Martins Castro L.H., Chaves J.C., Callegaro D., Nóbrega J.P.S., Scaff M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy in Brazil. *Arq Neuro Psiquiat* ; 47 : 501-502.
15. Peregrino A.J.P., Oliveira S.P., Porto C.A., Santos L.A., Menezes E.E., Silva A.P., Brito A.L., Pinheiro S.P., Pinheiro S., Dias A.B. (1988). Meningo-mielorradiculite por *Schistosoma mansoni*. *Arq Neuro Psiquiat* ; 46 : 49-50.
16. Pernambucano J., Maia J.A. (1958). Estudo clínico de um grupo de paraplégicos. *Neurobiol* ; 21 : 161-187.
17. Rodgers-Johnson P., Morgan O., Mora C., Sarin P., Ceroni M., Piccardo P., Garruto H.R., Gibbs J.C., Gajdusek C.D. (1989). The role of HTLV-1 in tropical spastic paraparesis in Jamaica. *Ann Neurol* ; 23 : S121-S126.
18. Román G.C. (1989). The neuroepidemiology of tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* ; 23 : S113-S120.
19. Spina-França A., Livramento J.A., Machado L.R., Gomes H.R., Viana L.S., Castro L.H.M., Nóbrega J.P.S., Bacheschi L.A. (1980). HTLV-1 antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arq Neuro Psiquiat* ; 48 : 441-447.
20. Zaninovic V., Arango C., Biojo R., Mora C., Rodgers-Johnson P., Concha M., Corral R., Barreto P., Borrero I., Garruto R.M., Gibbs Jr C.J., Gajdusek D.C. (1988). Tropical spastic paraparesis in Colombia. *Ann Neurol* ; 23 : S127-S132.

62

Pathologie neuromusculaire associée à l'infection HTLV-1

R. BELLANCE**, E. LEEN*, M. LAURÉAT*, B. BUCHER**, J.C. VERNANT**

** Hôpital Pierre Zobda-Quittman, Fort-de-France, Martinique.*

*** Hôpital La Meynard, Fort-de-France, Martinique.*

Le virus HTLV-1 a été principalement associé dans le passé à une forme rare de leucémie/lymphome de l'adulte, l'ATLL, puis à la suite d'études réalisées dans le service de neurologie de Fort-de-France en 1985 à une neuro-myélopathie connue de longue date, la paraparésie spastique tropicale.

Au fil des années, toutefois, nous avons pu observer en plus de cette entité clinique dominante, des tableaux de polymyosite et de pseudo-sclérose-latérale-amyotrophique chez des malades séropositifs pour le HTLV-1 [1, 2]. Nous présentons ici quelques cas représentatifs de ces manifestations.

Myosites associées au HTLV-1

Observation

Le patient est vu pour la première fois en 1984, alors qu'il était âgé de 56 ans. Il signalait un déficit moteur progressif des membres inférieurs, proximal, entraînant des difficultés pour monter les escaliers, s'aggravant rapidement avec apparition de crampes et de douleurs musculaires des membres inférieurs et de la ceinture scapulaire. Des lésions cuta-

nées érythrosiques occupaient largement le visage, de manière symétrique. Le taux de CPK était élevé, à 5 fois la normale. Une biopsie musculaire à l'épaule a révélé des lésions de myosite nécrosante. Un traitement par prednisolone 0,5 mg/kg a procuré une amélioration de l'état général avec régression des douleurs musculaires, du déficit moteur et des lésions cutanées. Cette corticothérapie a été maintenue 2 ans.

Le patient a été revu quatre ans plus tard, à l'âge de 60 ans, pour une importante aggravation de son état avec une perte de poids chiffrée de 14 kg. Le déficit moteur touchait alors les 4 membres, avec une prédominance proximale. Par ailleurs, il existait une hypoesthésie en chaussettes et une amyotrophie des loges antéro-externes des jambes. La sérologie HTLV-1 était positive, et un taux de CPK augmenté à deux fois la normale. Une biopsie musculaire du quadriceps a montré d'importants signes d'atrophie neurogène. Une reprise du traitement par prednisone a eu une efficacité partielle.

Commentaires

Nous avons diagnostiqué, dans notre service, 11 cas de polymyosite dont 3 de dermatomyosite. L'âge d'apparition des troubles va de 25 à 72 ans avec une moyenne de 55,5 ans (huit cas entre 40 et 69 ans).

Le tableau clinique, dominé par un déficit moteur de type myopathique, est cependant caractérisé par l'association fréquente d'une paraparésie spastique et/ou de signes de neuropathie périphérique. Une sérologie HTLV-1 positive par Elisa et *Western blot* est systématiquement retrouvée. La biopsie musculaire confirme l'atteinte histologique chez tous ces patients montrant des aspects de myosite nécrosante dans la majorité des cas, et parfois de myosite interstitielle ; des lésions d'atrophie neurogène du muscle sont le plus souvent associées.

Nous n'avons pas retrouvé de néoplasie associée chez ces patients.

Pseudo-sclérose latérale amyotrophique associée au HTLV-1

Observation

Homme dont les troubles sont apparus à l'âge de 70 ans, se traduisant par un déficit moteur des membres supérieurs. Ce patient a été examiné pour la première fois après 3 mois d'évolution des symptômes. A l'examen clinique, il existait une amyotrophie plus marquée à droite de la ceinture scapulaire, des biceps et des interosseux des mains. Les réflexes étaient abolis aux membres supérieurs. Les rotuliens étaient exagérés et diffusés, les achilléens abolis. Aucun trouble sensitif objectif n'était décelable. La sérologie HTLV-1 était avérée positive. L'évolution a été progressive, aboutissant à une paralysie complète du membre supérieur droit avec apparition de fasciculations au niveau des muscles proximaux des membres supérieurs, un strabisme divergent de l'œil gauche, un myosis bilatéral, et des troubles de la déglutition. Le patient est décédé brutalement à l'âge de 71 ans après 17 mois d'évolution de la maladie.

La nécropsie a révélé une importante raréfaction des neurones de la corne antérieure de la moelle cervicale.

Commentaires

Nous avons diagnostiqué 5 cas de pseudo-sclérose-latérale amyotrophique associée au HTLV-1 au CHRU de Fort-de-France. Ceux-ci réunissaient les 3 critères suivants : syndrome pyramidal, amyotrophie touchant les mains, absence de trouble sensitif objectif. L'âge de début des troubles était compris entre 54 et 78 ans avec un âge moyen de 69,2 ans ; 3 patients sont décédés après respectivement 17 mois, 18 mois et 2 ans d'évolution. Les 2 patients survivants ont au mois de septembre 1991 respectivement une évolution de 7 ans et 9 ans.

Polyradiculonévrite à rechute associée au HTLV-1

Observation

Homme ayant des antécédents de gastrectomie pour ulcère de l'estomac, de diabète non insulino-dépendant et de gynécomastie. Les premiers troubles sont apparus à l'âge de 70 ans avec un déficit moteur des membres inférieurs d'évolution rapidement progressive, empêchant la marche. A l'examen il existait un déficit moteur global des membres inférieurs à prédominance proximale, une abolition des réflexes ostéotendineux aux 4 membres, une altération du sens positionnel des orteils et de la pallesthésie. L'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) a révélé une dissociation albumino-cytologique avec une hyperprotéinorrhachie à 1,30 g/l et un élément cellulaire par mm³. L'évolution a été favorable vers une reprise de la marche nécessitant cependant l'aide de cannes.

Ce patient a été revu 2 ans après, à la suite d'une rechute. Un déficit moteur quasi total des membres inférieurs a été alors observé. Les réflexes ostéotendineux étaient abolis aux 4 membres. Il existait une hypoesthésie bilatérale en cuissardes. L'étude du LCR montrait à nouveau une dissociation albumino-cytologique avec une hyperprotéinorrhachie à 2,10 g/l et un élément cellulaire par mm³. La sérologie HTLV-1 s'est révélée positive (Elisa et *Western blot*).

A la biopsie neuromusculaire il existait quelques cellules inflammatoires mononuclées en position interstitielle dans le nerf, des altérations axonales et myéliniques avec des gaines de myéline amincies, des images de prolifération schwannienne et la présence d'un histiocyte infiltré dans une gaine de myéline.

En résumé, ce patient a présenté un tableau clinique de polyradiculo-névrite à rechute. On note avec intérêt une dissociation albuminocytologique du LCR classique dans ce type de pathologie et des altérations inflammatoires du nerf.

Commentaires

De 1985 à juin 1991, 227 cas d'atteintes neurologiques diverses chez des malades porteurs du virus HTLV-1 ont été recensés dans le service neurologique de Fort-de-France ; 45 d'entre eux, soit 19,8 % du total, présentaient une neuropathie périphérique clinique patente qui semble directement liée à l'infection HTLV-1. Les patients présentant toute autre pathologie (diabète, éthylisme...) pouvant être à l'origine de cette symptomatologie ont été exclus de ce groupe. Cette neuropathie périphérique peut être isolée, elle est le plus souvent associée à une paraplégie spastique.

Les cas de polyradiculonévrites paraissent exceptionnels.

Conclusion

L'infection HTLV-1 semble prendre une part importante dans ces pathologies dont nous avons présenté trois observations remarquables. La présence chez certains malades d'alvéolites lymphocytaires et de syndrome "type Gougerot-Sjögren" laisse penser que l'action pathogène de ce virus, plutôt que d'être dirigée vers un organe cible spécifique, pourrait représenter en fait une affection multi-système dans laquelle le rôle joué par le système immunitaire reste à déterminer.

Références

1. Vernant J.C., Bellance R., Buisson G.G., Havard S., Mikol J., Roman G. (1990). Peripheral neuropathies and myositis associated to HTLV-1 infection in Martinique. In : Blattener W.A. ed. *Human retrovirology : HTLV*. Raven Press Ltd, pp. 225 - 235.
2. Vernant J.C., Buisson G., Bellance R., Francois M.A., Madkaud O., Zavaro O. (1989). Pseudo-amyotrophic lateral sclerosis, peripheral neuropathy and chronic polyradiculo-polyradiculoneuritis in patients with HTLV-1 associated paraplegia. *Neurol Neurobiol* ; 51. In : Roman C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, pp. 361-365.

63

Electromyogramme et rétroviroses

M. DIAGNE, A.G. DIOP, M.M. N'DIAYE, I.P. N'DIAYE

CHU de Dakar-Fann, Dakar, Sénégal.

Le neurotropisme des rétrovirus est désormais bien connu [1-3, 6-12]. Nous nous proposons de souligner l'intérêt de l'électromyogramme (EMG) dans le bilan des rétroviroses, même en l'absence de signes subjectifs ou objectifs de neuropathie périphérique.

Patients et méthode

Parmi les 26 dossiers de rétroviroses à HIV et HTLV colligés entre 1986 et 1991 et comportant un EMG, nous en avons sélectionné 12 ayant comporté un examen électrophysiologique complet.

Les patients ont soit été hospitalisés à la Clinique Neurologique ou à la Clinique des Maladies Infectieuses du CHU de Fann à Dakar (Sénégal), soit ce sont des malades externes. Chez tous ces patients nous avons donc procédé à un examen de détection sur un muscle proximal : deltoïde aux membres supérieurs (MS) et quadriceps aux membres inférieurs (MI) ensuite sur un muscle distal : 1^e 1^{er} interosseux dorsal aux MS et le pédieux aux MI. En stimulo-détection, nous avons calculé les vitesses de conduction nerveuse motrice (VCM) du médian et du cubital aux MS et du sciatique poplité externe (SPE) et du sciatique poplité interne (SPI) aux MI. Les vitesses de conduction sensitives ont été calculées pour le médian aux MS et le sural aux MI.

Les potentiels évoqués somesthésiques (PES) ont été pratiqués par stimulation du médian au poignet aux MS et par stimulation du SPI à la malléole interne aux MI.

Le nerf facial n'a été exploré que chez les patients présentant une paralysie de ce nerf.

Tous les patients ont été explorés par électrodes de surface sauf 2 porteurs d'un syndrome de sclérose latérale amyotrophique (SLA) pour lequel la langue et la houppe du menton ont été explorées par aiguilles électrodes stérilisées au cidex puis mises en boîte avec des pastilles de formol ainsi que nous le faisons chaque fois qu'un examen est pratiqué à l'aiguille même en l'absence de maladie infectieuse. Les examens ont été réalisés avec un appareil Medelec MS92 avec stimulateur et moyennneur incorporés.

Tous les patients ont eu une sérologie rétrovirale positive à HIV-1 et/ou HIV-2 et/ou HTLV-1 confirmée par *Western blot*.

Résultats

Dans 100 % des cas, nous avons retrouvé des signes électriques d'atteinte neurogène périphérique par rapport aux références EMG communément admises et aux normes sénégalaises utilisées dans nos travaux précédents [4, 5]. Les résultats se répartissent ainsi :

- 2 cas d'axonopathie distale à prédominance sensitive avec VCM normales, VCS modérément ralenties et PES altérés en morphologie amplitude et latences chez des patients asymptomatiques avec sérologie HIV-1 et HIV-2 positive.
- 5 cas d'atteintes axonomyéliniques assez sévères avec ralentissement important des VCM et altération des PES chez des patients à sérologie HIV-1 positive présentant un syndrome de type ARC et une neuropathie périphérique déjà évidente.
- 2 cas d'axonopathie distale avec VCN dans les limites de la normale et PES pathologiques et ne présentant comme seule manifestation neurologique qu'une paralysie faciale périphérique dans un contexte de sérologie HIV-1 et HIV-2 positive.
- 2 cas d'atteinte axonomyélinique très sévère avec tracés simples accélérés même au niveau de la langue, des VCN effondrées (autour de 20m/s), des PES complètement structurés et un syndrome de Lambert-Eaton électrique franc chez des patients porteurs d'un SIDA très évolué.
- 1 cas d'axonopathie avec signes électriques évoquant une atteinte de la corne antérieure de la moelle et PES pathologiques chez un patient présentant une paraplégie hyperspastique avec troubles sphinctériens ayant une sérologie HTLV-1 positive.

Commentaires

Nos résultats confirment la possibilité de trouver des signes électromyographiques plus ou moins sévères en cas d'infection rétrovirale, que la symptomatologie neurologique périphérique soit évocatrice ou non.

La singularité de 2 observations réside moins dans le caractère sévère et diffus des lésions que dans l'existence d'un syndrome de Lambert-Eaton. Celui-ci pose le problème de savoir s'il s'agit d'un syndrome paranéoplasique évoluant dans le sillage d'un cancer viscéral méconnu ou s'il est lié à l'infection rétrovirale et/ou aux autres affections intercurrentes ou s'il s'agit, enfin, d'une association fortuite. En ce qui concerne nos 2 patients, nous n'avons aucun argument nous permettant de répondre à ces questions. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'autres cas de syndrome de Lambert-Eaton chez les sidéens. Nous en avons observé un troisième cas non publié.

Conclusion

L'atteinte du système nerveux périphérique est précoce et diffuse dans les rétroviroses et peut revêtir tous les types, quoique l'atteinte axonale soit la plus fréquente.

La discussion étiopathogénique de ces tableaux fait soulever diverses hypothèses qui peuvent être une atteinte virale directe, ou indirecte par mécanisme immunitaire et des affections intercurrentes doivent probablement s'associer et/ou se succéder pour expliquer une telle richesse de l'expression électromyographique.

Les interrogations que soulève l'existence de syndrome de Lambert-Eaton ne pourront trouver réponse qu'avec de grandes séries comportant un bilan très complet et une vérification anatomique minutieuse de patients décédés.

Références

1. Binieck R., Brockmeyer N.H., Lehmann H.J., Ohnhaus E., Scheiermann N. (1986). Polyneuritis in HTLV-3. Infection. *Compte rendus de la IIe Conférence Internationale sur le SIDA*, 23-25 juin. Paris, p. 57.
2. Carne C.A., Adler M.W. (1986). Neurological manifestations of human immuno-deficiency virus infection. *Br Med* ; 293:462-463.
3. Cornbath D.R., Mc Arthur J.C., Griffin J.W. (1986). Inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with AIDS-related (AVR) infection (abst.) *Neurology* ; 36 (suppl. 1) : 206.
4. Diagne M., N'Diaye/Niang M.B., N'Diaye M.M., N'Diaye I.P. (1985). Etude électrophysiologique des cas de maladie de Hansen récemment dépistés dans la région du Cap-Vert. *Med Afrique Noire* ; 32:8-9.
5. Diagne M., N'Diaye/Niang M.B., N'Diaye M.M., Millan J., Boucher P., N'Diaye I.P. (1986). De l'intérêt de l'électromyogramme dans la lèpre. *Acta Leprologica* ; vol. 4, 1:51-58.
6. Eidelberg D., Sotrel A., Kogel H., Walkers P., Kleefeld I., Grupacken C.S. (1986). Progressive polyradiculopathy in acquired immuno-deficiency syndrome. *Neurology* ; 36:9129-16.
7. Elder G., Dakakas M., Pezehkpour G., Sever I. (1986). Ataxy neuropathy due to ganglioneuritis after probable acute human immuno-deficiency virus infection. *Lancet* ; 2 : 1275-1276.
8. Ho B.B., Rota T.R., Schooley R.T., Kaplan J.C., Allan J.D., Groopman J.E., Resnick L., Felsenstein D., Andrews C.A., Airsch M.S. (1985). Isolation of HTLV-3 from cerebro-spinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immuno-deficiency syndrome. *N Engl J Med* ; 313: 1493-1497.
9. Gastaut J.L., Gastaut J.A., Pellissier J.F., Tapko J.B., Finaud M., Delpero J.R., Gamby T.H., Weil O., Carcassonne Y. (1987). Neuropathies et infections par le rétrovirus HIV. *Rev E E G Neurophysiol Clin* ; Elsevier, Paris, pp. 425-435.
10. Jeantils V., Lemaitre M.O., Robert J., Gaudouen Y., Krivitsky A., Delzant G. (1986). Subacute polyneuropathy in AIDS with human cytomegalovirus pathogenicity. *Lancet* ; 1 : 1039.
11. Misha B.B., Sommers W., Kokski C.K., Greenstein I.I. (1985). Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome (abst.). *Ann Neurol* ; 18:131-132.
12. Resnick L., Marzo-Vernese F., Schupback J., Towtelotte W.W., Ho D.D., Muller F., Shapshak P., Vogt M., Groopman J.E., Markham P.D., Gaffo R.C. (1985). Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-3 specific IgG in patient with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS related complex. *N Engl J Med* ; 313:1498-1500.

64

Intérêt de l'étude des potentiels évoqués moteurs par stimulation magnétique dans les myélopathies associées à l'infection HTLV-I

J.M. LÉGER, L. MAURS, O. GOUT, P. BOUCHE, A. LESORT, O. LYON-CAEN,
P. BRUNET

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

L'étude des potentiels évoqués moteurs (PEM) par la stimulation électrique du cortex a été proposée par Merton et Morton il y a une dizaine d'années [6]. En 1985, Barker *et al.* [2] ont utilisé pour la première fois un stimulateur magnétique pour la stimulation corticale: cette méthode présente l'avantage d'être indolore pour le patient et de permettre aussi l'obtention de réponses évoquées motrices dans les muscles récepteurs étudiés aux membres supérieurs et inférieurs. Le principe en est l'induction d'un champ magnétique intense dans un intervalle de temps bref, par décharge d'un condensateur dans une bobine contenue dans l'anneau de stimulation : on crée ainsi un courant électrique qui active les motoneurones du cortex pyramidal et est à l'origine de volées descendantes multiples dans les voies pyramidales. En pratique, seule l'onde tardive (*I wave*) résultant d'une excitation trans-synaptique des motoneurones par l'intermédiaire d'interneurones corticaux est prise en compte [1] : on détermine ainsi une latence cortex-membre supérieur ou membre inférieur. Une deuxième stimulation est appliquée en regard du rachis soit cervical, soit lombaire à l'aide d'un stimulateur électrique ou magnétique. Les structures stimulées sont vraisemblablement les racines motrices près de leur origine, dans les trous de conjugaison [7]. Cette deuxième stimulation permet de mesurer une latence "périphérique". La différence entre les 2 latences permet de définir un temps de conduc-

tion "central" (TCC) : cortex-C7 pour le membre supérieur et TCC cortex-L4 pour le membre inférieur. Les applications cliniques ont concerné en premier les maladies neurologiques comportant une atteinte motrice d'origine centrale: sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, myélopathie cervicarthrosique (pour revue, voir Maertens de Noordhout *et al.*, 1989). Dans les paraparésies progressives héréditaires, quelques travaux ont montré la fréquente intégrité des voies pyramidales dévolues au contrôle moteur des membres supérieurs [3, 8]. En revanche, relativement peu d'études ont été conduites dans les myélopathies associées à une infection par le rétrovirus HTLV-1 [4, 9, 12]. Nous rapportons les résultats d'une telle étude dans 12 cas.

Patients et méthodes

Douze patients atteints de myélopathie progressive associée à une séropositivité vis-à-vis du rétrovirus HTLV-1 et suivis régulièrement à la consultation de neurologie ont fait l'objet de notre étude électrophysiologique (Tableau I). Tous avaient une paraparésie plus ou moins marquée, et 2 sur 12 seulement des signes d'atteinte pyramidale aux membres supérieurs. Aucun ne présentait de trouble sensitif ni d'autre signe neurologique orientant vers une atteinte plurifocale.

Tableau I. Temps de conduction centrale dans 12 cas de myélopathie HTLV-1.

N°	Date de l'examen	TCC	TCC
		cortex-C7 (ms) D/G	cortex-L4 (ms) D/G
1	fév - 90	7,8/9,4	NF/21,6
2	avr - 89	10,1/13,6	NO/NO
3	jan - 89	10,8/11,6	NO/NO
	avr - 89	8,8/11,2	NO/NO
4	jan - 89	8,6/NF	NO/NF
5	mar - 89	7,8/10,4	14,8/16,4
6	déc - 89	12,8/15,6	NF/NF
7	déc - 89	5,6/7	NO/20,8
8	avr - 89	8,6/10,2	NO/NF
9	mar - 90	10,6/9,4	NF/NO
10	aoû - 90	7,2/6,5	NO/NO
11	sep - 90	14/11,6	NO/NO
12	oct - 90	11,4/7,8	N F/NO

Témoins (n = 20)

TCC Cortex-C7 = 7,16 + 1,3

TCC Cortex-L4 = 16,25 + 2

NF : Non fait, NO : Non obtenu.

Les stimulations magnétiques ont été pratiquées à l'aide d'un stimulateur Magstim 200 (Novametrix) doté d'un anneau de stimulation circulaire de diamètre 9 cm, et délivrant des champs magnétiques d'une intensité maximale de 1,5 tesla pendant 0,2 à 1 ms. Une à 5 stimulations ont été délivrées à l'intensité minimum pour obtenir une réponse évoquée motrice maximum, soit entre 65 % et 100 % de 1,5 tesla, sur les sites suivants : 1) vertex, 2) en regard de l'apophyse épineuse de C7 et 3) en regard de L4. Le recueil était effectué aux membres supérieurs dans le muscle adducteur du V (AD), et aux

membres inférieurs dans le muscle jambier antérieur (JA) chez les patients au repos strict (aucune facilitation n'a été utilisée). Seule la latence la plus courte a été prise en compte. Une réponse évoquée motrice a été considérée comme non obtenue après au moins 5 stimulations à intensité maximum sur le site choisi. Lorsque les réponses évoquées motrices étaient obtenues après stimulation corticale et rachidienne pour un même muscle récepteur, le temps de conduction central (TCC) a été calculé par simple soustraction du temps de conduction rachis-muscle récepteur du temps de conduction cortex-muscle récepteur.

Les résultats ont été comparés à ceux obtenus dans des séries de sujets témoins sains du laboratoire et déjà publiées. La limite supérieure choisie pour le TCC cortex-C7 a été de 8,2 ms, et pour le TCC cortex-L4 de 18,4 ms. Pour le groupe des patients étudiés, les résultats ont été analysés dans 3 sous-groupes choisis en fonction du degré d'invalidité: 1 (marche possible sans canne), 2 (marche avec 1 ou 2 cannes), 3 (grabataire). Dans ces sous-groupes, les résultats des TCC cortex-C7 et TCC cortex-L4 ont été comparés à ceux obtenus par l'IRM (Tableau II).

Tableau II. Corrélations entre degré d'invalidité motrice, TCC et anomalies IRM dans 12 cas de myélopathie HTLV-1.

Degré d'invalidité motrice	Nombre de cas	TCC cortex-C7 D/G	TCC cortex-L4 D/G	Anomalies IRM sur les voies pyramidales D/G
1 (Marche possible sans canne)	2	N/An	N/N	An -/-
		N/N	NO/An	N
2 (Marche avec 1 ou 2 cannes)	4	N/An	NF/An	N
		An/NF	NO/NF	An -/-
		An/An	NO/NF	N
		An/An	NF/NO	An -/+
3 (Grabataire)	6	An/An	NO/NO	An -/+
		An/An	NO/NO	An -/-
		An/An	NF/NF	An +/-
		N/N	NO/NO	N
		An/An	NO/NO	N
		An/N	NF/NO	An +/-

Résultats

Il s'agissait de 8 femmes et 3 hommes âgés de 34 à 69 ans (âge-moyen 45,7 ans). Huit étaient originaires des Antilles, 3 d'Afrique et 1 d'Europe continentale. Les valeurs obtenues des TCC sont récapitulées dans le Tableau I. Aux membres inférieurs, l'étude des PEM a été impossible dans 1 cas (cas 8) en raison d'une hypertonie pyramidale trop marquée. Dans les 11 autres cas, il a été possible d'étudier les réponses de façon bilatérale dans 5 cas et de façon unilatérale dans 6: aucune réponse n'a pu être obtenue dans le JA après stimulation corticale dans 8 cas sur 11 (dont 4 fois de façon bilatérale). Dans un cas (cas 5) les réponses obtenues des deux côtés ont permis l'étude des TCC qui étaient normaux. Enfin dans 2 cas le TCC cortex-L4 était franchement allongé de façon unilatérale.

Au total, les réponses étaient anormales de façon uni ou bilatérale dans 10 cas sur 11. Aux membres supérieurs l'étude des PEM a pu être conduite dans tous les cas des 2 côtés sauf 1 cas unilatéralement. Les TCC cortex-C7 ainsi mesurés étaient allongés de façon significative dans 10 cas sur 12, dont 6 fois bilatéralement. Un seul patient (cas 3) a été examiné 2 fois à 9 mois d'intervalle: les résultats ne différaient pas de façon significative.

L'étude des corrélations entre le degré d'invalidité fonctionnelle d'origine motrice et les TCC (Tableau II) a montré une bonne concordance entre l'absence ou l'allongement du TCC et l'incapacité motrice: ainsi dans le groupe 3 (patients grabataires) les TCC cortex-L4 étaient non mesurables dans 5 cas sur 5, dont 5 fois des 2 côtés, et les TCC cortex-C7 étaient allongés dans 5 cas sur 6, dont 4 fois des 2 côtés.

Commentaires

Il est généralement admis que l'étude des TCC permet une bonne évaluation électrophysiologique de la conduction sur les voies motrices centrales. Il n'est donc pas surprenant d'observer des allongements significatifs de latence dans des maladies comportant une atteinte motrice pyramidale [5]. Dans les myélopathies associées à la présence d'une infection par HTLV-1, le syndrome clinique est dominé par une paraparésie progressive: des allongements significatifs du TCC cortex-L4 ont donc été rapportés fort logiquement par Hugon *et al.* [4] dans 1 cas, et par Tomita *et al.* [9] dans 8 cas. Waddy *et al.* [12] ont étudié ce même TCC dans 3 cas de myélopathie HTLV-1 : 2 fois il n'était pas mesurable et il était allongé dans le dernier cas. Nos résultats sont concordants avec ces données et montrent en outre une bonne corrélation avec le degré d'invalidité fonctionnelle. L'absence de réponse après stimulation corticale nous semble dans ces cas traduire une dispersion temporelle majeure des volées descendantes produites par la stimulation corticale, empêchant la dépolarisation des motoneurons spinaux [5].

En revanche, la constatation d'anomalies des TCC cortex-C7 dans 10 sur 12 de nos cas est beaucoup plus surprenante, en raison de l'absence ou de la discrétion des signes d'atteinte motrice pyramidale aux membres supérieurs. Elle a aussi été constatée par d'autres auteurs: Hugon *et al.* [4] l'ont trouvé dans 2 cas sur 3 de paraplégie spastique tropicale dont un avait une séropositivité vis-à-vis de l'HTLV-1. Waddy *et al.* [12] l'ont constatée dans 4 cas sur 7 de myélopathie HTLV-1, dont 2 fois de façon bilatérale. En revanche, Tomita *et al.* [9] ont montré des allongements modérés dans 8 cas mais qu'ils considèrent comme non significatifs. Ces anomalies des TCC cortex-C7 sont beaucoup moins fréquentes dans les paraparésies spastiques héréditaires [3,8]. Dans les paraplégies associées à l'HTLV-1, elles s'inscrivent en faveur d'une diffusion des lésions, donc d'une encéphalomyélopathie. Celle-ci paraît confirmée dans nos cas par les altérations des PEV (2 cas), des PEA (9 cas) et surtout des PES (9 cas), ainsi que par l'existence fréquente d'hypersignaux dans la substance blanche centrale en IRM qui a souvent été signalée antérieurement [10]. En outre, il existait une bonne corrélation entre les altérations des TCC cortex-C7 et la présence d'hypersignaux en IRM dans 7 cas sur 12, dont 4 sur 7 au voisinage des voies pyramidales.

Conclusion

L'étude des PEM dans les myélopathies HTLV- I est une très bonne méthode pour l'appréciation de l'atteinte motrice pyramidale aux membres inférieurs et pour la mise en évidence de lésions plus diffuses puisque l'atteinte asymptomatique des voies motrices pyramidales destinées aux membres supérieurs y semble fréquente.

Références

1. Amassian V.E., Quirck G.J., Stewart M. (1987). Magnetic coil versus electrical stimulation of monkey motor cortex. *J Phys* ; 394: 119.
2. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* ; 1 : 1106- 1107.
3. Claus D., Waddy H.M., Harding A.E., Murray N.M.F., Thomas P.K. (1990). Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia : a magnetic stimulation study. *Ann Neurol* ; 28 : 43-49
4. Hugon J., Giordano C., Dumas M., Denis F., Vallat J.M., Barin F., Hinzelin R., Sonan T. (1989). Evoked motor potentials in patients with tropical spastic paraplegia. In : Roman G., Osame M., Vernant J.C., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss, Inc., New York, pp. 233-238.
5. Maertens D.E., Noordhout A., Rothwell J.C., Day B.L., Thompson P.D., Delwaide P.J., Marsden C.D. (1989). La stimulation percutanée électrique et magnétique du cortex moteur chez l'homme. *Rev Neurol* ; 145: 1-15
6. Merton P.A., Morton H.B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* ; 285:227.
7. Mills K.R., Murray N.M.F. (1986).Electrical stimulation over the human vertebral column: which neural elements are excited? *Electroenceph Clin Neurophysiol* ; 63: 582-589.
8. Pelosi L., Lanzillo B., Perretti A., Santoro L., Blumhardt L., Caruso G. (1991). Motor and somatosensory evoked potentials in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 54 : 1009-1012.
9. Tomita I., Motomura M., Nagasato K., Shibayama K., Tsujihata M., Nagataki S. (1989). Central motor conduction time (CCT) in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM). In : *HTLV- 1 and the nervous system* . Alan R. Liss, Inc New York, pp. 239-244.
10. Tournier-Lasserre E., Gout O., Gessain A., Iba-Izen M.T., Lyon-Caen O., Lhermitte F., De-The G. (1987). Spastic paraparesis associated with HTLV- 1 antibodies and brain abnormalities on nuclear magnetic resonance imaging. *Lancet* ; 2: 49-50.
11. Vernant J.C., Maurs L.,Gessain A., Barin F., Gout O., Delaporte J.M., Sanhadji K., Buisson G., De The G. (1987). Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type 1. A clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* ; 21: 123-130.
12. Waddy H., Claus D., Murray N.M.F., Rudge P. (1990). Central motor conduction studies in tropical spastic paraparesis (TSP). *Electroenceph Clin Neurophysiol* ; 75 1: S159-S160.

65

Imagerie en résonance magnétique et complications neurologiques dans un cas africain de leucémie ATL

J.L. DUMAS*, J.M. VISY**, P. BRUGIERES***, F. LHOTE*, P. VASSEL*,
J. AMOUROUX*, L. GUILLEVIN*, A. GASTON*

* *Hôpital Avicenne, Bobigny, France.*

** *Hôpital Lariboisière, Paris, France.*

*** *Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France.*

Le virus HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus-1) fut reconnu comme l'agent étiologique de la leucémie T de l'adulte (leucémie ATL) par l'équipe de Gallo en 1981. Ce virus est également associé à une forme chronique de myélopathie spastique tropicale [8] actuellement désignée sous le terme HAM-TSP (HTLV-1 associated myelopathy tropical spastic paraparesis). Les cas d'association d'une leucémie ATL et d'une paraparésie spastique tropicale sont exceptionnels [2]. Les zones endémiques de leucémie ATL couvrent essentiellement le sud-ouest de l'archipel japonais et les Caraïbes. Les cas africains sont encore réputés rares [13]. Dans les régions endémiques l'incidence de la leucémie ATL est de 1 à 2 cas par an pour 100 000 habitants [13]. Le tableau clinique est constitué d'adénopathies, d'une hépato-splénomégalie, de lésions cutanées et d'atteinte pulmonaire [13]. L'infiltration lymphomateuse du système nerveux et l'hypercalcémie sont les principales causes de complications neurologiques de cette leucémie [10]. Ces complications neurologiques de la leucémie ATL surviennent dans 25 % à 41 % des cas selon les auteurs [10] et doivent être clairement distinguées des myélopathies tropicales associées au virus HTLV-1. Leurs aspects radiologiques n'ont été que rarement décrits.

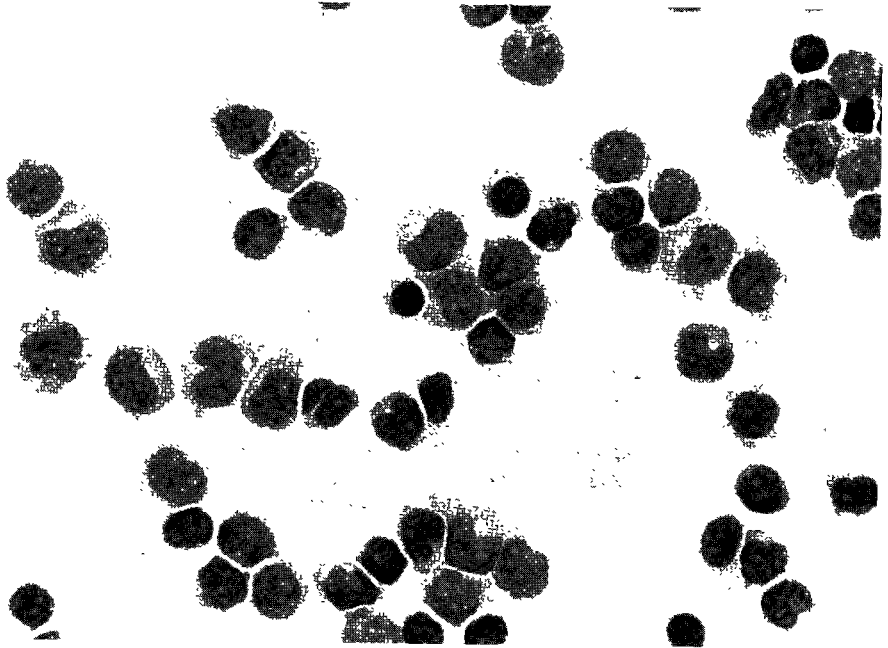


Figure 1. Cytologie du liquide céphalo-rachidien. Nombreux lymphocytes T tumoraux à noyaux circonvolutés.



Figure 2. Coupe sagittale dorso-lombaire pondérée T1 après injection intra-veineuse de Gadolinium. Prise de contraste pathologique pie-mérienne au niveau du cône médul-laire terminal.



Figure 3. Coupe sagittale pondérée T1 après injection de Gadolinium 2 mois après traitement. Aspect normal du cône médullaire.

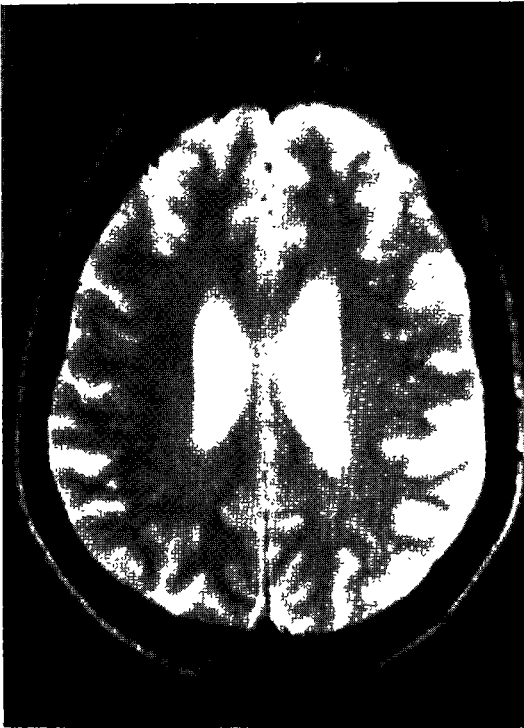


Figure 4. Coupe axiale pondérée T2 de l'encéphale. Hypersignaux punctiformes de la substance blanche sous-corticale des lobes frontaux et pariétaux.

Nous rapportons les résultats de l'exploration en imagerie par résonance magnétique (IRM) d'une localisation lymphomateuse méningo-radicaire lombaire d'une leucémie ATL chez une patiente africaine. Des lésions du système nerveux central supposées être en rapport avec l'infection HTLV-1 sont associées. A notre connaissance, de tels faits n'ont pas été encore décrits dans la littérature.

Observation

La patiente ivoirienne, âgée de 21 ans, avait présenté un tableau progressif et isolé de méningoradiculopathie des membres inférieurs. La symptomatologie clinique regroupait des douleurs radiculaires, un déficit moteur proximal avec abolition des réflexes ostéo-tendineux. L'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) révélait une hyperlymphocytose (350 éléments/ml) et une hyperprotéinorachie (2,2 g/l). L'examen cytologique du LCR révélait 95 % de cellules de type ATL à noyau circonvoluté (Figure 1). La sérologie HTLV-1 était positive dans le sang et le LCR. Les lymphocytes du LCR et du sang étaient positifs pour les marqueurs de surface CD4 à 97% et négatifs aux marqueurs CD8. L'étude histologique d'adénopathies cervicales confirmait un lymphome T en rapport avec le virus HTLV-1. La calcémie était normale. La sérologie HIV était négative.

A ce stade diagnostique un premier examen IRM dorso-lombaire fut pratiqué (1,5 Tesla). L'exploration comprenait des coupes sagittales du rachis dorso-lombaire en séquences pondérées T1 sans et avec injection intraveineuse de Gadolinium et en séquences pondérées T2. Des coupes axiales centrées sur le cône médullaire terminal furent réalisées après injection de Gadolinium. Une IRM encéphalique fut pratiquée avec en particulier des séquences axiales et coronales pondérées en T2.

L'IRM dorso-lombaire a mis en évidence une prise de contraste pie-mérienne au niveau du cône médullaire terminal avec extension à la partie proximale des racines lombo-sacrées (Figure 2). Un mois après une polychimiothérapie générale associée à une chimiothérapie intrathécale, la patiente présentait une amélioration de sa symptomatologie fonctionnelle. L'examen IRM de contrôle pratiqué deux mois après la mise en route du traitement révélait l'absence de fixation pathologique de Gadolinium (Figure 3). Par ailleurs, l'IRM de la moelle dorsale était normale. L'IRM encéphalique détectait de nombreux hypersignaux punctiformes sur les séquences pondérées en T2 dans la substance blanche sous-corticale des lobes frontaux et pariétaux (Figure 4). Il n'y avait pas de prise de contraste pathologique du parenchyme cérébral et des méninges [3].

La patiente décédait brutalement 4 mois après la chimiothérapie, l'examen anatomo-pathologique n'a pas été réalisé.

Discussion

Habituellement, les complications neurologiques de la leucémie ATL surviennent au cours de la progression systémique de la maladie et ne représentent pas un mode de révélation de celle-ci [11]. Les atteintes du système nerveux central sont plus fréquentes dans les formes lymphomateuses de cette leucémie. La moyenne de survie des leucémies ATL est inférieure à 1 an, elle est de 6 mois dans les cas d'atteinte du SNC. Dans cette obser-

vation, l'IRM met directement en évidence l'infiltration lepto-méningée par les cellules tumorales et permet de détecter une atteinte infra-clinique encéphalique.

Tara *et al.* ont rapporté 7 cas d'examens neuropathologiques dans des cas de leucémie ATL [10]; une infiltration lepto-méningée cérébrale était présente dans 4 cas. Parmi 99 patients présentant une leucémie ATL, Teshima *et al.* [11] ont rapporté 6 cas d'atteinte lepto-méningée. Le diagnostic était posé sur la présence de cellules ATL dans le LCR. C'était la forme la plus fréquente d'atteinte du système nerveux. Cependant, des confirmations anatomopathologiques ou radiologiques ne purent être obtenues. Dans 2 cas, une atteinte médullaire était cliniquement suspectée. Chez 2 autres patients, la régression après chimiothérapie d'une masse tumorale cérébrale fut documentée par un examen neuroradiologique.

Dans notre cas, ces lésions du cône médullaire terminal et des racines de la queue de cheval, complètement résolutes après chimiothérapie, sont la traduction d'une infiltration lymphomateuse localisée aux leptoméninges lombaires.

Les anomalies encéphaliques détectées par l'IRM dans notre observation sont compatibles avec les résultats de nécropsies rapportés dans des cas de leucémie ATL avec complications neurologiques. Dans 5 cas de la série de Tara *et al.* [10] il existait un engainement péri-vasculaire cérébral par des cellules lymphoïdes. Des foyers de démyélinisation, de gliose, d'occlusion vasculaire étaient associés. Dans notre cas nous n'avons pas observé en IRM de masse tumorale intra-cérébrale, et ces hypersignaux punctiformes de la substance blanche peuvent objectiver une pathologie vasculaire focale. Une possible infiltration lymphomateuse péri-vasculaire pourrait expliquer ces anomalies. Nous soulignons que la patiente était jeune, sans facteur de risque cérébro-vasculaire.

Il est notable de remarquer que ces anomalies IRM encéphaliques sont similaires à celles rapportées dans des cas de paraparésie spastique tropicale. De nombreuses observations en IRM ont montré la possible association d'une leucoencéphalopathie aux paraparésies spastiques tropicales [4,5]. Dans quelques cas, ces lésions étaient réduites à quelques hypersignaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en T2 [7,12]. Ces discrètes anomalies encéphaliques en IRM ont également été mises en évidence chez un patient présentant une infection HTLV-1 asymptomatique [6]. Dans un cas autopsique de myélopathie associée au virus HTLV-1 [1,9], une infiltration lymphomateuse périvasculaire cérébrale fut mise en évidence, suggérant qu'une vascularite peut être un facteur étiologique de ces lésions chez ces patients.

Nous suggérons que notre patiente présentait une atteinte discrète et asymptomatique encéphalique en rapport avec l'infection HTLV-1. Il est possible que les leucémies ATL et les myélopathies associées au virus HTLV-1 aient un processus physiopathologique commun concernant les lésions de la substance blanche encéphalique.

Références

1. Akizuki S., Nakazato O., Higuchi Y., *et al.* (1987). Necropsy findings in HTLV-1 associated myelopathy. *Lancet* ; 1 :156-157.
2. Barthdomew C., Cleghorn F., Charles W., Ratan P., Hull B., Blattner W. (1989). Adult T-cell leukemia/lymphoma and tropical spastic paraparesis in Trinidad and Tobago. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York : Alan R. Liss, Inc. : 83-90
3. Dumas J.L., Visy J.M., Lhote F., *et al.* (1992). MRI and neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Computer Assisted Tomography* ; 16: 820-823.

4. Hara Y., Takahasli M., Ueno S., Yoshikawa H., Yorifuji S., Tarvi S. (1988). MR imaging of the brain in myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *JCAT* ; 12 : 750-754.
5. Kira J., Minato S., Itoyama Y., Goto I., Kato M., Hasuo K.. (1988). Leukoencephalopathy in HTLV-1-associated myelopathy : MRI and EEG data. *J Neurol Sci* ; 87:221-232.
6. Mattson DH., MacFarlin D., Mora C., Zaninovic V. (1987). Central-nervous-system lesions detected by magnetic resonance imaging in an HTLV-1 antibody positive symptomless individual. *Lancet* ; 2 :49.
7. Newton M., Miller D., Rudge P., *et al.* (1987). Antibody to human T-lymphotropic virus type 1 in West-Indian-born UK residents with spastic paraparesis. *Lancet* ; 1 :415-416.
8. Roman G.C., Osame M. (1988). Identity of HTLV-1-associated tropical spastic paraparesis and HTLV- 1 -associated myelopathy. *Lancet* ; 1 : 65 1.
9. Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., Takatsuki K. (1989), eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York : Alan R. Liss, Inc.
10. Tara M., Tokunaga M., Osame M., Nina K. (1989). Neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York : Alan R. Liss, Inc : 73-82.
11. Teshima T., Akashi K., Shibuya T., *et al.* (1990). Central nervous system involvement in adult T-Cell leukemia/lymphoma. *Cancer* ; 65:327-332.
12. Tournier-Lasserre E., Gout O., Gessain A., *et al.* (1987). HTLV-1, brain abnormalities on magnetic resonance imaging, and relation with multiple sclerosis. *Lancet* ; 2 :49-50.
13. Tuillez M. (1989). Adult T-cell leukemia/lymphoma in Africa and the Caribbean. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York : Alan R. Liss, Inc : 65-71.

66

Absence d'alvéolite lymphocytaire chez les malades atteints de sclérose en plaques

L.J. COUDERC*, G. SAID**, J.L. TRUELLE*, D. ISRAEL-BIET***,
B. EPARDEAU*, I. CAUBARRERE

* *Hôpital Foch, Suresnes, France.*

** *Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.*

*** *Hôpital Laennec, Paris, France.*

La constatation d'une alvéolite lymphocytaire infraclinique chez plus de 80 % des malades séropositifs HTLV-1 atteints de myélopathie-associée-au virus HTLV-1 a suggéré à Poser *et al.* [2] d'inclure l'alvéolite lymphocytaire parmi les critères diagnostiques entre sclérose en plaques et myélopathie associée au HTLV-1.

Notre étude a pour but de déterminer l'existence d'une alvéolite lymphocytaire chez des malades atteints de sclérose en plaques.

Patients et méthodes

Patients

Nous avons étudié six malades (cinq caucasiens, un noir; trois hommes et trois femmes ; âgés de 31 à 50 ans). Aucun malade n'avait été transfusé. Aucun n'était toxicomane. Tous étaient hétérosexuels.

Les six malades avaient une sclérose en plaques depuis 2 à 20 ans selon les critères de Poser *et al.* [1]. Aucun malade n'avait présenté de paraplégie. Cinq étaient en rémission

lors de l'étude. La malade n°6, originaire de Guyane française, avait eu une poussée un mois auparavant, régressive sous corticothérapie. Les six malades étaient séronégatifs en Elisa et en *Western blot* vis-à-vis du VIH et du HTLV-1.

Méthodes

Aucun malade n'avait de symptomatologie pulmonaire. Les radiographies thoraciques étaient normales. Un consentement avait été obtenu de chaque malade avant la réalisation du lavage alvéolaire, réalisé selon les techniques usuelles (après anesthésie locale à la xylocaïne à 2 %, instillation par fibroscopie de 200 ml de sérum physiologique stérile par aliquots de 50 ml dans la bronche lobaire moyenne ; liquide recueilli par aspiration douce dans des flacons siliconés stériles) [3].

Résultats

Le nombre absolu et relatif des diverses populations cellulaires alvéolaires recueillies par lavage alvéolaire était normal pour les malades. Aucun n'avait d'alvéolite lymphocytaire.

Discussion

Notre travail montre l'absence d'alvéolite lymphocytaire chez les malades atteints de sclérose en plaques. Ces résultats contrastent avec la fréquence de l'alvéolite lymphocytaire observée lors de la myélopathie associée au virus HTLV-1. La recherche d'une alvéolite lymphocytaire pourrait aider au diagnostic différentiel entre sclérose en plaques et myélopathie associée au virus HTLV-1.

Références.

1. Poser C.M., Paty D. W, Scheinberg L., Mc Donald W.I., Davis F.A, Ebers G.C., *et al.* (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* ; 13 : 227-231.
2. Poser C.M., Roman G.C., Vernant J.C. (1990). Multiple sclerosis or HTLV-1 myelitis ? *Neurology* ; 40 : 1020-1022.
3. Couderc L.J., Caubarrere I., Venet A., Magdeleine J., Jouannelle A., Danon F., *et al.* (1988). Bronchoalveolar lymphocytosis in patients with tropical spastic paraparesis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Ann Intern Med* ; 109 : 625-628.

PARTIE IV

Neuropaludisme

67

Physiopathologie du neuropaludisme

R.LAROCHE, P. HOVETTE, P. GODON, J.E. TOUZE

HIA, Laveran, Marseille, France.

La physiopathologie du neuropaludisme, secondaire au parasitisme par *P. falciparum*, n'est pas toujours clairement élucidée en l'absence de modèle animal transposable à la pathologie humaine.

Mécanismes principaux

Les constatations anatomiques nécropsiques ne montrent pas de corrélation anatomo-clinique nette et si la séquestration des hématies parasitées prédomine dans les capillaires cérébraux, elle est également présente dans les autres viscères.

Dans les formes létales, le décès survient le plus souvent dans un tableau de défaillance polyviscérale.

La première hypothèse émise est celle d'une **réduction du flux sanguin capillaire** cérébral due à la moindre déformabilité des hématies parasitées (phénomène du *Sludge*) induisant une **anoxie cérébrale**. Vient ensuite la théorie de **l'augmentation de la perméabilité capillaire** basée sur des constatations nécropsiques de Rigdon et des travaux de Maegraith et Fletcher [1-2]. Ces auteurs démontrèrent une augmentation de la perméabilité capillaire par l'épreuve de l'albumine marquée chez le singe rhésus, réversible sous hydrocortisone, chloroquine et mépacrine. L'altération de la barrière héméo-encéphalique est suivie d'un œdème cérébral et d'une hémococoncentration locale responsable du *Sludge*.

Divers arguments vont à l'encontre de ces théories :

- le singe rhésus infecté par *P. knowlesi* est un mauvais modèle présentant rarement un coma,
- le rapport albuminémie / albuminorachie est normal,
- la pression du LCR est habituellement normale,
- la tomodensitométrie cérébrale ne visualise pas d'œdème,
- les corticoïdes ont un effet délétère.

Deux hypothèses sont aujourd'hui plus spécialement étayées

La théorie mécanique : elle privilégie le rôle majeur de l'obstruction des capillaires cérébraux par les hématies parasitées retrouvées tant en microscopie électronique qu'en immunocytochimie et complète l'explication rhéologique du *Sludge*. Cette théorie mécanique met l'accent sur le phénomène de **cytoadhérence des hématies parasitées**.

Les globules rouges parasités (GRP) par des formes âgées de *P. falciparum* (trophoïtes âgés, schizontes ou rosaces) développent à leur surface des protubérances appelées *Knobs*. Ce sont des protéines malariques à potentiel antigénique (HRP1, EMP1, EMP2). Véritables ponts cellulaires, ils entraîneraient la liaison des GRP aux hématies non parasitées (rosettes) et aux récepteurs spécifiques des endothélocytes (protéines CD 36, thrombospondine, ICAM1).

La cytoadhérence dépendrait donc de la formation de rosettes (GR sains + GRP) et de l'adhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales (*Knobs* et récepteurs endothéliaux). Elle serait responsable de la réduction du flux cérébral.

La théorie immunologique : mal établie, elle repose sur l'expérimentation animale.

La réponse immune dans le paludisme fait intervenir l'immunité humorale et cellulaire et l'activation du complément mais les lésions de vascularite attendues sont exceptionnellement retrouvées chez les patients décédés d'accès pernicieux. La ciclosporine A, les corticoïdes sont d'ailleurs sans effet.

Le rôle des cytokines (INF, TNF, IL2) fait l'objet de nombreux travaux :

- des taux de TNF α élevés sont corrélés à une surmortalité et aux manifestations neurologiques ;
- le TNF alpha multiplierait les récepteurs endothéliaux (ICAM1) aux hématies parasitées provoquant la cytoadhérence ;
- d'autres cytokines interviendraient dans le neuropaludisme mais la difficulté de leur dosage (brièveté de leur demi-vie de quelques minutes), leurs interactions, rendent difficiles l'interprétation des données recueillies.

Facteurs aggravants, défaillance polyviscérale

En dehors de ces facteurs mécaniques et immunologiques, d'autres atteintes viscérales jouent un rôle majeur dans la mortalité des formes graves du paludisme à *P. falciparum* :

L'hypoglycémie est responsable de troubles de la conscience, de convulsions, de coma. Son association aux séquelles neurologiques est significative. En Thaïlande elle est retrouvée dans 8 % du APP de l'adulte ; en Gambie et au Malawi : 26 % et 36 % des accès pernicieux de l'enfant s'accompagnent d'hypoglycémie.

Divers mécanismes sont invoqués (hyperinsulinisme induit par la quinine, altération de la néoglycogénèse hépatique, augmentation des besoins locaux en glucose...).

L'anémie est corrélée à une surmortalité et à une plus grande fréquence des séquelles neurologiques chez l'enfant. Elle répond à des mécanismes intriqués : hémolyse parasitaire, hémolyse auto-immune, dysmyélopoïèse, séquestration splénique et capillaire.

La thrombopénie est de nature immunologique et la coagulation intraveineuse disséminée (CIVD) est exceptionnelle.

L'ictère est lié à l'hémolyse et à l'insuffisance hépatique secondaire à la réduction du flux splanchnique.

Un syndrome de malabsorption peut être rattaché à cette même réduction du flux splanchnique, bien que le rôle d'endotoxines bactériennes et des cytokines soit probable.

L'insuffisance rénale est multifactorielle : nécrose tubulaire aiguë, néphropathie ischémique par réduction du flux sanguin cortical, hémoglobinurie, acidose métabolique, déshydratation...

L'œdème pulmonaire est dû à une surcharge hydrique liée à une réhydratation intempestive ou œdème lésionnel et à une augmentation de la perméabilité capillaire sous l'effet d'endotoxines et de cytokines.

Conclusion

L'accès pernicieux palustre, longtemps considéré comme une simple érythrocytopathie, relève de mécanismes complexes, intriqués, incomplètement élucidés.

Le rôle des cellules endothéliales où intervient le rôle des cellules de l'immunité (lymphocyte T4, macrophage, "cascade" de cytokines).

L'approche physiopathologique actuelle montre l'inutilité des corticoïdes à visée anti-œdème cérébral et ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles, d'une "immunothérapie antipernicieuse". C'est une voie de recherche où des anticorps spécifiques (antirécepteurs endothéliaux, anti-rosettes, anti-cytokines) seraient capables d'inhiber ou de lever la séquestration capillaire des hématies parasitées.

Références

1. Maegaith B.G., Fletcher A. (1972). The pathogenesis of mammalian malaria. *Adv Parasitol* ; 10 : 49-75.
2. Rigdon R.H. (1942). Pathological lesions in the brain in malaria. *South Med J* ; 37:687-694.

68

Mécanismes cellulaires d'induction du Tumor Necrosis Factor par *Plasmodium falciparum*

S. PICOT*, F. PEYRON**, J.P. VUILLEZ***, G. BARBE***, A. DONADILLE*,
P. AMBROISE-THOMAS*

* URA 1344 CNRS, Grenoble, France.

** Université Claude-Bernard, Lyon, France.

*** Hôpital Michallon, Grenoble, France.

La pathologie observée au cours du neuropoludisme est due en partie à l'action de médiateurs endogènes de la réponse immunitaire sécrétés par l'hôte sous l'influence du parasite. Ces médiateurs peuvent avoir des effets délétères lorsqu'ils sont sécrétés en trop grande quantité ou de façon inappropriée. Le Tumor Necrosis Factor (TNF) semble impliqué dans la physiopathologie du neuropoludisme. En effet, des résultats obtenus *in vivo* et *in vitro* permettent de supposer que sa surproduction est un des éléments clés du déterminisme des complications cérébrales du paludisme. Nous avons mis en évidence le rôle joué par certains antigènes solubles de *Plasmodium falciparum* dans l'induction de la sécrétion de TNF. Le but de cette étude était d'analyser les mécanismes cellulaires régissant la production de TNF *in vitro*, après stimulation par des antigènes parasitaires.

Matériel et méthodes

Des monocytes ont été isolés à partir de sang provenant de donneurs sains n'ayant jamais séjourné en zone d'endémie palustre, par centrifugation sur gradient de Ficoll. Les macrophages ont été recueillis par adhésion après incubation une nuit à 37° C, puis sti-

mulés soit par du LPS, soit par un surnageant de culture de *Plasmodium falciparum* dont le pouvoir TNF inducteur avait été vérifié. Une pré-incubation a été réalisée à l'aide de divers inhibiteurs métaboliques de façon à mettre en évidence les mécanismes impliqués dans la transduction du signal. Réactifs : 1-(5-isoquinolinylsulfonyl)-2-méthyl-piperazine (H7) (1-100 μ M), N-(6-amino-hexyl)-5-isoquinolinesulfonamide (W7) (5-500 μ M), calcium ionophore A-23187 (5-500nM), indométhacine (1-100 μ M), ibuprofène (1-100 μ M), polymyxine b (0, 1-10 μ g / ml), toxine cholérique (0, 1-100ng / ml), cycloheximide (0, 1-10 μ M), staurosporine (1-100 μ M). Les principales voies métaboliques explorées par ces produits sont schématisées dans la Figure 1. Le TNF a été dosé par ImmunoRadioMetric Assay (IRMA Medgenix, Fleurus, Belgium) dans le surnageant de culture 18 heures après stimulation par les antigènes de *Plasmodium falciparum*.

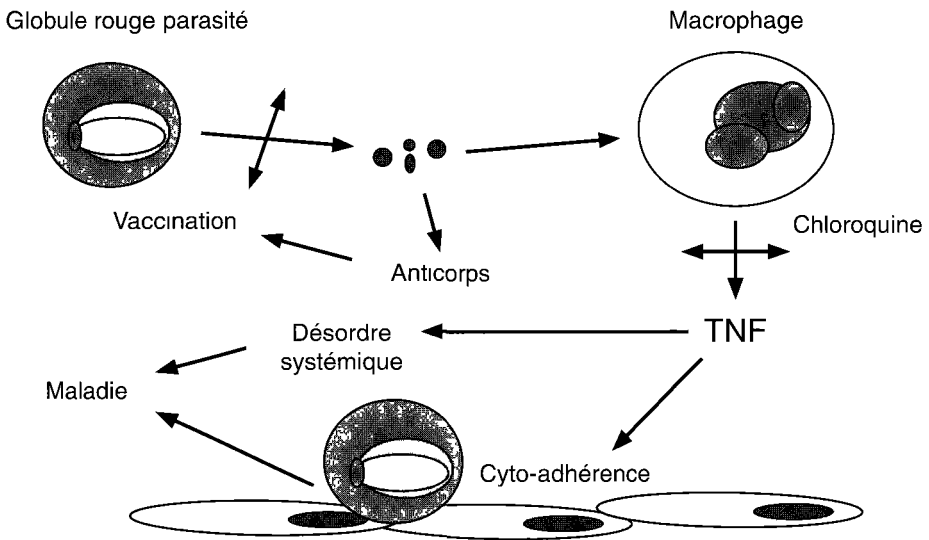


Figure 1. Représentation schématique des diverses possibilités pour interrompre la surproduction de TNF au cours de l'accès palustre.

Résultats

Les résultats que nous présentons décrivent les mécanismes de stimulation des macrophages par les antigènes parasitaires par comparaison avec le lipopolysaccharide. Pour chaque expérience, les macrophages ont été pré-incubés avec des doses croissantes d'inhibiteurs, puis stimulés. Les pourcentages de sécrétion de TNF représentent la comparaison du taux obtenu par rapport à un témoin stimulé sans inhibiteur.

L'indométhacine inhibe la sécrétion de TNF induite par les antigènes parasitaires à l'inverse de celle induite par le LPS. Cependant, cet effet n'est pas confirmé par l'emploi de l'ibuprofène, autre inhibiteur de la cyclo-oxygénase. Le H7 inhibiteur des protéine

kinases sérine / thréonine inhibe de la même façon la sécrétion induite par le LPS et les antigènes parasitaires (l'hyperstimulation observée avec les antigènes pour la dose médiane de H7 est aberrante et n'a pas été retrouvée lors d'essais ultérieurs). En revanche, l'effet de W7, autre inhibiteur des protéine kinases sérine / thréonine semble moins important quel que soit le stimulant utilisé, mais l'inhibition existe aux doses élevées. La toxine cholérique inhibe la sécrétion de TNF de façon identique pour les deux stimulants alors que le calcium ionophore n'intervient pas. La polymyxine b inhibe uniquement la réponse induite par le LPS.

Discussion

L'induction de la sécrétion de TNF par les antigènes de *Plasmodium falciparum* semble faire intervenir plusieurs mécanismes dont certains sont différents de ceux connus pour la transduction du signal induit par le LPS (Figure 2).

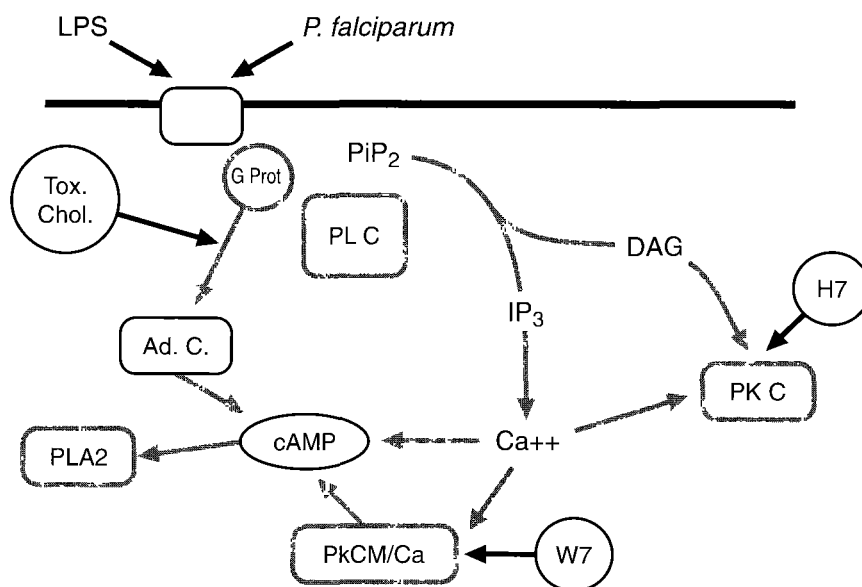


Figure 2. Représentation schématique des voies de transmission du signal explorées, avec le point d'impact de certains inhibiteurs. Abréviations : LPS : lipopolysaccharide ; Tox. chol. : toxine cholérique ; G. Prot. : protéine G, sous-unité alpha ; PI_2 : phospho-inositol diphosphate ; PLC : phospholipase C ; Ad. C. : adénylate cyclase ; PLA2 : phospholipase A2 ; cAMP : AMP cyclique ; DAG : diacyl-glycérol ; PKC : protéine kinase C ; PkcM/Ca : protéine kynase calmoduline/cal-cium dépendante.

L'inhibition induite par la toxine cholérique met en évidence l'implication probable d'une G protéine. Les protéine kinases semblent jouer un rôle important dans la mesure où H7 (inhibiteur de la PKC) et W7 (inhibiteur de la Ca / Calmoduline-PK) bloquent la

sécrétion de TNF. L'absence d'efficacité du calcium ionophore dans notre système ne remet pas en cause le rôle du calcium en tant que messenger intracellulaire. En effet, l'augmentation de la concentration intracellulaire du calcium n'est pas suffisante pour induire une sécrétion alors que l'inhibition de la calmoduline diminue cette réponse. Cela laisse supposer que la transduction du signal se fait par l'association du système calcium-calmoduline et de la protéine kinase C. Cependant, il est probable que d'autres seconds messagers soient impliqués. Notamment le rôle de la cyclo-oxygénase n'a pu être déterminé avec précision ; pourtant il a été démontré que les prostaglandines ont un rôle régulateur sur la sécrétion de TNF. De même, le rôle de la phospholipase C n'a pas encore été exploré. L'étude de ces diverses voies métaboliques se heurte au manque de spécificité des inhibiteurs métaboliques les plus classiques et à l'intrication profonde de ces voies de transmission du signal.

Perspectives

Une meilleure connaissance des mécanismes cellulaires impliqués dans la régulation de la sécrétion de TNF au cours du paludisme doit permettre d'intervenir sur cet aspect de la relation hôte / parasite. La prévention de la surproduction de TNF pourrait réaliser une prophylaxie de la gravité de la maladie plutôt que de la maladie elle-même. Pour ce faire, plusieurs directions sont actuellement explorées et elles sont schématisées dans la Figure 1. Certains des antigènes parasitaires induisant la surproduction de TNF ont été caractérisés et pourraient faire l'objet soit d'un vaccin anti-maladie par opposition au vaccin anti-parasite selon le concept développé par Playfair, soit d'une sérothérapie. Par ailleurs, nous avons récemment mis en évidence l'action inhibitrice de la chloroquine sur la sécrétion de TNF, indépendamment de la chimiosensibilité de la souche. Ce mécanisme, s'il se confirmait *in vivo*, pourrait représenter une nouvelle prophylaxie de la gravité du paludisme, même en zone de résistance.

69

Paludisme cérébral. Etude morphopathologique

J.R. ARAUJO*, F. DUARTE**, C.M. AVILA**, A.V. OLIVEIRA**

* *Universidade Federal Fluminense, Niterio, Brésil.*

** *Federal University, Rio de Janeiro, Brésil.*

Le paludisme est un des plus importants problèmes de santé publique au Brésil, particulièrement dans la région d'Amazonie où on estime à environ 938 736 le total des cas en 1990/91.

La morbidité et la mortalité du paludisme sont causées en premier lieu par *Plasmodium falciparum* et l'atteinte du système nerveux central est d'une importance majeure. Le but de cette étude est de réaliser un examen neuropathologique des principales altérations du système nerveux central à l'autopsie de 14 patients, provenant pour la plupart de la région d'Amazonie, et de déterminer la topographie des lésions, leur intensité et les mécanismes pathogéniques.

Matériel et méthodes

Quatorze cas présentaient une forme aiguë neurologique de paludisme à *Plasmodium falciparum* avec coma et décès en peu de jours. Après autopsie, le cerveau était fixé dans 10 % de formol et inclus dans la paraffine pour l'étude microscopique. Les lames étaient colorées par l'hémaroxyline éosine, le luxol bleu rapide, le PAS et une imprégnation argentophile selon la méthode de Hirano-Zimmerman. L'âge, le sexe et les signes cliniques sont rapportés dans le Tableau I. Les anomalies histopathologiques macroscopiques et microscopiques sont rapportées dans les Tableaux II et III.

Tableau I. Paludisme cérébral. Anomalies cliniques.

Cas n°	Sexe	Age	Origine	Durée de la maladie	Signes cliniques	Signes neurologiques
1	M	12 ans	Angola	15 jours	fièvre, myalgie, vomissements, choc	crises, stupeur, coma
2	F	25 ans	Amazonie	14 jours	fièvre, myalgie, atteinte rénale	migraine, confusion, stupeur, coma
3	F	19 ans	Angola	7 jours	fièvre, jaunisse, myalgie, atteinte rénale	confusion, stupeur
4	F	6 mois	Amazonie			
5	M	30 ans	Amazonie	5 jours	fièvre, jaunisse	crises, raideur de la nuque, coma
6	M	35 ans	Amazonie	1 mois	fièvre, jaunisse, vomissements, hémorragies, atteinte rénale	coma
7	M	28 ans	Amazonie			
8	M	8 ans	Amazonie		anémie, toxémie	coma
9	M	36 ans	Amazonie			
10	M	19 ans	Amazonie			
11	M	21 ans	Amazonie	9 jours	vomissements, jaunisse, fièvre, myalgie, douleurs abdominales	migraines, agitation,
12	F	17 ans	Amazonie	14 jours	fièvre, anémie, hémorragies	migraines, crises confusionnelles, coma
13	M	11 ans	Amazonie		coagulation intra-vasculaire disséminée	
14	M	28 ans	Amazonie		jaunisse, hépatosplénomégalie	

Tableau II. Paludisme cérébral. Anomalies macroscopiques.

Cas n°	Congestion	Hémorragies pétéchiales (léptoméninges)	Cedème cérébral	Paleur (substance grise)	Hémorragies purpuriques (substance blanche)
1	+	+	++	+	++
2	+	+++	+	+	+++
3	++	+	+	+	++
4	++	+	++	+	+
5	+++	++	+++	+	++
6	+	+	+++	+	+
7	+	+	+	+	+
8	++	+++	++	+	+++
9	++	+	+	+	+

10	+++	+	+	+	+
11	+++	+	+++	+	+
12	+++	+	+	+	+
13	+++	+	+++	+	+
14	+++	++	++	+	+++
+ Moyen		++ Modéré	+++ Marqué		

Tableau III. Paludisme cérébral. Anomalies microscopiques.

Cas n°	Congestion vasculaire	Lésions endothéliales	Parasite vasculaire	Parasite tissulaire	Hémorragies	Œdème	Infiltration péri- vasculaire de mononucléaires	Démyélinisation périvasculaire	Nodules de Durck
1	+++	+	+++	+	+++	+	+	+	+
2	++	+	++	+++	+++	+	+	+++	+
3	+++	+	+	++	+	+	+	+	+
4	++	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+++	+	+++	+++	+++	+	+	+	++
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+++	+	+++	+	+	+	+	++	+
9	+	++	+	+	+	+	+	+	+
10	++	+	+	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	++	+	++	+++	++	+	+	+	++
13	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14	++	+	++	+	+	+	+	++	+
+ Moyen		++ Modéré	+++ Marqué						

Commentaires et conclusion

Les lésions préférentielles concernent les vaisseaux, en particulier dans la substance blanche où elles sont hémorragiques ; il existe une démyélinisation, quelques nécroses et un œdème avec une infiltration de mononucléaires ; ces lésions sont caractéristiques de la vasculomyélinopathie.

70

Potentiels évoqués somesthésiques dans le neuropaludisme. Une étude préliminaire

D.K. KOCHAR, R.K. MAKKAR

Medical College, Bikaner, Inde.

Il existe peu de travaux concernant l'étude de la conduction nerveuse dans les nerfs et la moelle épinière des patients atteints de neuropaludisme ; cette conduction est dépendante du statut des axones et des gaines de myéline. Toute interruption dans les fibres due à un oedème ou à une lésion peut modifier les paramètres électrophysiologiques. En raison des lésions immunologiques et histopathologiques de la substance blanche et de la présence de nodules hémorragiques et de granulomes chez ces patients, nous avons décidé de réaliser une étude neurophysiologique pendant l'affection.

Patients et méthodes

L'étude actuelle a été conduite chez 10 patients adultes atteints de neuropaludisme et chez 10 sujets témoins appariés sur le sexe et l'âge.

Le diagnostic de paludisme cérébral a été confirmé par la goutte épaisse attestant la présence de *Plasmodium falciparum* dans une préparation de sang périphérique, immédiatement après l'admission du patient à l'hôpital PBM de Bikaner en Inde. Tous les patients présentaient des antécédents d'hyperthermie et de troubles de la vigilance. Il existait également des antécédents de convulsions chez quelques patients. Un appareil

automatisé à 4 canaux Multibasis-OTE-Biomedica a été utilisé pour l'analyse des potentiels évoqués somesthésiques (PES). Les électrodes ont été posées au coude, au point d'Erb, au niveau de la colonne cervicale en C7 et au niveau du cortex pariétal contralatéral (correspondant aux points C3 ou C4 du système international 10-20) [6]. Des références céphaliques et non céphaliques ont été utilisées respectivement pour l'analyse des PES du scalp et des PES spinaux. Une électrode de masse a été posée au niveau de l'avant-bras. Le nerf médian a été stimulé par un courant rectangulaire de 0,1 ms, toutes les 0,2 s pendant 500 coups. Au moins deux moyennages furent effectués pour confirmer la reproductibilité des résultats. La bande passante était réglée entre 10 et 5 000 Hz.

Les données recueillies sont les latences absolues des ondes N9, N13 et N20 ; les latences interpics entre le coude et N9, N9 et N13, N13 et N20 ; ainsi que la morphologie et la dispersion des différents pics. Les résultats situés en dehors des valeurs moyennes des témoins plus ou moins 3 déviations standards ont été considérés comme anormaux [4].

Résultats

Des anomalies ont été retrouvées chez 8 patients (80 %). La plus fréquente était l'allongement de la latence interpic N13-N20, c'est-à-dire le temps de conduction centrale (moyenne des témoins 6,97 ms +/- 3 déviations standard). Les latences interpics N9-N13 et coude-N9 étaient normales chez tous les patients (Tableau I). Les latences de l'onde N20 étaient allongées chez 8 patients (80 %) (valeur moyenne 20 ms +/- 3 déviations standard) ; les valeurs des latences de N13 et N9 étaient dans les limites de la normale.

Sur le plan de la morphologie, l'onde 9 était polyphasique et parfois dispersée chez 6 patients (60 %). L'onde N13 était absente chez 4 patients (40 %) et l'onde N20 parfois dispersée ou subdivisée en plusieurs ondes chez 4 patients (40 %). Le potentiel d'action au coude était normal chez tous les patients.

Discussion

Au total, ces observations sont en faveur de variations électrophysiologiques. Le profil le plus fréquemment retrouvé était l'allongement de la latence N20, l'allongement de l'interpic N13-N20 et une distorsion et un élargissement des ondes N9 et N20.

Les études histopathologiques réalisées sur le matériel autopsique reflètent seulement les modifications de la maladie à un stade sévère. Les études électrophysiologiques peuvent fournir du vivant du patient suffisamment de données pour révéler des lésions de la substance blanche.

Le temps de conduction au niveau des voies sensitives peut être divisé en deux parties : latence périphérique et latence centrale. La latence périphérique correspond à la conduction du premier motoneurone au niveau du nerf sensitif périphérique, c'est-à-dire entre le site stimulé et l'entrée dans la moelle épinière. La latence centrale étudie la conduction médullaire le long du segment restant de la première afférence jusqu'aux noyaux des colonnes dorsales, et le relais à travers le système lemniscal puis les fibres thalamocorticales à travers au moins 3 synapses [12]. Ces voies périphériques et centrales reflètent l'intégrité des fibres dans la portion proximale du nerf, dans la moelle épinière et jusqu'aux connexions thalamocorticales.

Tableau I. Signes cliniques et paramètres électrophysiologiques chez 10 patients atteints de paludisme cérébral

Paramètres patients	Histoire et examen clinique					Latences absolues				Latences		
	F	CA	IR	C	TS	Coude	N9	N13	N20	E bw - 19	N9 - N13	N13
22 M, F	+	+	+	+	+	3.3	9.05	13.26	<u>24.26</u>	5.75	4.21	<u>11.0</u>
35 H, F	+	+	+	-	-	3.22	10.10	13.83	<u>25.46</u>	6.88	3.73	<u>11.6</u>
32 H, M	+	-	+	-	+	3.16	8.78	N.V.	<u>25.90</u>	5.62	?	?
30 H, F	+	+	-	+	+	3.34	9.30	13.75	<u>25.33</u>	5.96	4.45	<u>11.5</u>
45 H, M	+	-	-	-	+	4.0	9.21	13.34	<u>24.95</u>	5.21	4.13	<u>11.6</u>
53 H, M	+	-	+	-	+	3.62	9.64	N.V.	19.84	5.02	?	?
38 H, M	+	+	+	+	-	3.46	9.48	13.38	<u>24.20</u>	6.20	3.90	<u>10.8</u>
46 H, F	+	-	-	-	+	3.85	9.52	13.82	<u>25.02</u>	5.67	4.30	<u>11.2</u>
33 H, F	+	+	-	-	+	3.93	9.25	N.V.	<u>23.80</u>	5.32	?	?
50 H, M	+	+	-	+	-	3.42	9.85	N.V.	22.90	6.13	?	?
Normal n°	10	6	5	4	7	10			8			6
%	100	60	50	40	70	100			80			60
+ 3 S.D.						3.24+	9.84+	13.06 +	20.00+	6.52 +/-	3.35 +	6.9
						0.87	1.83	1.95	3.21	1.85	3.18	3.0

Abréviations : NV : non vérifiable, F.: fièvre, CA. : comportement anormal, IR. : irritabilité, C. : convulsions, TS. : trouble de la sensibilité.

Dans cette étude, les latences interpics coude-N9 et N9-N13 normales reflètent une conduction normale dans les voies périphériques. La présence de l'allongement de la latence N20 et de l'allongement de l'interlatence N13-N20 (c'est-à-dire le temps de conduction centrale) est due à un retard dans l'influx sensitif dans sa conduction entre les noyaux de la colonne dorsale et le cortex pariétal. Une conclusion définitive ne peut être tirée concernant le site précis des lésions ; il peut siéger sur les voies médullaires ou au niveau du cortex cérébral lui-même. La présence d'une latence N20 retardée et une dispersion des réponses corticales est en faveur d'une anomalie corticale. Cela est probablement dû à de vastes lésions de la substance blanche observées chez ces patients avec dépôt d'immunocomplexes. Des observations semblables ont été faites chez les patients ayant des ischémies cérébrales [14].

Boonpucknavig *et al.* [1] ont réalisé des études en immunofluorescence et les ont comparées avec des études histopathologiques. L'examen macroscopique du cerveau montre un œdème, une congestion et des hémorragies pétéchiales au niveau de la substance blanche du cerveau et du cervelet. Les études en immunofluorescence montrent des dépôts importants d'antigènes de *P. falciparum*, d'IgG et de fibrine au niveau des vaisseaux cérébraux associés à des hémorragies dans la substance blanche du cerveau et du cervelet et la présence d'érythrocytes parasités dans les vaisseaux cérébraux. Les études en immunofluorescence ont également démontré le dépôt extra-vasculaire d'un antigène *P. falciparum* granuleux associé à des lésions aiguës inflammatoires.

Ces observations corroborent nos résultats et il est probable que l'allongement de la conduction sensitive soit secondaire à l'allongement du temps de conduction centrale au niveau du cortex cérébral lui-même.

Des projections thalamocorticales multiples mais indépendantes sont le plus souvent acceptées comme les générateurs neuronaux de l'onde N20 [2, 7, 16]. Dans cette étude, l'onde N20 est souvent dispersée, retardée et divisée en plusieurs ondes. Des résultats similaires ont été observés chez les patients présentant un coma [10, 11]. Devant la constatation d'un temps de conduction centrale prolongé et la présence de granulomes multiples dans la substance blanche du cerveau comme l'ont décrit Boonpucknavig *et al.* [1], il est probable que la différenciation de l'influx sensitif au niveau des projections thalamocorticales et la conduction centrale perturbée au niveau de la substance blanche cérébrale soient responsables des anomalies morphologiques de l'onde N20. Néanmoins, il a été montré par plusieurs auteurs que la morphologie et la dispersion des PES sont difficiles à évaluer de façon numérique. Malgré ces difficultés, ces paramètres peuvent être considérés anormaux de façon qualitative car ils peuvent montrer d'importantes anomalies sans allongement de latence ou réduction d'amplitude.

De plus, la relative corrélation linéaire entre perte axonale et amplitude du potentiel d'action retrouvée dans les lésions des nerfs périphériques n'est pas observée au niveau du système nerveux central où les interactions permettent une perte considérable de neurones ou d'axones alors qu'il existe une importante réduction d'amplitude des PES [6].

En ce qui concerne l'origine des potentiels évoqués somesthésiques spinaux, des mécanismes complexes ont été avancés. Ils incluent des générateurs neuronaux fixes (synapses dans le noyau de relais), des changements dans la résistance ou l'impédance du volume conducteur au niveau des sites de départ des axones et l'orientation anatomique de l'influx nerveux conduit [5, 13, 14]. Les générateurs présumés pour les potentiels évoqués somesthésiques spinaux incluent l'entrée dans le plexus brachial au niveau de l'épaule (N9 et P9), l'entrée dans la moelle épinière cervicale au niveau du cou (N11

et P11), la volée ascendante dans les colonnes dorsales avec une contribution possible des interneurons dorsaux (N13 et P13) et l'entrée dans le lemniscus médian au niveau du foramen magnum (N14 et P14). Les noyaux de relais sont responsables seulement de la génération de P13. Ces divers facteurs ont une importance pratique pour l'interprétation clinique car l'absence ou l'allongement d'un potentiel de champ lointain donné ne peut refléter l'atteinte d'un générateur neuronal spécifique. Certaines anomalies des potentiels évoqués somesthésiques peuvent également résulter de changements au niveau des tissus de soutien et non des voies de conduction sensitive elles-mêmes [12].

L'enregistrement des potentiels évoqués est meilleur en utilisant un montage céphalique bipolaire et un montage référentiel qui permet d'éliminer le bruit de fond et d'enregistrer des potentiels de champ lointain de meilleure qualité [6].

Dans cette étude, N13 n'était pas enregistrable chez 4 patients. Même en utilisant des montages combinés, il est possible que les potentiels de champ lointain ne soient pas enregistrables chez 30 % des sujets normaux. Néanmoins, en considérant les lésions élargies de la substance blanche, cela peut être expliqué par des mécanismes neuronaux. Diverses études ont montré dans la sclérose en plaques que les anomalies électrophysiologiques peuvent prendre plusieurs formes, incluant l'allongement ou l'absence d'une composante ou une morphologie altérée. Notamment, une anomalie fréquemment enregistrée est la perte de l'onde N13 au niveau cervical avec des ondes corticales préservées [3, 5, 8, 9, 15]. En raison de ces constatations, l'absence de N13 pourrait être due aux lésions de la substance blanche au niveau de la moelle épinière de ces patients.

Il est important de noter, lorsque des montages combinés sont utilisés pour l'analyse des potentiels évoqués somesthésiques, que deux types de pics peuvent être observés (un potentiel représentant une décharge neuronale fixe et un stationnaire représentant une dépolarisation axonale lors de la conduction). Parfois ces pics peuvent se séparer en segments séquentiels courts sur les voies de conduction cérébrale résultant en des pics dispersés, mais ce mécanisme seul ne tient pas compte des potentiels stationnaires dérivés des volées ascendantes sur une grande longueur des voies afférentes qui explique probablement l'onde N9 biphasique chez quelques sujets normaux. Le générateur neuronal probable de N9 est l'altération brutale dans le flux due au volume de conduction (l'épaule) quand la volée sensitive atteint le plexus brachial [12]. De plus, l'explication probable de l'onde N9 dispersée et polyphasique est la perturbation du volume de conduction de l'influx sensitif (peut-être due à l'œdème dans les tissus de soutien) à son entrée dans le plexus brachial, qui est en rapport anatomique étroit.

En conséquence, les observations importantes de cette étude sont un temps de conduction central anormal et des latences anormales de l'onde N20 ainsi que des changements dans la configuration et dans la dispersion des ondes N9 et N20. Il est impossible d'élucider complètement les mécanismes pathogéniques sous-jacents de ces modifications électrophysiologiques mais, en revoyant la littérature, il est possible de conclure qu'il existe dans le neuropaludisme une période, peut-être temporaire, pendant laquelle on constate des retards dans la conduction nerveuse au niveau cérébral, dus aux lésions de la substance blanche et aux changements dans les volumes de conduction au niveau des rapports anatomiques et responsable de la distorsion des pics les plus précoces. Toutefois l'étude devra être poursuivie en étudiant un plus grand nombre de patients pendant et après la maladie en utilisant des potentiels évoqués multimodaux avant qu'une conclusion spécifique ne soit donnée.

Références

1. Boonpucknavig V., Boonpucknavig S., Udomsangpetch R., Nitiyanant P. (1990). An immunofluorescence study of cerebral malaria : a correlation with histopathology. *Arch Pathol Lab Med* ; 114 (10) : 1020.
2. Cracco R.Q., Anziska B.J., Cracco J.B., *et al.* (1982). Short latency somatosensory evoked potentials to median and peroneal nerve stimulation : studies in normal subjects and patients with neurological disease. *An NY Acad Sci* ; 338 : 412.
3. Davis S.L., Aminoff M.J., Pamitch H.S. (1985). Clinical correlations of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* ; 35 : 359.
4. Desmedt J.E., Huy N.T., Carmeliet J. (1983). Unexpected latency shifts of the stationary P9 somatosensory evoked potential far field with changes in shoulder position. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 56 : 623.
5. Dorfman L.J., Bosley T.M., Cummons K.L. (1987). Electrophysiological localization of central somatosensory lesion in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 44 : 742.
6. Eisen A., Aminoff M.J. (1986). Somatosensory evoked potentials. In : Aminoff M.J., ed. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Ed. 2. Churchill Livingstone, New York pp. 535-572.
7. Eisen A., Roberts K., Low M., *et al.* (1984). Questions regarding the sequential neural generator theory of the somatosensory evoked potentials raised by digital filtering. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 59 : 388.
8. Eisen A., Stewart J., Nudleman K., Cosgrove J.B.R. (1979). Short latency somatosensory responses in multiple sclerosis. *Neurology* ; 29 : 827.
9. Ganes T. (1980). Somatosensory evoked potentials and central afferent conduction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 43 : 949.
10. Greenberg R.P., Becker D.P., Miller J.D., Mayer D.J. (1977). Evaluation of brain function in severe human head trauma with multimodality evoked potentials. Localization of brain dysfunction and correlation with post traumatic neurological condition. *J Neurosurg* ; 47 : 163.
11. Hume A.L., Gant B.R. (1981). Central somatosensory conduction after head injury. *Ann Neurol* ; 10 : 411.
12. Kimura J. (1989). Somatosensory and motor evoked potentials. In : Kimura J., ed. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle : principles and practice*. 2nd Ed. F.A. Davis. Philadelphia pp. 375-426.
13. Kimura J., Mitsudome A., Yamada T., Dickins Q.S. (1984). Stationary peaks from a moving source in far field recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 58 : 351.
14. Symon L., Hargadine J., Zawirski M., Branston N. (1979). Central conduction time as an index of ischemia in subarachnoid hæmorrhage. *J Neurol Sci* ; 44 : 95.
15. Trojaborg W., Peterson E. (1979). Visual and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 42 : 323.
16. Yamada T., Kayamori R., Kimura J., Beck D.O. (1984). Topography of somatosensory evoked potentials after stimulation of the median nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 59 : 29.

71

Paludisme viscéral évolutif à *Plasmodium falciparum*.

Incidence neuropsychiatrique chez des migrants européens résidant en Afrique

H. FELIX, C. KATLAMA, M. ROSENHEIM, F. CHIEZE, M. DANIS, M. GENTILINI

CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Soixante-cinq observations de paludisme viscéral évolutif (PVE) ont été étudiées entre 1983 et 1990 chez des expatriés, vivant en Afrique.

Patients

Les 65 patients tous expatriés ont été examinés en 7 ans après un rapatriement sanitaire, au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation dans le Département de Parasitologie et des Maladies Tropicales du CHU Pitié-Salpêtrière (Service du Professeur Gentilini).

Les critères du PVE retenus dans cette étude sont :

- épidémiologiques : longs séjours (> 6 mois jusqu'à 40 ans) en zone d'endémie évoluant avec la progression des chloroquinorésistances,
- cliniques : antécédents plus ou moins lointains d'accès, prises d'antimalariques, état subfébrile, atteinte de l'état général avec asthénie globale constante marquée ; longue latence entre le début des troubles et le diagnostic ; splénomégalie inconstante,
- biologiques : parasitémie faible ou absente ; anémie constante < 10 g Hgb ; syn-

drome inflammatoire très important et taux d'anticorps spécifiques très élevés,

- thérapeutiques : efficacité spectaculaire de la méfloquine à posologie normale étalée dans le temps ou de la quinine à dose suffisante (10 à 15 jours).

Tous les malades revenaient de zones africaines d'endémie palustre à *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant ou multirésistant. Tous, impaludés au fil des ans, ont présenté des accès plus ou moins anciens et ont toujours reçu des antimalariques, soit en prévention, soit en traitement, soit à leur demande.

Il s'agissait de 15 femmes et 50 hommes âgés de 18 à 76 ans dont 50 % de plus de 50 ans ayant une durée totale de séjour 9 fois de 6 à 12 mois, 11 fois de 1 à 10 ans, 42 fois supérieure à 10 ans dont 13 fois de 30 ans à 56 ans.

Le diagnostic de PVE était souvent méconnu ou tardif.

Résultats

Clinique

L'atteinte de l'état général est évidente, la perte de poids habituelle. Une température sub-fébrile et irrégulière accompagnée de signes fonctionnels divers (digestifs, dyspnée, céphalées, paresthésies) n'est pas évocatrice. La splénomégalie absente dans la moitié des cas est modérée. Le seul symptôme constant et sur lequel insistent les malades est l'asthénie. Elle s'est installée progressivement au cours des mois, voire des années, ne s'améliorant pas avec le repos ou le sommeil. Cette asthénie est globale, physique, musculaire avec difficultés à l'effort, mais surtout intellectuelle avec atteinte des possibilités de travailler, de se concentrer, de fixer son attention : "vivre dans un brouillard", "être à côté des réalités". Des troubles caractériels ou relationnels l'accompagnent volontiers et l'entourage les constate. L'évolution est progressive. La latence entre un début négligé et l'évolution des troubles constatés lors de la consultation peut avoir été prolongée au point d'imposer le diagnostic d'un état asthénodépressif ou d'une affection psychiatrique.

Ces éléments cliniques peu évocateurs sont donc sources de difficultés diagnostiques, si l'on ne tient pas compte du contexte épidémiologique.

Chez 12 malades, une expression neuro-psychique dominait le tableau clinique : 2 fois accident neurologique révélateur, 4 fois rapatriement sanitaire pour décompensation psychique, 4 fois syndrome asthénodépressif sévère et traité sans succès, 1 fois diagnostic hésitant entre neuro-syphilis et maladie de Horton, 1 fois syndrome méningé.

Les malades présentant de telles manifestations psychiques ne diffèrent en rien des autres, tant sur le plan épidémiologique, que clinique et biologique, le recrutement étant le même :

- 4 femmes et 8 hommes âgés de 27 à 74 ans dont 7 de plus de 50 ans, pour des durées de séjour 2 fois de 6 mois à 1 an, 5 fois de 2 à 20 ans, 5 fois supérieures à 20 ans. Les pays d'origine étaient 8 fois l'Afrique Centrale, 2 fois Madagascar, 2 fois l'Afrique de l'Ouest ;

- 6 avaient été rapatriés sanitaires dans notre service ;
- 3 hospitalisés dans d'autres hôpitaux puis adressés dans notre service ;
- 3 vus à notre consultation, dont 2 après traitements insuffisants.

Les motifs d'hospitalisation ou de consultation sont :

- 2 fois après 1 an et 2 ans d'hospitalisation et consultations pour affection hématologique, anémie et dysmyéloplasie ;

- 1 fois au décours d'un traumatisme crânien avec polyfractures, après coma initial ;
- 3 fois rapatriement sanitaire pour troubles neuro-psychiques, avec 2 fois participation éthylique ;
- 2 fois au décours d'une méningite lymphocytaire ;
- 3 fois consultation pour atteinte de l'état général et état asthéo-dépressif traité sans succès.

La latence entre le début des troubles ou l'épisode révélateur et le diagnostic a été de 3 mois à 2 ans. Chez tous les patients, l'interrogatoire et l'examen retrouvaient les signes cliniques déjà décrits, en particulier l'atteinte de l'état général et l'asthénie. L'importance de cette asthénie spontanément décrite par ces malades et son incidence directe sur la capacité à vivre dominaient le tableau clinique, 3 malades en outre avaient été rapatriés pour "décompensation psychique" ; agitation et conduite d'opposition avec mutisme, confusion et ralentissement de l'idéation puis prédélirium, syndrome dépressif ne cédant pas au traitement. Chez les patients avec troubles psychiques, 2 fois seulement un diagnostic de paludisme avait été retenu et un traitement institué, soit 10 diagnostics méconnus, dont 9 chez des malades ayant été hospitalisés. Chez tous l'anémie était constante de 6,8 à 10 g Hgb/ml chez les 10 non traités, 11 et 12 g chez les 2 autres. La VS était toujours > 60 et 3 fois > 100. Les immunoglobulines G et surtout M, les gamma globulines étaient constamment élevées. L'anémie et le syndrome inflammatoire étaient évidents. La recherche des parasites par frottis et goutte épaisse a été 9 fois positive pour 11 recherches, les 2 autres malades ayant été traités. A noter que chez les 2 malades atteints de "myélodysplasie" de très rares gamétocytes avaient été vus dans le médullogramme sans qu'on en ait tenu compte. La confirmation séro-immunologique montrait des taux extrêmement élevés > 16200 et 7 fois > 48600.

Biologique

L'anémie constante lors de la première consultation en général inférieure à 10 g-Hgb/ml de 6,8 à 12 g chez nos 65 malades, une leucopénie modérée et inconstante et des plaquettes dans les limites normales. Le syndrome inflammatoire avec en premier lieu une vitesse de sédimentation toujours supérieure à 50. L'augmentation très importante des globulines IgG et surtout IgM.

La mise en évidence de *P. falciparum* dans le frottis et la goutte épaisse est difficile. La parasitémie est faible (inférieure à 1%) ou absente, soit décapitée par les prises antérieures d'antimalariques, soit insuffisante pour être décelée, peut-être par séquestration des hématies parasitées : 29 positifs et 22 négatifs chez 51 de nos malades non traités.

En revanche, l'étude séro-immunologique des anticorps en immunofluorescence avec présence d'arcs spécifiques de *P. falciparum* en électrosynérèse met toujours en évidence des taux extrêmement élevés.

Thérapeutique

Tous les malades ont été traités et le critère thérapeutique a confirmé le bien-fondé du rôle direct du PVE dans l'étiologie de ces tableaux cliniques :

- 1 par la chloroquine 100 mg x 45 jours,
- 1 par quinine 1g x 15 jours,
- 10 par méfloquine à dose thérapeutique 1,25 à 1,50 g en 2-3 prises en un jour ou

mieux étalée (0,5 - 3 fois), puis 250 mg une fois par semaine x4. Dose totale selon le poids de 1,75 à 2 g avec une tolérance parfaite.

L'amélioration clinique est manifeste en 10 à 15 jours avec récupération totale en un mois. L'anémie est corrigée en 30 à 60 jours et le syndrome inflammatoire en 3 mois environ.

Une observation nous paraît très intéressante : sujet hypertendu de 74 ans résidant depuis 40 ans à Madagascar. Apparition d'une diplopie et diagnostic de méningite lymphocytaire. Rapatrié sanitaire. Au vu d'un taux d'anticorps élevé dans le sang et le LCR, le diagnostic de neurosyphilis est proposé. Au vu d'un syndrome inflammatoire très important (VS 65, anémie à 9 g), le diagnostic de maladie de Horton est proposé. Il n'est pas pratiqué de recherche parasitologique directe mais en séro-immunologie IF à 48 600 et 4 arcs spécifiques. Il est prescrit 100 mg de chloroquine/j pendant 45 jours. Deux mois, après tout est rentré dans l'ordre : Hgb à 16 g. VS à 25 et récupération totale de l'état général.

Discussion

D'ordre épidémiologique

Les séjours en zone d'endémie étaient très prolongés, ce qui implique une assimilation aux conditions de vie locales et l'acquisition d'une semi-immunité non négligeable. L'analyse de l'ordre chronologique de survenue des cas de PVE selon les pays de séjour montre une concordance avec l'apparition des résistances aux amino4-quinoléines (Afrique de l'Est (1983-1984), puis Afrique Centrale (1985-1988) et Madagascar (1987), enfin Afrique de l'Ouest côtière (1988), puis sub-sahélienne [2,4].

L'année 1988 avec 34 cas a été le sommet épidémiologique de cette évolution, avec régression en 1989 et 1990 sans que les conditions de recrutement des malades aient changé : une meilleure connaissance du PVE et surtout l'abandon de la chloroquine au profit de la quinine et surtout de la méfloquine, puis de l'halofantrine peuvent expliquer la régression actuelle du nombre des cas.

D'ordre clinique

Les signes cliniques n'ont rien en commun avec ce qu'on est en droit d'attendre d'un paludisme puisqu'il n'y a pas d'accès. On ne retrouvera leur existence que lors de l'interrogatoire, plus ou moins anciens et plus ou moins traités [1,2,5,6]. Par contre, ils sont directement liés à l'anémie et au grand syndrome inflammatoire immunitaire que les examens biologiques mettront en évidence. Cette association d'une anémie importante et d'un syndrome inflammatoire majeur doit imposer la recherche d'un paludisme au retour d'une zone d'endémie. L'élévation toujours très élevée du taux des anticorps est un argument définitif pour le diagnostic qui exige un traitement adapté.

D'ordre diagnostique

Les critères exposés devraient être suffisants pour ne pas méconnaître un PVE. Cependant le fait de reprendre en détail 65 dossiers nous a valu quelques surprises riches d'enseignements et de leçons d'humilité. Sur 65 malades, 26 ont été hospitalisés, soit

dans notre service (18), soit dans d'autres hôpitaux (8) : 10 fois seulement la probabilité du paludisme avait été évoquée avec 2 fois un traitement inadapté.

Les diagnostics faussement suspectés étaient : affection hématologique (9), hépatique (6 dont 2 fois hémochromatose), neuropsychiques (5), infectiologie (4).

La latence entre le début des troubles et le diagnostic, si elle est difficile à apprécier, se situe de 6 mois à 2 ans.

En revanche, les 39 malades vus en consultation ne posaient guère de difficultés, notre attention étant en éveil depuis l'observation des premiers cas.

Si les orientations hématologiques restent les premières causes d'erreurs (9/23), les expressions neuropsychiques (5/23) ne sont pas négligeables.

D'ordre pathologique

La place de l'anémie et son constant maintien par les hématozoaires peut expliquer à elle seule les manifestations du PVE, l'atteinte de l'état général, l'asthénie et leurs conséquences.

Les préoccupations entraînées par les "syndromes de fatigue chronique" généreusement attribués aux affections virales, virus d'Epstein-Barr en particulier, et aux états inflammatoires d'origines diverses ont donné lieu à quelques controverses et tentatives d'explication. Toute réaction immunitaire peut déclencher et entretenir une fatigue. Lorsque la réponse immune n'est pas terminée par l'élimination de l'antigène on assiste à une persistance et une aggravation de ces syndromes tels "dépressions larvées", "syndromes de conversion", c'est-à-dire relevant avant tout de la sphère psychologique ou psychiatrique. On évoque les brucelloses, les maladies inflammatoires classiques et les affections virales, mais rarement le paludisme.

La réponse immune essaierait vainement d'éliminer un antigène encore inconnu. La régulation entre les cellules responsables (macrophages, lymphocytes B et T) se fait par l'intermédiaire des cytokines.

On connaît l'importance du facteur de nécrose tumorale (TNF) et de sa sécrétion excessive lors des accès palustres pernicieux. On suggère comme dans d'autres agressions une synthèse accrue des interleukines et du PAF (expliquant la thrombopénie lors des accès).

Ces mécanismes interviennent lors des accès palustres notamment graves et peuvent favoriser l'inhibition du développement du parasite au niveau sanguin et hépatique, augmenter la séquestration des hématies parasitées [1].

Qu'en est-il dans la PVE où la parasitémie extériorisée est faible, mais constamment entretenue ? Dans un travail limite [3] sur 10 observations l'IL-6 n'est pas corrélée à l'élévation des IGG et IGM et le TNF reste normal.

La conclusion est que la physiopathologie du PVE demande à être étudiée.

Si la réponse immunitaire intervient dans les syndromes de fatigue chronique et les syndromes inflammatoires biologiques, le PVE nous paraît l'expression caricaturale de cette conception pathogénique.

Références

1. Charmot G., Coulaud J.P. (1988). Les formes atypiques du paludisme à *Plasmodium falciparum* chimiorésistant observées en France. *Med Mal Infect* ; 2 : 52-56.
2. Danis M., Rosenheim M., Gentilini M. (1987). Evolution de la chimiorésistance des cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* d'origine africaine dans un hôpital parisien. *Bul Soc Path Exo* ; 80 : 490-96.
3. Gravey A., Gandilhou F., Vuillez J.P., Fagaro C., Ringwald P., Mojou M. (1991). Paludisme viscéral évolutif chez des expatriés (10 observations). Symposium International sur le paludisme. Marseille, (à paraître *Med Trop*).
4. Le Bras J., Ringwald P. (1989). Situation de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique en 1989. *Med Trop* ; 50, 1 : 21-26.
5. Sansonetti P.J., Spinosi L., Dupont B., Lapresle C., Charmot G. (1986). Accès palustres à *Plasmodium falciparum* à parasitémie faible ou nulle au retour de régions d'endémie de résistance aux amino-4-quinoléines. *Presse Med* ; 15, 27:1264-1266.
6. Wirima J.J., Harries A.D. (1987). Absence of fever in non-immune patients developing *falciparum* malaria. *BMJ* ; 295 : 913.

72

Protocole pour l'étude des séquelles du neuropaludisme chez les enfants de l'Equateur

M.E. CRUZ, I. CRUZ, H. IZURIETA

Centre d'Investigation et d'Entraînement en Sciences Neurologiques, Quito, Equateur.

La prévalence du paludisme a considérablement augmenté au cours des dernières années, surtout dans les pays les plus démunis. Une de ses complications, la plus meurtrière, est l'atteinte cérébrale, qui est présente dans 8 % à 30 % des cas selon les études [1,2,5,10]. Même si la plupart des enfants avec atteinte cérébrale ne présentent pas de séquelles évidentes, au moins 10 % d'entre eux ont présenté des troubles neurologiques lors de leur sortie de l'hôpital [8,10]. Des séquelles neurologiques majeures ont été rapportées au Sénégal [3,7] au Malawi [8,10] en Gambie, au Kenya [11]. Une excellente étude résume toute la variété des séquelles publiées [10]. Des séquelles mineures pourraient probablement être plus fréquentes. Des études prospectives, avec des contrôles adéquats, sont indispensables pour définir la véritable fréquence et la sévérité de ces complications [4].

Le protocole présenté ici se propose d'étudier la fréquence des séquelles à long terme chez les enfants âgés de 0 à 15 ans révolus, en y associant l'étude des facteurs de risque du pronostic.

L'analyse de l'importance de ces facteurs de risque pourrait fournir des indications pour la mise en place de stratégies de surveillance, de prévention et de contrôle des séquelles du neuropaludisme par l'intermédiaire des soins de santé primaire.

Ce protocole a été élaboré pour l'Equateur mais l'utilisation d'un protocole standard permettrait la comparaison des résultats entre tous les pays et les institutions concernés, et l'élaboration de politiques de santé publique communes.

Objectifs de l'investigation

- a - Etudier les séquelles neurologiques et psychologiques chez des enfants ayant survécu au neuropaludisme.
- b - Décrire le tableau clinique, neurologique et psychologique du neuropaludisme chez des enfants qui habitent les régions tropicales de l'Equateur.
- c - Analyser les caractéristiques pronostiques favorisant la survenue des séquelles du neuropaludisme.
- d - Etudier les facteurs de risque prévisibles pour lesdites séquelles.
- e - En se basant sur les résultats obtenus, proposer des stratégies pour prévenir les séquelles du neuropaludisme.
- f - Evaluer le coût-efficacité des stratégies thérapeutiques et de réhabilitation utilisées dans ces cas.

Méthodes

Critères cliniques

Tout patient atteint de paludisme par *Plasmodium falciparum* qui, au cours de la maladie, présente un coma profond non attribuable à une autre cause serait considéré comme atteint de neuropaludisme [9,11]. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont : céphalées, convulsions, affections psychiatriques, signes d'affection extrapyramidale, neuropathies périphériques, signes d'affection de la moelle épinière et signes méningés.

Le coma sera classé selon les critères suivants [11] :

A - Réponse motrice :

- Localisation d'un stimulus douloureux (frottement sur le sternum du patient) 2
- Déplacement du bras vers le stimulus douloureux (pression ferme sur la racine de l'ongle du pouce avec un crayon en position horizontale) 1
- Réponse absente ou non spécifique 0

B- Réponse verbale :

- Pleurs motivés 2
- Gémissements ou pleurs non motivés 1
- Absence de réponse 0

C - Mouvements des yeux :

- Dirigés (suivent le visage de la mère) 1
- Non dirigés 0

Les variables suivantes devront être étudiées. Les variables B et G seront évaluées lors de l'admission et lors de la sortie du patient :

A - Présentation générale :

- âge
- race
- sexe
- délai entre le début de la maladie et l'admission à l'hôpital

B - Présence et durée de :

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| - convulsions partielles | - irritabilité |
| - convulsions généralisées | - toux |
| - inconscience | - nausée |
| - état immunitaire | - vomissements |
| - examen neurologique initial | - diarrhée |
| - fièvre | - frissons |
| - transpiration | - difficulté pour manger ou boire |

C - Examen physique :

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| - poids | - taille |
| - rythme respiratoire | - déshydratation |
| - température rectale | - réflexe cornéen |
| - splénomégalie | - hépatomégalie |
| - ictère | - pouls |
| - pression artérielle | - réactions de posture |
| - réponse pupillaire | - réflexes abdominaux |
| - hémorragie rétinienne | - œdème papillaire |
| - intensité du coma | |

D - Etat nutritionnel (selon classification de Waterlow)[6].

E - Niveau socio-économique :

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| - revenu familial | - occupation des parents |
| - niveau de scolarité des parents | - niveau de scolarité de l'enfant |
| - logement (brique, laterite, etc.) | - eau et assainissement |
| - abus et abandon des enfants | |

F - Laboratoire :

- | | |
|----------------------|---------------|
| - hématocrite | - pH sanguin |
| - NF sanguine | - glycémie |
| - analyse des urines | - parasitémie |

G - Traitement :

- médicaments utilisés et dosage

H - Séquelles :

- | | |
|--------------------------------|---------------|
| - difficulté à l'apprentissage | - hémiparésie |
| - problèmes de comportement | - anémie |
| - électroencéphalographie | - ataxie |
| - potentiels évoqués | - aphasie |
| - tests psychologiques | - surdité |
| - tomodynamométrie | - cécité |

(Les séquelles seront évaluées au moment de la sortie de l'hôpital et suivies un mois, six mois, un et deux ans après).

Patients

Seront inclus dans l'étude tous les enfants atteints de malaria due à *Plasmodium falciparum* admis dans les hôpitaux de la Province d'Esmeraldas (nord-ouest de l'Equateur) entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre d'une même année (1992).

Ces enfants seront divisés en deux groupes et étudiés selon une méthode prospective cas-témoins ; les groupes à sélectionner sont :

A - les enfants atteints de neuropaludisme et ayant ou non une séquelle de l'affection.

B - les enfants atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* sans signe neurologique.

L'analyse statistique sera réalisée selon les procédures habituelles pour ce type d'étude en s'appuyant sur des programmes informatiques.

Références

1. Bouth D.M., Giboda M. (1987). Malaria in Kampuchea : clinical course of *falciparum* malaria in Chemin de Fer Hospital, Phnom Pehn, *Folia Parasitol* (Phaha) ; 34, 1:11-18.
2. Chwala L.S., Sidhu G., Sabharwal B.D., Bhatia K.L., Sood A. (1989). Juandice in *Plasmodium falciparum*. *J Assoc Physicians India* ; 37, 6:390-391.
3. Collomb H., Rey M., Nouhouayi A., Petit M. (1967). Les hémiplegies au cours du paludisme aigu. *Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française* ; 12, 4:791-795.
4. Cruz I., Cruz M.E. (1991). Maria cerebral. In : Cruz M.E., ed. *New strategies against malaria*. Quito, *Gráficas Oleas*, pp. 159-179.
5. Gopinathan V.P., Subramanian A.R. (1982). Pernicious syndromes in *Plasmodium* infections. *Mad J Aust* ; 2, 12 : 568-572.
6. Izurieta H., et al. (1990). Enquête état nutritionnel dans la circonscription urbaine d'Abomey. *IUED*, Genève.
7. Lafaix C.H., Nouhouayi A., Rey M. (1970). Cécité consécutive au paludisme cérébral (d'après 7 cas). *Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française* ; 15, 3:423-433.
8. Molineux M.E., Taylor T.E., Wirima J.J., Borgstein A. (1989). Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria : a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med* ; 71, 625:441-459.
9. Newton C.R., Pasvol G., Winstanley P.A., Warrel D.A. (1990). Cerebral malaria : What in unarousable coma ? *Lancet* ; 335, 8687:472.
10. Warrel D.A., et al. (1990). Severe and complicated malaria. *Bull Who* ; 84, 2:1-65.
11. Warrel D.A., Looareesuwan S., Warrel M.J., et al. (1982). Dexamethazone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* ; 306, 6:313-319.

73

Etude clinique et électroencéphalographique de 87 cas de neuropaludisme

V.T. LE, K.A. TRINH, H.M. NGUYEN, T.C. TRAN

CUFP des Professionnels de la Santé, Hochiminh Ville, Vietnam.

L'objectif poursuivi est d'étudier la corrélation entre le tableau clinique de malaria sévère et les anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) pour pouvoir comprendre la pathologie de cette maladie.

Méthodologie

L'étude a été réalisée dans le Département de Neurologie de l'hôpital Cho Ray et le Centre de recherche du paludisme au cours des années 1979, 1983 et 1989. Les 87 malades étaient âgés de 17 à 35 ans (hommes : 71 ; femmes : 16). L'EEG a été enregistré la première fois, 24 heures après l'hospitalisation, la deuxième fois 5 à 7 jours plus tard dans 37 cas seulement ; 37 étaient décédés et 13 autres sortis de l'hôpital avant le deuxième enregistrement ; soit en tout 124 tracés EEG.

Résultats

Formes cliniques : 87 cas ont été étudiés ; ils se répartissaient en forme cérébrale isolée : 54 cas (62,06 %) et forme polyviscérale : 33 cas (37,73 %). Les signes cliniques étaient marqués par des troubles de la conscience, une agitation dans le coma stade I, des

convulsions dans le coma stade I, II et III, une rigidité de décortication dans le coma stade II, une rigidité de décérébration dans le coma stade III.

Comparaisons entre les signes cliniques et électroencéphalographiques

Elles sont effectuées dans les Tableaux I et II.

Tableau I. Comparaisons clinique et électroencéphalographique à l'entrée (87 cas).

Etat de conscience			Anomalies des tracés		
- coma stade I	16 cas	18,39 %	- mineures	10 cas	11,49 %
- coma stade II	39 cas	44,82 %	- moyennes	40 cas	45,97 %
- coma stade III	32 cas	36,78 %	- majeures	37 cas	42,92 %

Tableau II. Comparaisons clinique et électroencéphalographique 5 à 7 jours plus tard (37 cas).

Etat de conscience			Anomalies des tracés		
- normal	23 cas	62,16 %	- normaux	19 cas	51,35 %
- coma stade I	5 cas	15,51 %	- mineures	5 cas	15,51 %
- coma stade II	4 cas	10,81 %	- moyennes	8 cas	21,62 %
- coma stade III	4 cas	10,81 %	- majeures	4 cas	10,81 %
- coma dépassé	1 cas	2,71 %	- isoélectrique	1 cas	2,70 %

Le tableau clinique et les tracés EEG s'améliorent rapidement si sur le premier tracé il n'y a qu'une anomalie mineure ou moyenne ; le tracé ressemble alors à celui d'une perturbation métabolique. Les patients avec tracé révélant des complexes pointe-onde, poly-pointes de hauts voltages ont une mauvaise évolution.

Lorsqu'il y a guérison, les anomalies EEG sont transitoires ; les tracés redeviennent normaux après un court délai ; il n'y a pas de séquelle clinique. Il n'existe pas de corrélations étroites entre les anomalies EEG et les stades de coma I et II.

74

Hyponatrémie dans le paludisme cérébral

R. RUBERTI, M. SAIO

Nairobi Neurological Clinic, Nairobi, Kenya.

La physiopathologie des complications graves du paludisme n' a jamais été expliquée scientifiquement et rationnellement. On ne sait pas encore pourquoi des patients survivent à des infections très graves et pourquoi d'autres avec une maladie prolongée et une parasitémie légère au moment de leur hospitalisation sont atteints, en dépit d'un traitement classique, de complications importantes comme le coma, l'atteinte rénale, l'insuffisance respiratoire provoquant quelquefois la mort.

L'observation d'un cas de paludisme à *P. falciparum* grave nous a fait penser que l'hyponatrémie pouvait jouer un rôle. Le patient, un homme de 40 ans, avait contracté le paludisme deux semaines avant son hospitalisation. Il n'avait pas eu de traitement prophylactique et avait pris deux fois de l'amodiaquine durant cette période. A son admission, il était incohérent, euphorique et subictérique. Le frottis sanguin montrait 0,4 % de *P. falciparum*, l'hémoglobine était à 13,1 g/l, l'urée à 28 mmols/l, le sodium à 125 et le potassium à 4 mmols/l. Bien que les parasites aient disparu au treizième jour, son état mental se détériora. Il devint oligurique à cause d'une atteinte rénale et fut dialysé à trois reprises. Un équilibre soigneux des électrolytes dans la solution de dialyse fut effectué ; cependant il ne normalisa pas ses taux de sodium qui passèrent de 125 à 120 et de 118 à 115 mmols/l. Il récupéra sa fonction rénale deux jours plus tard, mais il demeura confus (10 à l'échelle de Glasgow) avec une insuffisance respiratoire aiguë. Un traitement fut entrepris avec des diurétiques et de l'hydrocortisone. Son état respiratoire s'améliora soudainement ainsi que son niveau de conscience. A notre surprise, on nota que ses niveaux de sodium s'étaient aussi normalisés. La suite de son hospitalisation fut normale.

Après ces constatations, les taux de sodium ont régulièrement été dosés chez tous les patients atteints de paludisme cérébral ; on constata qu'il existait une corrélation entre l'état clinique et la natrémie (Tableau I).

Tableau I. Corrélation entre les taux de sodium et les symptômes chez 10 patients.

Taux de Na (mmols/l)	Nombre de patients 10	Paludisme cérébral		Signes d'œdème au scanner	Insuffisance rénale	*ARDS
		Confusion	Œdème papillaire			
133-122	4	4	2	0	0	1
126-121	4	4	3	1	3 guérisons spontanées 1 dialyse	
120-et au dessus	2	2	2	2	2 dialyses	

* ARDS : syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë

Tableau II. Corrélation entre les taux de sodium et l'amélioration des signes cérébraux sous hydrocortisone.

Patient n°	Taux de sodium			Niveau de conscience		Durée de la maladie	
	à l'admission	2 ^e jour	3 ^e jour				
				Admission	3 ^e jour		
1	129	132	136	10	12	12 jours	
2	118	127	132	6	12	19 jours	
3	122	124	134	7	14	10 jours	
4	113	120	131	9	14	24 jours	
5	129	130	134	10	14	11 jours	
6	131	135	134	11	14	7 jours	
7	128	136	136	9	14	6 jours	
8	116	124	132	12	14	14 jours	
9	112	118	140	Fluorohydrocort au 2 ^e jour	5	5	14jours
10	127	129	134	11	13	11 jours	
11	125	128	131	10	14	7 jours	
12	129	129	134	9	13	10 jours	
13	121	127	132	8	14	11 jours	
14	124	132	130	10	14	6 jours	
15	129	131	139	11	14	7 jours	
16	130	132	130	11	14	10jours	
17	131	135	134	12	14	7 jours	
18	129	131	134	12	14	8 jours	
19	126	129	131	9	14	12 jours	
20	118	118	141	Fluorohydrocort au 2 ^e jour	4	4	19 jours
21	120	126	131	6	13	11 jours	
22	121*	120	121	5	5	5 jours	
23	130	132	133	11	14	7 jours	
24	115*	120	120	5	3	18 jours	

On remarque sur ce tableau que la durée de la crise est d'autant plus longue que les taux de sodium sont bas.

Il y a eu de nombreuses discussions sur l'intérêt de l'utilisation de la dexaméthasone dans le paludisme cérébral. La plupart des auteurs considèrent que son utilisation n'est pas souhaitable et même dangereuse.

En raison de nos constatations sur l'hyponatrémie, nous avons décidé d'utiliser un minéralo-corticoïde, plutôt qu'un glucocorticoïde comme la dexaméthasone, au cours d'un essai thérapeutique pour corriger l'hyponatrémie chez 24 patients avec un paludisme cérébral (Tableau II). L'hydrocortisone a été injectée par voie intraveineuse à hautes doses (800 à 1600 mg par jour) pendant 3 jours, associée à la quinine ou à la quinidine et à la doxycycline. Dans les 24 cas, le traitement anti-palustre fut un succès, faisant disparaître les parasites dans un délai moyen de 68 heures. La dose d'hydrocortisone était réduite de moitié au deuxième jour et à nouveau de moitié au troisième jour.

Chez 20 patients, cette thérapeutique a provoqué une amélioration de l'état mental et de l'état général. Chez deux patients, il n'y a pas eu d'amélioration, ce qui a coïncidé avec un taux de sodium inchangé ; ils moururent tous les deux. Dans deux autres cas, de la fluorohydrocortisone a été ajoutée, et bien que la normalisation des taux de sodium ait été obtenue les patients moururent.

Nous pensons que l'hydrocortisone est extrêmement utile dans le traitement du paludisme grave. Nous avons actuellement des traitements du paludisme plus efficaces et mieux tolérés. Nous utilisons fréquemment l'halofantrine lorsque l'absorption gastro-intestinale le nécessite. Nous espérons ainsi réduire le risque de thérapeutiques comme la quinine et la quinidine dont la toxicité contribue à une aggravation subite des malades lorsque l'épuration rénale est mauvaise. Cette proposition thérapeutique devrait améliorer le traitement du paludisme dont le but est de débarrasser le patient de ses parasites sans l'aggraver. Nous ne pouvons pas fournir d'explication à nos observations ; nous n'avons pas eu la possibilité de réaliser des études biologiques très précises.

75

Valeur pronostique de la baisse des anticorps antisporeozoïtiques et de l'hypoglycémie au cours du neuropaludisme

A.SAME-EKOBOM*, J. NGOGANG*, E. BEDIMO*, J. SCHULTINK**

* *Centre Universitaire des Sciences de la Santé, Yaoundé, Cameroun.*

** *OCEAC, Yaoundé, Cameroun.*

L'exploration du dysfonctionnement de la réponse immune et des perturbations biochimiques au cours des accès perniciose a permis des progrès substantiels dans la prise en charge thérapeutique des malades. Une particularité biologique du neuropaludisme en zone d'endémie semble être l'hypoglycémie [15,17] associée ou non à un statut nutritionnel médiocre, et la chute du taux d'anticorps antisporeozoïtiques [9,10]. En zone afro-tropicale ces deux paramètres ont une valeur prédictive élevée de mauvais pronostic [11].

Patients et méthodes

Cette étude ouverte a été réalisée à Yaoundé, foyer de pharmaco-résistance élevée aux amino-4-quinoléine [3,8]. Elle inclut 122 enfants âgés de 3 mois à 13 ans, recrutés en urgence pédiatrique à l'Hôpital Central de Yaoundé.

L'échantillon est réparti en 3 groupes en fonction des critères cliniques :

- Les **accès simples** : (34 cas) regroupent les tableaux cliniques sans signes de gravité.
- Les **accès sévères** : (54 cas) associent une température élevée, une altération de

l'état général, des signes digestifs et des troubles de conscience modérés avec ou sans convulsions.

- Les **accès pernicieux** : (34 cas) avec ses trois stades progressifs : somnolence, pré-coma avec ou sans convulsions, coma fébrile, coma "aréactif" [16]. Avant tout traitement il a été réalisé des frottis, des gouttes épaisses, un dosage des anticorps anti-protéine circumsporoïtique (par la méthode Elisa avec l'antigène R³² tet³²), et un dosage enzymatique de la glycémie par la glucose-oxydase.

Résultats

Clinique

L'analyse des paramètres cliniques a permis d'individualiser la morbidité des accès pernicieux par rapport aux accès sévères et simples, et d'apprécier la mortalité relative dans les trois groupes d'enfants.

Morbidité

Les 34 accès pernicieux peuvent être classés en 3 groupes :

- coma fébrile avec convulsions (19 cas) : les convulsions sont volontiers généralisées, tonico-cloniques et répétitives ; elles précèdent souvent le coma avec un taux de mortalité de 21 % (4 cas) ;

- coma fébrile sans convulsions (10 cas) : le coma est calme, dominé par la symptomatologie fébrile et une certaine hypertonie musculaire chez 2 malades. La mortalité ici est particulièrement élevée (6 cas sur 10) ;

- coma apyrétique (5 cas) : marqué par des convulsions tonico-cloniques avec un décès.

Les 54 accès sévères se caractérisent par une absence de coma dans 45,8 % de cas et la présence d'un état d'obnubilation dans les autres cas, des convulsions fébriles généralisées et des formes fébriles sans convulsion (39 %). La mortalité est de 1 % (2 malades).

Les 34 accès palustres simples sont caractérisés par de la fièvre, des frissons et des myalgies, associés ou non à des troubles digestifs. La mortalité est nulle ; aucun trouble neurologique n'a été observé.

Mortalité

Elle est rapportée dans le Tableau I.

Tableau I. Taux de mortalité et de survie des enfants examinés.

	Accès pernicieux		Accès sévères		Accès simples		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Survie								
Sans séquelle	21	61,77	51	94,44	34	100	106	86,88
Avec séquelle	2	5,88	1	1,85		0	3	2,46
Décès	11	32,35	2	3,71	0	0	13	10,66
Total	34	100	54	100	34	100	122	100

La répartition de la mortalité en fonction du temps à partir de l'heure d'hospitalisation révèle que 6 décès sont survenus au cours des 12 premières heures de l'hospitalisation, contre 2 seulement dans les heures suivantes et 2 le jour suivant, soit 10 décès sur 13 pendant les 48 premières heures de la maladie.

Biologie

Les charges parasitaires exprimées en pourcentage d'hématies contenant les éléments asexués de *P. falciparum* varient entre 0,6 % et 50 % pour l'ensemble des 122 enfants. En fonction des groupes, la parasitémie moyenne s'élève à 9,78 % pour les accès pernicieux, contre 7,64 % et 6,53 % respectivement pour les accès sévères et les accès simples. Il est à noter cependant que plus de 20 % des cas de neuroludisme présentent des parasitémies inférieures à 2 %, et que 7,5 % d'accès sévères contre 11 % d'accès simples voient leurs parasitémies dépasser le seuil de 30 %.

Sur le plan immunologique, parmi les 84 sérums qui ont pu être testés, 13 seulement, soit 15,5 %, contiennent des anticorps protecteurs antisporeozoïtiques. Dans le groupe des accès pernicieux la positivité est de 15 % alors qu'elle est de 23,5 % dans le groupe des accès simples. Les titres sérologiques se révèlent aussi plus élevés dans ce groupe que dans le premier.

Rapportés aux données cliniques (Tableau II), ces résultats font apparaître que le taux de séropositivité augmente avec l'âge et que 90 % des enfants ayant des troubles de conscience sont démunis d'anticorps antisporeozoïtiques.

Tableau II. Taux de séropositivité à l'anticorps antisporeozoïtes.

Titration des anticorps antisporeozoïtes	Accès palustre					
	avec altération de la conscience ⁽¹⁾		sans altération de la conscience ⁽²⁾		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Négatif	45	90	36	76,47	71	84,52
Positif	5	10	8	23,53	13	15,48
Total	50	100	44	100	84	100

(1) : Accès pernicieux + accès sévères

(2) : Accès simples

Biochimie

Les taux de glycémie obtenus dans les différents états considérés ne montrent pas de différence significative entre les valeurs moyennes des trois groupes, mais les taux les plus faibles se retrouvent chez les sujets ayant les accès pernicieux (0,23 g/l) et les accès sévères (0,34 g/l). La répartition des patients normo et hypoglycémiques montre 5 cas d'hypoglycémie inférieure à 0,50 g/l parmi les 34 accès pernicieux, un cas seulement parmi les 54 accès sévères, et une absence d'hypoglycémie parmi les accès palustres simples.

Le taux de mortalité au sein des sujets hypoglycémiques s'est révélé très élevé (50 %) par rapport à celui des patients normoglycémiques (9 %). Par ailleurs, 4 sujets hypoglycémiques sur 6 ont présenté des convulsions, toutefois l'hypoglycémie n'apparaît pas comme un facteur favorisant majeur des convulsions.

Discussion

Les résultats obtenus sur les plans clinique et biologique corroborent les données établies depuis quelques années sur la sévérité de l'hypoglycémie et le déficit d'anticorps protecteurs au cours des accès palustres.

Commentaires concernant les résultats cliniques

La tranche d'âge la plus représentée est celle de 12 à 23 mois, classe la plus affectée par les accès palustres. 72 % de l'ensemble des patients examinés présentent soit un accès pernicieux, soit un accès sévère, et seulement 28 % un accès simple ; cela tient au fait qu'habituellement les accès simples ne sont pas hospitalisés.

Dans le cas particulier de la morbidité du neuropaludisme, les formes fébriles n'apparaissent pas comme spécifiques de l'accès pernicieux car l'hyperthermie associée ou non aux convulsions n'y est pas plus fréquente que dans les autres accès. Cinq cas d'apyrexie (14,7 %) ont même été constatés. Maegraith [6] fait remarquer que le coma s'installe parfois à température normale. En revanche la fréquence des convulsions (70 %) dans les accès pernicieux est nettement supérieure à celle rapportée par Gentilini *et al.* [2] pour qui les convulsions surviennent seulement une fois sur trois en cas d'accès pernicieux.

S'agissant de la mortalité, les taux s'élèvent à 32,5 % ; les taux sont de 60 % dans les comas fébriles sans convulsions, de 21 % dans les comas fébriles convulsifs, et de 20 % dans les comas apyrétiques.

White *et al.* [17] en Gambie ont enregistré 22 % de décès au cours des accès pernicieux chez 15 enfants. La différence n'est pas statistiquement significative avec nos chiffres ($\chi^2 = 0,75$).

Selon l'âge, la mortalité est quatre fois plus élevée parmi les enfants âgés de moins de 3 ans en raison d'une prémunition insuffisante [2, 4].

Commentaires concernant les résultats biologiques

Sur le plan parasitologique, immunologique et biologique, les données obtenues permettent de dégager trois ordres de faits majeurs :

- Tout accès palustre est d'autant plus grave que la parasitémie est élevée ; cependant, contrairement aux données de la littérature [5,16], l'accès pernicieux ne s'accompagne pas toujours de charges parasitaires très élevées ; 20 % de nos patients atteints de neuropaludisme ont en effet des parasitémies inférieures à 2 %.

- Au cours des accès pernicieux, l'hypoglycémie est un indicateur de sévérité de la maladie et doit être considérée comme un signe de mauvais pronostic : taux de mortalité de 50 % parmi les patients hypoglycémiques et de 12 % chez les sujets normo-glycémiques. Il faut toutefois souligner que l'hypoglycémie ne survient que dans 15 % des cas de paludisme cérébral et dans 1 % des cas d'accès sévères. Taylor *et al.* [11], ont relevé 20 % de cas d'hypoglycémie parmi les accès pernicieux avec cependant parmi eux une mortalité anormalement élevée : 86 % chez les hypoglycémiques contre 10 % parmi les patients normoglycémiques. En revanche White *et al.* [17] observent en Gambie des taux de fréquence d'hypoglycémie très élevés : 60 % au cours des accès pernicieux et 13 % au cours des accès sévères avec des taux de mortalité de 32 % chez les hypoglycémiques, et de 3 % chez les normoglycémiques.

- Les pourcentages des sujets porteurs d'anticorps antispérozoïtiques et le taux de ces anticorps sont plus faibles chez les sujets atteints de neuropaludisme que chez ceux présentant des accès simples. Cette donnée concorde avec les résultats de Tapchaisri *et al.* [10].

Les personnes victimes d'accès pernicieux ont donc *a priori* été peu exposées aux piqures d'anophèles et par conséquent peu ou pas prémunies par rapport à celles atteintes d'un accès simple.

Conclusion

L'actualisation des formes pernicieuses de l'accès palustre proposée par Wery [14], Roue [7] et Davis *et al.* [1] a été fondée sur les troubles de conscience, les perturbations hydroélectrolytiques et l'urgence thérapeutique [12,13].

Elle gagnerait à être complétée par trois autres critères biologiques majeurs :

- l'élévation de la parasitémie, qui doit cependant être nuancée car elle apparaît de plus en plus comme un signe infidèle du neuropaludisme,
- l'hypoglycémie, qui est un élément de mauvais pronostic,
- l'absence ou la chute des anticorps antispérozoïtiques qui accompagnent souvent les accès sévères et traduit une déficience ou le dysfonctionnement du système immunitaire.

Références

1. Davis M., *et al.* (1991). *Paludisme*. Ellipses / Aupelf, Paris.
2. Gentilini M., Duflo B., Davis M., Lagardère B., Richardlenoble D. (1986). *Paludisme. Médecine Tropicale*, 4^e édition, Flammarion, Paris, pp. 81-108.
3. Hengy C., Jambou R., Kouka-Bemba, Le Bras J., Garrigue G. (1988). Surveillance de la chimiorésistance de *P. falciparum* à Yaoundé. Conférence Internationale sur les stratégies de lutte contre les paludismes. Bobo-Dioulasso.
4. Hollingdale M.R., Hogg B., Petersen E., Wirtz R.A., Rjorkmann A. (1989). Age dependent occurrence of protective anti-*plasmodium falciparum* sporozoites in a holo-endemic area of Liberia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 83:322-324.
5. Loban K., Polozok E. (1987). *Le paludisme*. Editions Mir, Moscou.
6. Maegraith B.G. (1976). Malaria. In : Adams A., Maegraith B.G., eds. *Clinical Tropical Diseases*. London, 6th Ed.
7. Roue R. (1988). A propos de 110 cas de paludisme d'importation à *P. falciparum*. Assises Intern Afr sur le paludisme. Yaoundé.
8. Sepde Oumarou. (1989). Paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de résistance chez les jeunes enfants. Thèse de doctorat en médecine, Université de Yaoundé.
9. Singwe M. (1988). Transfert d'anticorps anti-protéine circumspérozoïtaire de *Plasmodium falciparum* de la mère à l'enfant dans la ville de Yaoundé. Thèse de doctorat en médecine, Université de Yaoundé.
10. Tapchaisri P., Asavanich A., Limsuwan S., Tharavanij S., Habinasuta K.T. (1985). Antibodies against malaria sporozoites in patients with acute uncomplicated malaria and patients with cerebral malaria. *J Trop Med Hyg* ; 34 (5).
11. Taylor T.E., Molyneux M.E., Wirima J.J., Fletcher K.A., Morris K. (1988). Blood glucose levels in malarian children before and during the administration of intravenous quinine for severe *falciparum* malaria. *N Engl J Med* ; 1040-47.

12. Warrel D.A., Looresuwan S., Warrel M.J. (1982). Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria : a double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* ; 306 : 313-319.
13. Warrel D.A. (1988). *Actualisation des formes pernicieuses de l'accès palustre*. Table Ronde. Assises Intern Afr sur le paludisme, Yaoundé.
14. Wery M. (1988). *Evolution de l'allure du paludisme dans les 10 dernières années*. Assises Intern Afr sur le paludisme, Yaoundé.
15. White N.J., Warrel D.A., Chanthavanich P. (1983). Severe hypoglycaemia and hyperinsulinemia in *falciparum* malaria. *N Engl J Med* ; 309 : 61-66.
16. White N.J. (1986). In : Strickland, G.T., ed. Clinics on tropical medicine and communicable diseases Vol I. : Malaria. London : W.B. Saunders, pp. 55-90.
17. White N.J., Marsh K., Turner R.C. (1987). Hypoglycaemia in African children with severe malaria. *Lancet* ; 1 : 708-711.

76

Effets secondaires neuropsychiques de la méfloquine

P.BOURÉE, F. BELEC, F. BISARO, A. FÉLINE

Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Le paludisme est actuellement une maladie qui pose un énorme problème de santé publique en raison du développement des résistances aux antipaludéens classiques [4]. Parmi les nouvelles molécules actives contre le paludisme chloroquino-résistant, la méfloquine s'est montrée très efficace. Cette quinoléine conjuguée est absorbée rapidement, dès la trentième minute ; sa demi-vie est longue ($13,89 \pm 1,3$ jours). Un taux sérique suffisant est obtenu après la prise des deux premiers comprimés de 250 mg, répétée tous les 8 jours en prophylaxie. Efficace sur tous les *Plasmodium*, elle ne doit être utilisée que contre les souches résistantes de *Plasmodium falciparum*. Elle peut être à l'origine d'effets secondaires indésirables y compris psychiatriques [20]. L'observation suivante en est un exemple.

Cas clinique

Un patient de 23 ans, sans antécédent particulier, est hospitalisé en psychiatrie pour bouffée délirante. Il avait effectué, le mois précédent, un séjour en Côte-d'Ivoire sous prophylaxie hebdomadaire. Dès le début, il présente une agitation, avec idée de persécution, angoisse et insomnie. Présentant des troubles digestifs avec fièvre, le patient, pen-

sant à un accès palustre, absorbe de la méfloquine à dose curative. Quelques jours après, survient l'épisode psychiatrique. Lors de l'hospitalisation, on observe un syndrome confusionnel avec obnubilation, troubles de la mémoire antérograde, désorientation spatiale, sentiment de persécution et agitation. Mis sous sultopride, les symptômes régressent. Le bilan biologique est normal, en dehors d'une augmentation des transaminases et des créatines phosphokinases à 4 000 U/l ($N < 270$ U/l) qui se normalisent en une semaine. Les explorations radiographiques sont normales. La méfloquinémie, le 6e jour d'hospitalisation, est à 5 650 mg/ml.

Un mois après cet épisode, le patient présente à nouveau un accès de paludisme confirmé à *Plasmodium falciparum*, traité cette fois par halofantrine sans le moindre incident neuropsychique.

Discussion

Dans la majorité des cas, les effets iatrogènes de la méfloquine sont transitoires et ne nécessitent pas de traitement spécifique.

La plupart des effets secondaires sont d'ordre **digestif**, et évalués à 40 % pour les nausées, 10 % pour les vomissements, et cela essentiellement chez les femmes jeunes [19]. Les **troubles cardio-vasculaires** sont moins fréquents, à type de bradycardie sinusale transitoire [11]. Les troubles **dermatologiques** sont rares, à type de prurit, rash, éruption [7]. Un érythème polymorphe a cependant été rapporté [18]. Les **troubles sanguins** sont exceptionnels : un cas d'agranulocytose a été signalé [8] ou des hypoglycémies [15].

Les **troubles neurologiques** sont variés. Les céphalées sont modérées, apparaissant quelques heures après la prise du produit, avec une fréquence de 13 % à doses curatives [10]. Mais elles ne justifient pas une interruption du traitement. L'asthénie a été observée dans 16 % des cas [12] pendant 24 à 72 heures, entraînant parfois une somnolence. Cette asthénie peut persister pendant les 2 mois qui suivent l'arrêt du produit [14]. Les vertiges sont très fréquents, de 54 % [12] à 88 % [21] selon les auteurs. Toutefois, ces chiffres paraissent un peu élevés et il n'est pas impossible que la fièvre interfère avec le produit. En effet, une étude plus précise a retrouvé 100 % de vertiges chez les patients fébriles contre 30 % en cas d'absence de fièvre [6]. Des convulsions ont été rapportées aussi bien avec une dose prophylactique [2] que curative [1]. Il pourrait y avoir un effet cumulatif avec la quinine [17]. En outre, la méfloquine pourrait avoir un effet d'inducteur enzymatique diminuant l'efficacité de certains anti-épileptiques [9].

Les **perturbations psychiatriques** ont été signalées dès 1983.

- En Thaïlande, un épisode psychotique est survenu trois semaines après une prise curative de 1g de méfloquine chez un individu sans antécédent et ayant un bilan biologique normal [7]. Mais une psychose aiguë a été également remarquée au cours d'une prophylaxie [3]. Ces troubles ont régressé à l'arrêt du produit.

- Une perte transitoire de mémoire [13], et deux cas d'ictus amnésiques ont été signalés, l'un après la cinquième prise hebdomadaire [5], l'autre après une cure thérapeutique [6]. Ces faits ne sont pas surprenants car la structure de la méfloquine est proche des dérivés halogènes de l'hydroxyquinoléine.

- Chez un patient, un syndrome dépressif s'est aggravé à chaque prise hebdomadaire jusqu'à une tentative de suicide [16].

Dans un enquête rétrospective, portant sur 1,2 millions de personnes ayant pris de la méfloquine à dose prophylactique, et 5 000 à dose curative [20], 60 cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ont été notés, dont 21 dès la première prise et 12 à la troisième prise.

Conclusion

Tout en reconnaissant l'efficacité de la méfloquine dans le paludisme chloroquino-résistant, il ne faut pas oublier la possibilité de survenue d'effets secondaires neuropsychiatriques, quelle que soit la dose absorbée. Il n'a pas été remarqué d'effet dose, mais une accentuation des troubles est certaine avec la prise associée de quinine. Il convient donc d'être prudent chez les sujets ayant des antécédents convulsifs ou psychiatriques.

Références

1. Ajana F., Fortier B., Martinot A., Rouveix B., Camus D. (1990). Prophylaxie par méfloquine et neurotoxicité, à propos d'une observation. *Sem Hôp Paris* ; 66:918-919.
2. Bernard J., Lecamus J., Sarrouy J., Renaudineau J., Galami G., Triflot M., Martin D. (1989). Encéphalopathie toxique à la méfloquine, à propos de trois observations. *Med Arm* ; 17:209-211.
3. Bjorkman A. (1989). Acute psychosis following mefloquine prophylaxis. *Lancet* ; 2:865.
4. Bourée P. (1986). Acquisition nouvelles sur le paludisme. *Infectiologie* ; 11:13-17.
5. Castot A., Garnier R. (1988). Réflexion sur les effets secondaires de la méfloquine. *Conc Med* ; 110:4003.
6. De Souza J.M. (1983). A phase II clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. *Bull WHO* ; 61:815-820.
7. Harinasuta T., Bunnag D., Wernsdorfer W.H. (1983). A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Thailand. *Bull WHO* ; 61:291-305.
8. Hennequin C., Bourée P., Halfon P. (1991). Agranulocytosis during treatment with mefloquine. *Lancet* ; 337 : 984.
9. Jallon P. (1988). Use of mefloquine in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 51 : 732.
10. James D., Arthur G., Shanks D., Echeverria P. (1990). Mefloquine prophylaxis. *Lancet* ; 335 : 972.
11. Kofiekue J.M., Ulrich A.M., Rwabwogo-Ateni J., Sheth U.K. (1983). A double blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic *falciparum* malaria. *Bull WHO* ; 61 : 713-718.
12. Lapierre J., Devant J., Coquelin B., Faurant C., Galal A.A. (1983). Bilan d'une expérience de chimioprophylaxie du paludisme par la méfloquine au Cambodge. *Bull Soc Path Exot* ; 76:357-363.
13. Lapras J., Vighetto A., Trillet M., Garin J.P. (1989). Trouble transitoire de mémoire au décours d'un accès palustre : responsabilité de la méfloquine ? *Presse Med* ; 18 : 776.
14. Leslie C., Patchew M.S., Carlos C., Campbell M.D., Sharyon B., Williams B.S. (1989). Neurologic reaction after a therapeutic dose of mefloquine. *N Engl J Med* ; 321, 20:1415-1416.
15. Philips R.E., Louarzesuwan S., White N.J., et al. (1986). Hypoglycemia and antimalaria drugs : quinidine and release of insulin. *Br Med J* ; 262 : 1319-1321.
16. Rodor F., Bianchi E., Grignon S., Samuelian J.C., Jouglaud J. (1990). Manifestations psychiatriques récidivantes lors d'une prophylaxie anti-paludique par méfloquine : à propos d'un cas. *Thérapie* ; 43 : 433-434.

17. Rouveix B., Bricaire F., Michon E., Franssen G., Lebras J., Bernard J., Ajana F., Vienne J.C. (1989). Méfloquine and an acute brain syndrome. *Ann Intern Med* ; 110 : 577-578.
18. Savag J., Bramont C. (1987). Pustulose exanthématique de la méfloquine. *Soc Fr Dermat Syphil* : Nice.
19. Steffen R., Heusser R., Machler R., Bruppacher R., Naef E., Chen D., Hofmann A.M., Somaini B. (1990). Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa : use adverse reactions and efficacy. *Bull WHO* ; 322 : 1752-1753.
20. Struchler D., Handschin J., Kaiser D., Kerr L., Mittelholzer M.C., Reber R., Fernec M. (1990). Neuropsychiatric side effects of mefloquine. *N Engl J Med* ; 322 : 1752-1753.
21. Tin F., Hlaing N., Lasserre R. (1982). Single treatment of *falciparum* malaria with mefloquine : field studies with different dose in semi-immune adulte and children in Burma. *Bull WHO* ; 60 : 913-917.

77

Le paludisme cérébral dans le sud de la Chine

X. W. SONG

Medical College, Jinan University. Guangzhou, Chine.

Le paludisme demeure aujourd'hui une des causes principales des problèmes de santé sous les tropiques. Le paludisme cérébral se manifeste par des modifications de la conscience allant de la somnolence au coma, des crises motrices majeures et une psychose organique associées à une parasitémie. Nous avons réuni 159 cas de paludisme cérébral provenant du sud de la Chine ; l'âge des patients allait de deux mois à 65 ans ; les hommes étaient environ trois fois plus nombreux que les femmes. La maladie était le plus souvent rencontrée de juin à octobre. L'atteinte cérébrale était causée essentiellement par *Plasmodium falciparum* (91,1 %) et par *P. vivax* et *P. malariae* (8,9 %). La lésion neuropathologique majeure est la thrombose des capillaires cérébraux par les globules rouges du sang parasité ; il en résulte un blocage de la microcirculation, une anoxie et une nécrose du tissu cérébral ainsi que des lésions hémorragiques. Le tableau clinique est une fièvre élevée, des frissons, des maux de tête sévères et des désordres mentaux. Auparavant, la quinine et la choroquine étaient utilisées en chimiothérapie. La mortalité était de 30 à 70 % d'après S.F. Zhu. En 1972, un nouvel antimalarique, l'Arteannuin (Artemisinin), a été utilisé dans 141 cas de paludisme cérébral. Depuis que le traitement par l'Arteannuin est associé à de la dexaméthasone et à du dextran 10 000, la mortalité a été réduite à 12,9 % dans les récentes années. L'Arteannuin a une action parasitocide élevée et fait chuter la température plus rapidement que la quinine et la choroquine ; il est en outre efficace contre les parasites résistants. Mais la récurrence de *P. vivax* après traitement à l'Arteannuin est de 20 à 30 % plus fréquente qu'avec la choroquine. Comme l'Arteannuin cristallisé ne se dissout pas bien dans l'eau, il ne peut être donné en injection intraveineuse ; il est généralement prescrit en injection intramusculaire en suspension de 300 mg par jour pendant 3 jours ou donné en suppositoires (0,6 mg, renouvelé 4 heures plus tard, et 0,4 mg dans la matinée du second et troisième jour).

78

Crises d'épilepsie dans le paludisme cérébral

F.J. KIRKHAM, C.R.J.C. NEWTON, P. WINSTANLEY, N. PSHU, K. MARSH

Institute of Child Health, the Wolfson Centre, London. UK.

Le paludisme cérébral est une des causes les plus courantes de coma chez l'enfant où il occasionne une mortalité d'environ 10 % à 20 % qui apparemment serait due à une hernie tentorielle secondaire à une hypertension intracrânienne. Il peut s'accompagner de séquelles ; les plus courantes sont les hémiparésies, les cécités corticales, l'aphasie, l'ataxie ; les convulsions prolongées sont un des facteurs favorisant l'apparition de ces séquelles. Il y a peu d'informations concernant la prévalence et le type clinique des crises d'épilepsie dans le paludisme cérébral.

Parmi les 83 enfants formant le groupe d'étude, 81 ont tous les signes cliniques d'un paludisme cérébral (douleurs non localisées, parasitémie périphérique, autres causes de coma exclues) et 2 ont eu des crises d'épilepsie prolongées dans un contexte de paludisme sévère. 47 (58 %) des 83 qui avaient un paludisme cérébral ont présenté des crises à l'hôpital ; les crises les plus fréquentes étaient partielles cloniques (23 cas), généralisées tonico-cloniques (19 cas), hémicloniques (9 cas), toniques (3 cas) et des absences probables (3 cas).

Un électroencéphalogramme (montage habituel P3-P4 ; occasionnellement F3-P3 ou F4-P4) a été enregistré chez 26 enfants. Il n'y avait pas d'anomalies EEG dans les 2 cas d'absence et les 2 cas de crises toniques. Dans la majorité des crises tonico-cloniques généralisées, les modifications de l'EEG étaient perturbées par des artefacts musculaires. Dans les crises cloniques partielles, il existait une augmentation de l'amplitude des tracés et des pointes ondes. De plus, chez 10 des 26 enfants, des anomalies EEG similaires existaient en l'absence de crises ; ces décharges électriques s'accompagnaient d'une déviation tonique des yeux.

Quatorze enfants (17 %) sont décédés. Les autres ont été suivis pendant deux semaines après leur sortie, lorsque l'examen neurologique était anormal. Huit, (10 % de l'ensemble) ont eu des séquelles (5 cécités corticales associées à des troubles du langage, 1 hémiparésie, 1 diplégie, 1 retard de développement. Un enfant s'est déclaré "moins intelligent".

En conclusion, les crises d'épilepsies partielles sont fréquentes dans le paludisme cérébral ; elles peuvent déterminer une hémiparésie si elles sont très prolongées.

PARTIE V

Affections neuromusculaires sous les tropiques

79

Actualités en pathologie neuromusculaire sous les tropiques

J. M. VALLAT

CHU Dupuytren, Limoges, France.

A côté des causes habituelles des affections neuromusculaires des pays occidentaux, des étiologies telles que les infections rétrovirales, la lèpre, et le syndrome dit des “neuro-myélopathies tropicales” sont fréquemment rencontrées.

Cliniquement, les tableaux attestant de l’atteinte du système nerveux périphérique sont souvent patents et polymorphes. Ils sont au contraire parfois latents ou masqués par une paraparésie spastique ; ce sont alors les études électrophysiologiques et histologiques qui confirmeront l’atteinte nerveuse périphérique.

Les infections rétrovirales

Maladies neuromusculaires et VIH-1, 2

Il ne fait pas de doute qu’à l’heure actuelle l’incidence de cas nouveaux d’infections rétrovirales à VIH augmente de façon significative dans les pays en voie de développement, en particulier dans la région sub-saharienne africaine mais aussi en Asie, en Amérique Latine et dans les Caraïbes.

Les atteintes nerveuses périphériques peuvent survenir à des stades différents de l’infection, depuis la simple séropositivité jusqu’au stade de SIDA défini. Que ce soient donc les modalités d’installation ou les caractères sémiologiques, toutes les variétés

connues de neuropathies périphériques sont observées au cours de l'infection par le VIH-1 : polyradiculonévrite aiguë, subaiguë ou chronique, syndrome de Miller-Fisher, mononeuropathie focale ou multifocale, polyneuropathie distale sensitivo-motrice, sensitive douloureuse, neuropathie dysautonomique pure, méningoradiculite, paralysie faciale périphérique. La physiopathologie de l'atteinte du nerf périphérique au cours de l'infection rétrovirale par VIH n'est pas certaine ; différentes hypothèses ont été discutées : mécanismes dysimmunitaires avec une possible intervention de l'interféron gamma, vascularite nécrosante, action directe des virus spécifiques ou du cytomégalo virus.

Quoi qu'il en soit, comme cela a été prouvé par ailleurs, il n'y a pas, semble-t-il, de spécificité clinique, histologique, électrophysiologique, physiopathologique entre les cas occidentaux et ceux observés sous les tropiques [12, 15]. Les polyradiculonévrites se caractérisent par des lésions inflammatoires du nerf périphérique associées à des lésions démyélinisantes et une réaction lymphocytaire dans le LCR. Au cours des autres types de neuropathies induites par ces rétrovirus, on constate également la présence de lésions inflammatoires diffuses, relativement importantes, prédominant dans les régions péri et épineurales et associées à des lésions de type axonal souvent aigu.

En milieu tropical, phénomène qui peut également être observé dans les pays nord-américains chez les drogués, il faut insister sur la possibilité d'une atteinte par le VIH-2 et surtout sur l'éventualité de coinfections rétrovirales : VIH-1 et 2, HTLV-1 [9]. Comme nous y reviendrons, ces coinfections sont donc à rechercher désormais systématiquement, que ce soit dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien.

Le VIH peut être aussi associé à une atteinte musculaire d'évolution progressive, parfois subaiguë. Les patients atteints ont en effet des anomalies électromyographiques caractéristiques et une élévation des créatines kinases sériques. Les biopsies musculaires objectivent une inégalité du calibre des fibres, souvent associée à une réaction inflammatoire. Les résultats des études immunohistochimiques, de l'hybridation *in situ* et de la microscopie électronique n'ont pas objectivé d'infection directe des myosites par le VIH. Il a été signalé dans un nombre significatif de cas des anomalies ultrastructurales à type de petits bâtonnets [8].

Maladies neuromusculaires et HTLV-1

Après la découverte de l'association de HTLV-1 avec un tableau de paraparésie spastique en Martinique [7], il est apparu que certains de ces cas avaient, de façon associée, une atteinte du nerf périphérique souvent masquée par la symptomatologie pyramidale de la myélopathie. Il a été également signalé, chez ces patients, quelques atteintes discrètes, tant subjectives qu'objectives, sensitives distales des membres.

L'autre circonstance au cours de laquelle il est habituel de rencontrer une positivité pour HTLV-1 est la leucémie-lymphome à cellules T de l'adulte (ATL). A notre connaissance, seuls deux cas de paraparésie spastique ont été décrits dans un tel contexte, l'un originaire de Trinidad [2], l'autre de Jamaïque mais vivant aux États-Unis depuis 18 ans (Case Record du Massachusetts General Hospital).

Il existe dans la littérature un certain nombre d'observations sérologiquement HTLV-1 positives qui, cliniquement, se présentent sous la forme de paraplégies spastiques, pseudo-SLA, polyradiculonévrites, multinévrites [1, 13, 14, 17, 19, 24]. Lorsqu'elles ont été réalisées, les biopsies nerveuses objectivent souvent des signes inflammatoires et des lésions très modérées du parenchyme nerveux, de toute façon aspécifiques. Il faut par

ailleurs souligner que pour la plupart d'entre elles, il n'est pas fait état de la recherche d'une coinfection avec un VIH, association, comme nous l'avons signalé, pourtant de plus en plus fréquente en particulier en Afrique.

En collaboration avec les neurologues des quatre villes de l'Afrique de l'Ouest : Abidjan, Dakar, Lomé, Ouagadougou, l'Institut de Neurologie Tropicale de Limoges a réalisé une étude de la fréquence des maladies neurologiques associées aux rétrovirus VIH-1 et 2, HTLV-1 dans certains pays africains [5].

Les 865 patients atteints d'affections neurologiques diverses en provenance de ces quatre villes ont été examinés de façon prospective pendant 30 mois. Parmi eux, 34 étaient HTLV-1 séropositifs, soit une prévalence de 3,93 % ; il faut cependant remarquer que la séropositivité pour HTLV-1 isolé (15 cas ; 1,73 %) se rapproche de celle de la population générale évaluée de 0,3 % à 1,8 % . Il est donc important de remarquer que, quelle que soit l'affection neurologique, dans 19 cas sur 34, l'infection à HTLV-1 est associée à une coinfection à VIH. Parmi 153 neuropathies périphériques, 5 cas étaient HTLV-1 positifs soit une prévalence 3,26 % qui concernait : 2 polynévrites ataxiques, 2 polyradiculonévrites et un patient avec une abolition isolée des réflexes ostéo-tendineux. Seules les 2 neuropathies sensitives ont été biopsiées, ce qui a permis de mettre en évidence dans un cas des signes inflammatoires discrets et dans deux cas, des lésions démyélinisantes modérées. Ces 5 malades ont également eu, dans le sang et le LCR, une recherche d'une positivité éventuelle à l'égard de VIH-1 et VIH-2 ; les deux cas de polyradiculonévrite sont positifs pour VIH-1 dans le sérum et le LCR.

Par ailleurs, cette étude montre que les 82 paraplégies spastiques dites tropicales sont les affections regroupant le plus grand nombre de sujets séropositifs pour HTLV-1 avec un taux de prévalence de 15,8 %.

Parmi ces patients HTLV-1 séropositifs avec paraplégie spastique, 7 ont eu une biopsie nerveuse qui, dans un cas, a mis en évidence des lésions inflammatoires sans atteinte des fibres nerveuses ; ce patient était de plus VIH-1 positif dans le sang et le LCR. Les 6 autres biopsies étaient normales. L'un de ces patients était VIH-1 séropositif (négatif LCR) et un autre VIH-2 positif dans le sang et LCR.

Il semble donc résulter de ce travail que la prévalence des neuropathies périphériques séropositives HTLV-1 paraît identique à celle observée dans la population générale ; en revanche, les paraplégies spastiques séropositives HTLV-1 ont une prévalence de 15,8 %. Parmi ces paraplégies, quelques patients ont une atteinte latente du système nerveux périphérique. Quel que soit le type de l'atteinte neurologique associée à une séropositivité HTLV-1, une coinfection VIH-1 et 2 doit être systématiquement recherchée. La responsabilité directe de tel ou tel rétrovirus ne pourra être démontrée, de fait, que par des études d'hybridation *in situ* de prélèvements autopsiques ou biopsiques ; comme nous le préciserons plus loin, cela a déjà été réalisé au niveau du muscle [25].

A l'heure actuelle donc, il semble difficile d'affirmer, que ce soit dans la littérature ou dans notre propre expérience, une responsabilité directe du virus HTLV-1 dans le déterminisme d'atteinte du système nerveux périphérique. Une telle filiation sera peut-être un jour démontrée dans certains cas particuliers mais ne paraît pas être statistiquement significative. Il faut indiquer ici qu'au cours de ce même congrès, Vital *et al.* [23] présentent de très belles images de particules HTLV-1 dans des cellules lymphomateuses infiltrant la biopsie nerveuse périphérique d'un sujet présentant une ATL et une polynévrite.

Il paraît au contraire admis qu'HTLV-1 puisse être responsable d'une polymyosite ; Wiley *et al.* [25] rappellent qu'en Jamaïque, la séroprévalence HTLV-1 des polymyosites

récemment diagnostiquées serait très significativement élevée. Ces mêmes auteurs, chez un patient américain du Nord coinfecté par VIH et HTLV-1, mettent bien en évidence au niveau de la biopsie musculaire, en utilisant l'immunocytochimie et l'hybridation *in situ*, une infection directe de cellules musculaires par HTLV-1. Il faut néanmoins noter que ce cas rapporté en 1989 ne précise pas par quel VIH le sujet était infecté. D'autres cas isolés ont été rapportés qui permettent de confirmer que l'atteinte musculaire est souvent masquée par une paraparésie spastique, que les créatines kinases sériques sont parfois normales [6] et qu'il peut parfois aussi s'agir de cas familiaux [18]. Nous avons aussi personnellement observé un cas africain associant une paraparésie spastique, une myosite et une sérologie positive HTLV-1.

Affections neuromusculaires et HTLV-2

Il n'existe pas actuellement d'études qui confirment un rôle direct de ce rétrovirus en pathologie neuromusculaire. Des études récentes ne permettent pas d'affirmer avec certitude son rôle éventuel dans le déterminisme de certaines paraparésies spastiques tropicales [3, 10, 11].

Lèpre

Il s'agit toujours de la neuropathie la plus fréquente au monde, au sujet de laquelle encore un grand nombre de questions se posent.

Ces dernières années, en collaboration avec l'Institut de Léprologie de Dakar, nous avons réalisé des études ultrastructurales et immunopathologiques systématiques d'un nombre significatif de biopsies nerveuses chez des lépreux [20, 21]. La classification morphologique qui nous paraît la plus souhaitable est celle qui distingue les formes paucibacillaires des formes multibacillaires ; en effet, les critères cytologiques ne semblent pas suffisants pour établir de façon constante une concordance avec la classique classification de Ridley et Jopling qui repose essentiellement sur des critères dermatologiques et immunologiques. D'un point de vue immunopathologique, l'infiltrat nerveux est constitué d'une prédominance de lymphocytes de type T alors que les cellules B sont plus fréquentes que cela n'était habituellement envisagé. Ont été également observées très fréquemment des cellules de type plasmocytaire, qui présentent un potentiel inattendu de pénétration dans les cellules de Schwann. Il est possible que ces cellules secrètent des chaînes légères d'immunoglobuline. Nous avons pu également rapporter des proliférations anormales des cellules périneurales dans l'endonèvre qui n'avaient pas encore été signalées dans la lèpre [22]

Il ne fait guère de doute que la mise en place depuis 1981 de protocoles polychimiothérapiques, par l'OMS dans la lèpre avec des règles thérapeutiques strictes, donc sous surveillance rigoureuse, a permis d'augmenter de façon significative l'efficacité des antibiotiques [16]. C'est ainsi que les résultats préliminaires des essais THELEP (comité OMS expert de la lèpre, 6ème rapport), dans le cadre de programmes opérationnels de la surveillance post-thérapeutique, indiquent que la polychimiothérapie ne s'accompagne que de rechutes extrêmement rares dans les formes multibacillaires (de l'ordre de 0,2/00). Il n'empêche que l'évolution à moyen et long terme doit être très stricte ; il semble encore difficile d'affirmer avec certitude des critères de guérison bien définis.

C'est ainsi qu'en pratique il paraît parfois difficile de faire la distinction entre rechute, séquelle, résistance aux antibiotiques, etc. Il nous semble que l'étude de la biopsie nerveuse dans de tels cas pourrait être utile ; néanmoins, on doit savoir que les bacilles peuvent persister dans le tissu nerveux pendant plusieurs années ; mais lorsqu'ils sont traités, ils se présentent manifestement sous des formes très dégradées.

Les neuromyélopathies tropicales

Comme cela est bien connu, ce cadre se subdivise en différentes entités cliniques : forme ataxique, sensitivo-motrice et paraparésies spastiques.

La complexité des étiologies supposées subsiste même si un nombre significatif de paraparésies spastiques paraissent bien liées à une infection par le HTLV-1, comme nous l'avons déjà signalé. Il faut néanmoins souligner que les taux d'infection sont variables de façon parfois très nette suivant les pays, allant de 100 % au Japon à 20 % simplement en Afrique de l'Ouest. Rappelons ici qu'un nombre significatif de ces sujets sont coinfectés par d'autres rétrovirus, soit du groupe VIH, soit par HTLV-2 [3]. De plus, il n'est pas toujours aisé, derrière l'atteinte pyramidale qui domine très nettement le tableau clinique, de détecter une éventuelle atteinte du système nerveux périphérique ou des muscles. C'est par une étude anatomo-pathologique de quelques biopsies nerveuses périphériques faites systématiquement, ou au décours d'examens électrophysiologiques, que chez certains patients nous avons objectivé des lésions d'un nerf sensitif de sévérité variable et de type axonal comme dans les formes périphériques de neuromyélopathie tropicale.

Nous avons pu par ailleurs étudier en *teasing* et en microscopie électronique la biopsie d'un nerf sensitif à la jambe d'un nombre significatif de malades présentant cliniquement de telles formes périphériques. Les lésions sont caractéristiques d'une atteinte axonale parfois extrêmement sévère, sans signe de régénérescence et sans signe inflammatoire. Ces aspects aspécifiques ne sont pas néanmoins en faveur d'une atteinte d'origine virale. Ce type lésionnel et l'absence d'aspects de régénérescence des fibres myéliniques ou amyéliniques suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une atteinte primitivement neuronale : une neuronopathie [20, 21]. C'est la raison pour laquelle le déficit sensitif à tous les modes est souvent sévère et très invalidant. Des mécanismes toxiques et carenciels, suspectés depuis de nombreuses années, compte tenu du type histologique des lésions, paraissent très probables même s'ils n'ont pu encore être affirmés avec certitude.

Références

1. Arakawa K., Umezaki H., Noda S., Itoh H. (1990). Chronic polyradiculoneuropathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* ; 53 : 358-359.
2. Bartholomew C., Clighorn F., Wavenay C., *et al.* (1986). HTLV-1 and tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 99-100.
3. Berger J.R., Svenningsson A., Raffanti S., Resnick L. (1991). Tropical spastic paraparesis-like illness occurring in a patient dually infected with VIH-1 and HTLV-2. *Neurology* ; 41 : 85-87.

4. Case record of the Massachusetts general hospital : Case 36-1989, 1989, 321 : 663-675.
5. Dumas M., Verdier M., Giordano C., Ndiaye I.P., Grunitzky E., Kabore J., Denis F. HTLV-I associated neurological disorder in West Africa. Communication présentée à la Sixth Conference on AIDS, San Francisco (USA), 20-24 juin 1990, paru dans le volume Abstracts du Congrès, p. 102, n°5 B28
6. Evans B.K., Gore I., Harrell L.E., Arnold T., Oh S.J. (1989). HTLV-1-associated myelopathy and polymyositis in a US native. *Neurology* ; 39 : 1572-1575.
7. Gessain A., Barin F., Vernant J.C., Gout O., Maurs L., Calender A., De The G. (1985). Antibodies to human T-lymphotrophic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 407-410.
8. Gonzales M.F., Olney R.K., So Y.T., Greco C.M., Mc Quinn B.A., Miller R.G., De Armond S.J. (1988). Subacute structural myopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* ; 45 : 585-587.
9. Hugon J., Dumas M., Vallat J.M., Denis F., Piquemal M., Giordano C., Barin F. (1987). Spastic paraparesis and dual exposure to human T-lymphotrophic virus type-I and human T-lymphotrophic virus type-IV. *Ann Intern Med* ; 107 : 111.
10. Kira J.I., Koyanagi Y., Hamakado T., Itoyama Y., Yamamoto N., Goto I. (1991). HTLV-II in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet* ; 338 : 64-65.
11. Kiyokawa T., Yamaguchi K., Nishimura Y., Yoshiki K., Takatsuki K. (1991). Lack of anti-HTLV-II seropositivity in HTLV-I-associated myelopathy and adult T-cell leukaemia. *Lancet* ; 338 : 451.
12. Leger J.M., Neuropathies périphériques et infections rétrovirales. Les neuropathies périphériques. Ed. Doin. Paris. A paraître en 1992.
13. Madrid R.E., Valderrama R., Kula R.W., Canavaggio M., Leckie G.W. Lee H. (1989). Peripheral nerve lesions in tropical spastic myeloneuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* ; 48 : 382.
14. Nakazato O., Mori T., Okajima T. (1989). Sural nerve pathology in HTLV-1-associated with myelopathy. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-I and the nervous system*. New York : Alan R. Liss ; 51 : 269-274.
15. Nzisabira L., Dumas M., Vallat J.M., Laroche R., Armstrong O., Deppner M. (1990). Neuropathies périphériques au cours de l'infection à VIH au Burundi. *Med Afrique Noire* ; 37 : 583-585.
16. Organisation Mondiale de La Santé (1989). Guide de la lutte antilépreuse. 2ème édition. Genève, Suisse, 131 p.
17. Saïd G., Goulon-Godeau C., Lacroix C., Feve A., Descamps H, Fouchard M. (1988). Inflammatory lesions of peripheral nerve in a patient with human T-lymphotrophic virus type-I-associated myelopathy. *Ann Neurol* ; 24 : 275-277.
18. Salazar-Grueso E.F., Holzer T.J., Guiterrez R.A., Casey J.M., Desai S.M., Devare S.G., Dawson G., Roos R.P. (1990). Familial spastic paraparesis syndrome associated with HTLV-1 infection. *N Engl J Med* ; 323 : 732-737.
19. Sugimura K., Takahashi A., Watanabe M., Mano K., Watanabe H. (1990). Demyelinating changes in sural nerve biopsy of patients with HTLV-1-associated myelopathy. *Neurology* ; 40 : 1263-1266.
20. Vallat J.M., Dumas M., Giordano C., Piquemal M., Sonan Th. (1987). Histologic study of peripheral nerve biopsies from 20 patients with tropical ataxic neuropathy. *Neurology* ; 37 (Suppl. 1) : 255.
21. Vallat J.M., Henry P., Boucher P., Millan J., Rajnovac S., Dumas M. (1989). Etude histologique des biopsies du nerf périphérique de 36 lépreux : résultats préliminaires. *Acta Leprol* ; 78 : 67-68.
22. Vallat J.M., Leboutet M.J., Henry P., Millan J., Dumas M. (1991). Endoneurial proliferation of perineurial cells in leprosy. *Acta Neuropathologica* ; 81 : 336-338.

23. Vital C., Vital A., Broustet A., De Mascarel A., Bloch B., Moynet D., Guillemain B. (1991) Présence of HTLV particles at ultrastructural examination of lymphomatous cells infiltrating a peripheral nerve in a case of T-cell leukemia-lymphoma. *Congrès de Neurologie Tropicale*, Limoges. p. 26-28.
24. Vernant J.C., Buisson G., Bellance R., Franois M.A., Madkaud O., Zavaro O. (1989). Pseudo-amyotrophic lateral sclerosis, peripheral neuropathy and chronic polyradiculoneuritis in patients with HTLV-1-associated paraplegias. In : Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York : Alan R. Liss ; 51 : 361-365.
25. Wiley C.A., Nerenberg M., Cros D., Soto-Agurlar M.C. (1989). HTLV-1 polymyositis in a patient also infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* ; 320 : 992-995.

80

Expérience du laboratoire d'explorations fonctionnelles neuromusculaires de l'Institut National de Neurologie de Tunisie

S. OUESLATI, N. ATTIA-ROMDHANE, I. TURKI, M. FREJ, M. BEN HAMIDA

Institut National de Neurologie, Tunis, Tunisie.

Les 4032 examens électrophysiologiques réalisés chez 3250 patients entre le mois de janvier 1989 et le mois de mai 1991 dans le laboratoire d'explorations fonctionnelles de l'Institut National de Neurologie à Tunis ont été analysés ; 410 ont été tirés au hasard ; leurs résultats sont rapportés.

Les examens sont considérés normaux ou pathologiques par comparaison à un groupe témoin constitué de 33 personnes pour électromyogramme (EMG), 16 pour les potentiels évoqués sensitifs (PES), 15 pour les potentiels évoqués auditifs (PEA).

L'âge moyen des malades est de 29,94 $\pm$ 2,07 ans avec des extrêmes allant de 1 mois à 84 ans ; près du tiers sont des enfants (28,8%) et la moitié ont un âge inférieur à 32 ans. Il existe une légère prédominance masculine avec un *sex ratio* de 1,2.

L'EMG est normal dans 26% des cas, de type myogène dans 17,5% des cas et de type neurogène dans 56,5% des cas. Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont normaux dans 65% des cas, les PES dans 45% , les PEA dans 47% .

Le nombre d'examen réalisés augmente d'année en année. La fréquence relative des examens électromyographiques diminue, passant de 75% en 1989 à 50% en 1991 alors que celle des potentiels évoqués a augmenté de 25% à 50% .

Le diagnostic des affections se répartit ainsi : neuropathies périphériques (32%) ; maladies musculaires (16%) ; maladies du motoneurone (7%) ; affections démyélini-

santes (6,5 %) ; hérédodégénérescences spino-cérébelleuses (6,5 %) ; maladies systémiques (4 %) ; encéphalopathies (4 %) ; autres paraplégies (3 %) ; causes rares ou mal définies (21 %).

La répartition en pourcentage des affections musculaires est la suivante : dystrophies musculaires progressives (9 % ; 57 %) ; myopathies congénitales (3,2 % ; 20 %) ; myasthénies (1,2 % ; 7,8 %) ; polymyosites (1,1 % ; 6,1 %) ; myotonies (0,2 % ; 6,1 %) ; paralysies hypokaliémiques (0,2 % ; 1,5 %) ; myopathies endocriniennes (0,2 % ; 1,5 %).

La répartition en pourcentage des neuropathies périphériques est la suivante : maladie de Charcot-Marie-Tooth (9,6 % ; 30 %) ; mononeuropathies focales et multifocales (8,3 % ; 25 %) ; neuropathies distales acquises (7,8 % ; 24 %) dont diabète (1,7 %) ; polyradiculonévrites (2,2 % ; 7 %) ; plexopathies (2 % ; 6 %) ; paralysie des nerfs crâniens (1,7 % ; 5,5 %) ; autres (0,4 % ; 2,5 %).

81

Atrophie musculaire progressive après une poliomyélite. Etude clinique et électrophysiologique de la prévalence

E. SCHMUTZHARD, S. KRAFT, J. WILLEIT

University Hospital Innsbruck, Autriche

Bien que des séquelles de poliomyélite aient été décrites depuis déjà cent ans, nous devons la reconnaissance et la définition du syndrome post-poliomyélitique aux nombreux patients qui arrivèrent à convaincre leur médecin qu'ils avaient réellement de nouvelles difficultés. On estime qu'il y a 250 000 à 300 000 survivants de la plus récente et la plus importante épidémie de poliomyélite du monde occidental de 1950 ; la plupart -sinon tous ces patients- ont un risque de survenue d'un syndrome post-poliomyélitique, et en plus dans les pays tropicaux, beaucoup ne sont pas recensés.

Typiquement, le syndrome post-poliomyélitique se manifeste 25 à 35 ans après la maladie. Après des degrés variables de récupération musculaire, il y a une longue période de stabilisation pendant laquelle les patients peuvent être normalement actifs et productifs ; c'est alors qu'insidieusement, sans raison apparente, on commence à voir s'installer une nouvelle fatigabilité, une atrophie musculaire, puis des douleurs inhabituelles. Bien que ces symptômes apparaissent le plus souvent au niveau des muscles affectés précédemment, des régions qui n'étaient pas atteintes peuvent aussi être touchées. Le syndrome post-poliomyélitique est maintenant considéré comme une affection organique. Les constatations morphologiques, cliniques et électrophysiologiques montrent à l'évidence que le syndrome clinique est le résultat d'une nouvelle atteinte ou de la persistance du désordre moteur antérieur. Plusieurs études sont d'une particulière impor-

tance pour la compréhension de ce problème, et principalement celle de Cashman *et al.* [1]. Parmi 18 patients qui avaient une histoire de poliomyélite ils trouvèrent une dénervation active non seulement chez des patients présentant des symptômes musculaires nouveaux, mais aussi chez ceux qui n'en avaient pas. Une évaluation électromyographique révéla des décharges spontanées. La biopsie montra des fibres musculaires atrophiées, qui présentaient sur le plan immunohistochimique une adhésion moléculaire des cellules neurales. Les deux conclusions majeures qui font apparaître que le syndrome post-poliomyélique est le résultat d'une dénervation nouvelle et évolutive sont que des muscles asymptomatiques sont aussi intéressés par le processus, ce qui a été confirmé par plusieurs autres analyses. Il y a plusieurs années, Dalakas ainsi que ses collègues [2] ont entrepris une série d'études pour essayer de résoudre ce problème. Sur la base de constatations histologiques des biopsies musculaires et des examens d'autopsie de la moelle épinière, ils ont émis l'hypothèse d'une cause immunologique ou inflammatoire. Cependant, des études quantitatives immunitaires récentes de sérums et du liquide céphalo-rachidien n'ont pas pu mettre en évidence un dysfonctionnement du processus immunitaire ou une activité virale persistante. Plus récemment, Théodore Munsat [3] conclut que le syndrome post-poliomyélique concerne la plupart sinon toutes les unités motrices, qui avaient antérieurement été atteintes lors de la phase aiguë de la poliomyélite et que la plupart des patients qui avaient eu une poliomyélite couraient ce risque. Cependant il n'existe pas de données exactes concernant cette prévalence.

Dans la province du Tyrol, en Autriche, la dernière épidémie de poliomyélite est apparue de 1958 à 1962 ; pendant ces cinq années, 151 enfants ont été admis à l'Hôpital Universitaire pour poliomyélite, 12 d'entre eux moururent. Il a été possible de suivre entre 1989 et 1990 50 patients âgés de 30 à 52 ans, la moyenne d'âge étant de 33 ans et le rapport homme/femme de 1,5. Ils furent soumis à des examens cliniques et électromyographiques. Soixante-deux autres déclinerent l'offre d'un examen médical spécifique, en donnant pour argument qu'ils se sentaient bien et qu'ils ne voyaient aucune nécessité d'une consultation médicale, n'ayant constaté aucun changement récent dans leur état physique. Les résultats des examens des 50 autres patients sont les suivants : 3 (6%) présentaient le tableau complet d'une atrophie musculaire post-poliomyélique, avec des parésies et des atrophies musculaires ; 5 (10%) avaient observé une faiblesse dans les muscles qui avaient déjà été affectés mais sans atrophie récente ; ces derniers pouvaient être au stade précoce post-poliomyélique.

Les examens électromyographiques de tous ces patients montraient des fasciculations et des potentiels géants. De plus, 12 autres patients (24%) qui n'avaient pas de signes cliniques et de symptômes du syndrome post-poliomyélique avaient ce type d'anomalies électromyographiques. Trente patients (60%) étaient cliniquement et électrophysiologiquement normaux. Les modifications électromyographiques sont significativement plus fréquentes chez les patients qui avaient eu une poliomyélite de forme spinale ($\chi^2 = 4,98$; $p < 0,05$). Aucune corrélation n'a pu être attribuée au type de virus, aux maladies intercurrentes et aux traitements. Néanmoins, notre expérience nous permet de penser que l'évolution clinique du syndrome post-poliomyélique est plus bénigne que Dalakas ou Munsat l'avaient pensé.

En outre, la prévalence du syndrome post-poliomyélique 28 à 32 ans après une poliomyélite aiguë est au pire 16% (8/50) et au mieux 2,6% (3/112). Enfin, la parésie post-poliomyélique, récemment développée, s'accompagnant d'une faiblesse musculaire sans atrophie peut être un précurseur du syndrome post-poliomyélique.

Bien qu'il soit évident, comme le remarque Munsat, que le syndrome post-poliomyélique disparaîtra lorsque la poliomyélite sera elle-même éradiquée, en raison du grand nombre de patients qui sont à travers le monde et de ceux qui auront l'affection, il est nécessaire de mieux connaître la pathogénie de ce syndrome pour l'améliorer. Des études longitudinales cliniques et électrophysiologiques chez ces patients sont nécessaires. Elles pourront à long terme clarifier la prévalence peu connue de cette affection.

Nos résultats montrent cependant que 30 ans après une poliomyélite aiguë, la prévalence est basse et il semble peu probable que beaucoup de patients soient atteints d'une d'atrophie musculaire progressive post-poliomyélique.

Références

1. Cashman N.R., Maselli R., Wollmann R.L., Roos R., Simon R., Aniel J.P. (1987). Late denervation in patients with antecedent paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* ; 317 : 1,7-12.
2. Dalakas M.C., Elder G., Hallet M., Ravits J., Baker M., Papadopoulos N., Albrecht P., Sever J. (1986). A longterm follow-up study of patients with post-poliomyelitis neuromuscular symptoms. *N Engl J Med* ; 314 : 959-963.
3. Munsat T.L. (1991). Poliomyelitis. New problems with an old disease. *N Engl J Med* ; 324 : 7,1206-1207.

82

Corrélations entre l'image scanner et les constatations anatomiques chirurgicales des lésions nerveuses dans la maladie de Hansen

Y. AL-QUBATI*, S. A. RATH**, O. BARBANCON***

* *City of Light Hospital, Taiz, République du Yémen.*

** *University of Ulm, Allemagne.*

*** *Al Thawra Hospital, Taiz, République du Yémen.*

L'hypertrophie des nerfs périphériques est une observation essentielle dans la maladie de Hansen car le *Mycobacterium leprae* envahit très facilement les cellules nerveuses [5]. Les cellules de Schwann sont les cellules cibles pour le *Mycobacterium leprae* [1], où il a une activité *adjuvant like* [10] qui provoque une augmentation des autoanticorps [17] contre les antigènes neuraux, et engendre les neuropathies de la maladie de Hansen [4] et, très précocement, une perte de la douleur, de la sensibilité thermique, et une neuropathie périphérique autonome [3].

Deux études différentes [14-15] ont trouvé plus de bactéries dans les lésions nerveuses que dans les lésions de la peau. Ces bactéries provoquent de la fibrose et une hypertrophie avec dégénérescence des cellules de Schwann ; il en résulte un accroissement des nerfs périphériques qui est spécifique et un des signes cardinaux de la maladie [5]. Cliniquement, il est facile de détecter cet accroissement des nerfs, sauf quand la palpation nerveuse n'est pas possible (nerfs profonds ou nerfs à trajet intra-musculaire).

Les abcès des nerfs sont rares dans la maladie de Hansen, bien que quelques-uns aient été signalés [2, 9] sous la forme d'abcès intrafasciculaires avec des altérations inflammatoires aiguës typiques [7].

Le scanner a pu être utilisé depuis le début de 1980 pour le diagnostic de différentes maladies incluant les pathologies des nerfs périphériques [12], quelques tumeurs nerveuses [12], des lésions plexuelles [6, 8] et des compressions nerveuses [11, 13].

L'objectif de cette étude est de montrer que le scanner peut être une nouvelle méthode d'investigation des neuropathies de la maladie de Hansen et de fournir une meilleure estimation de l'hypertrophie du nerf avant la chirurgie.

Patients et méthodes

Cette étude a été conduite chez 15 patients atteints de maladie de Hansen, au Light Hospital à Taiz au Yémen, entre le 21 octobre 1988 et le 10 novembre 1988.

L'âge des patients variait de 22 ans à 65 ans avec une moyenne de 34,6 ans.

Un patient était TT, 7 BT, 3 BL et 4 LL. Tous les patients étaient au stade 1 ou au stade 2 et 3, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé. Tous avaient une neuropathie cliniquement détectable d'un tronc nerveux. Ces patients s'aggravaient progressivement en raison d'une inefficacité du traitement médical (polychimiothérapie et immuno-dépresseurs). Leur état général était bon, bien qu'ils se plaignissent à des degrés divers de névralgies.

Quinze neurolyses inter-fasciculaires ont été réalisées pour soulager les douleurs, prévenir les aggravations progressives et mesurer anatomiquement les nerfs afin de comparer les résultats avec ceux fournis par le scanner. Les sites étaient cliniquement déterminés à partir des critères suivants :

1) le nerf cubital : sur le côté interne du coude dans le sillon épitrochléo-olécrânien sur une distance d'environ 4 à 5 cm ;

2) les nerfs médians : à l'extrémité du bras approximativement à 5 cm au-dessus du poignet avant le canal carpien ;

3) les nerfs péroniers : derrière la tête du péroné sur une longueur de 6 cm environ ;

4) le nerf tibial postérieur : en arrière de la malléole tibiale.

Les mesures avec le scanner étaient réalisées avant l'intervention chirurgicale avec un appareil GGR CE 10000, installé à l'Hopital Général de Taiz de Al-Thowrah. Il n'a pas été pratiqué d'injection intraveineuse de produit de contraste. L'épaisseur des coupes était de 5 mm, et la distance entre les coupes étudiées de 5 mm sur une longueur de 6 à 9 cm. Le diamètre était mesuré en millimètre, même si les mesures du CT ne peuvent être exactes à 1 mm près.

La chirurgie a concerné 6 nerfs cubitaux, 5 nerfs médians, 3 nerfs tibiaux postérieurs et 1 nerf péronier.

La mesure du diamètre des nerfs (une longue D1 et une courte D2), une fois libérés de leurs structures environnantes et de leurs tuniques externes, a été effectuée au même niveau que la mesure du scanner, mais sans en connaître le résultat.

Résultats et discussion

Les nerfs périphériques affectés le plus souvent dans la maladie de Hansen peuvent être bien définis par l'image du scanner ; les structures environnantes ont généralement une

densité différente, sauf lorsque le nerf est entouré par le muscle ; la densité est alors comparable.

Les diamètres observés en radiologie correspondent bien au gonflement observé en microscopie. Dans sept cas, on note exactement les mêmes diamètres ; dans sept cas, la différence entre le scanner et les prélèvements était de moins de 1 mm, et seulement dans 1 cas, la différence était de plus de 2 mm.

La surface des sections transversales du nerf cubital due à la maladie de Hansen était d'environ 20 mm² pour une valeur normale de 7,3 mm², de 22 mm² pour le nerf médian (normale de 9,4 mm²) et de 28 mm² pour le nerf péroné (valeur normale de 12,7 mm²) [16].

Au scanner, la densité des nerfs hanséniens était comprise entre 32 et 52 HU (Unités Hounsfield) ; elle était isodense, ce qui correspond bien à des nerfs épaissis montrant des fibres gonflées. Dans un cas, des calcifications intraneurales ont été décelées au scanner, et ne l'ont pas été chirurgicalement. Aucun abcès intraneural n'a été trouvé.

Conclusion

Le scanner semble être une bonne méthode pour définir l'état anatomique et pathologique des neuropathies dans la maladie de Hansen. Les données qu'il fournit correspondent à ce qui a été trouvé chirurgicalement dans notre étude. Cette technique semble intéressante spécialement pour l'examen des nerfs profonds qui ne sont pas accessibles à l'examen manuel, tel que la palpation, et aussi pour évaluer l'extension et la longueur de la lésion, par exemple dans le cas de quelques nerfs ayant un trajet intramusculaire.

Références

1. Antia N.H. (1982). Leprosy - A disease of the Schwann cell. *Lepr India* ; 54 : 599-604.
2. Bhagat K.P., Wange H.M., Tekani B.V. (1980). Management of nerve abscesses in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* ; 46 : 110-112.
3. Boyle A., Ramu G. (1982). Assessment of cutaneous anatomic nerve functions in leprosy. *Lepr India* ; 54 : 518-524.
4. Crawford C., Evans D., Evans E. (1974). EAN induced by sensory nerve myelin may provide a model for non-lepromatous leprosy. *Nature* ; 251 : 223.
5. Ridley D.S., Ridley M. S. (1986). Classification of nerves is modified by the delayed recognition of *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* ; 54 : 596-606.
6. Dharmendra G. (1978). The Indian classification. In : Dharmendra G., ed. *Leprosy*, vol. 1. Kothari, Bombay, pp 330 - 340.
7. Gebarski K.S., Gebarski S.S., Glazer G.M., Samuels B.I., Francis I.R. (1986). Lumbosacral plexus : anatomic-radiologic - pathologic correlation using CT. *Radiographics* ; 6 : 401.
8. Gelber R.H., Zacharia A.G. (1986). Bilateral ulnar nerve abscess in lepromatous leprosy. A first encounter. *Int J Lepr* ; 54 : 480-482.
9. Lanzieri C.F., Hilal S.K. (1984). Computed tomography of the sacral plexus and sciatic nerve in the greater sciatic foramen. *AJNR* ; 5 : 315.
10. Malaviya G.N., Mukherjee A., Ramu G. (1982). Nerve abscess in lepromatous leprosy. *Lepr India* ; 54 : 123-129.

11. Neta R., Salvin S.B. (1979). Adjuvants in the induction of suppressor cells. *Infect Immunity* ; 23 : 360.
12. Pech P., Haughton V.M. (1985). Correlative CT and anatomic study of the sciatic nerve. *AJR* ; 144 : 1037.
13. Power S.K., Norman D., Edwards M.S.B. (1983). Computerized tomography of peripheral nerve lesions. *J Neurosurg* ; 59 : 131-136.
14. Srinivasan H., Rao K.S., Lyer C.G.S. (1982). Discrepancy in the histopathological features of leprosy lesions in the skin and peripheral nerve. *Lepr India* ; 54 : 275-282.
15. Stoner G.L. (1979). Importance of the neural predilection of *Mycobacterium leprae* in leprosy. *Lancet* ; 2 : 994-996.
16. Sunderland S, Bradley K.C. (1961) Stress-strain phenomena in human peripheral nerve trunks. *Brain* ; 84 : 102.
17. Wager O. (1969). Immunological aspects of leprosy with special reference to auto-immune disease. *Bull WHO* ; 41 : 793.

83

Le nerf périphérique dans la maladie de Chagas expérimentale

O.J.M. NASCIMENTO*, L. CHIMELLI*, M.R.G. DE FREITAS*, C.M.M. BRITO**, A.A. ALENCAR**

* *Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brésil.*

** *Hospital Evandro Chagas, Rio de Janeiro, Brésil.*

La maladie de Chagas, causée par un protozoaire intracellulaire (*Trypanosoma cruzi*), est une affection endémique dans quelques régions d'Amérique Latine. La maladie a une phase aiguë durant laquelle les parasites sont disséminés dans la circulation ; elle est suivie par une phase chronique pendant laquelle ils sont comme séquestrés dans les tissus [5]. Les recherches [2, 4, 6, 7] déjà réalisées concernant l'atteinte de nerfs périphériques de souris dans la maladie de Chagas expérimentale ont montré des infiltrations granuleuses périvasculaires associées à des lésions multifocales principalement démyélinisantes [2, 7], plus fréquemment que des dégénérescences et régénérations axonales [3].

Nous rapportons quelques aspects morphologiques de nerfs périphériques prélevés chez une souris ayant une infection chronique avec la souche colombienne de *Trypanosoma cruzi* [3] et décrits pour la première fois par Alencar *et al.* [1].

Matériels et méthodes

Etude expérimentale

L'infection de 30 souris mâles adultes a été provoquée par l'inoculation intra-péritonéale de 100 000 formes circulantes de trypomastigotes de la souche colombienne de

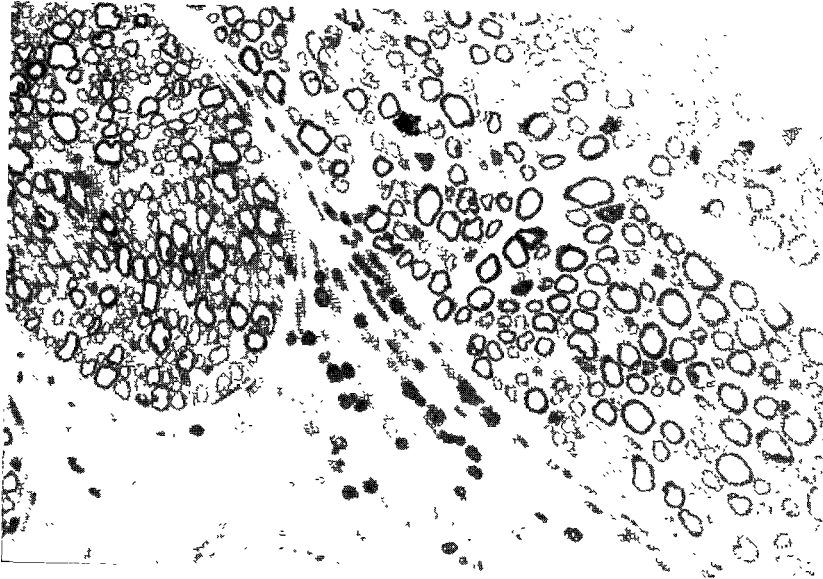


Figure 1 : Section semi-fine du nerf sciatique de l'animal qui a survécu 3 mois après l'inoculation. Il existe des infiltrats inflammatoires mononucléaires dans l'epi et le perineurium. (Coloration au Bleu de Toluidine ; agrandissement x 400).



Figure 2 : Nerf sciatique de l'animal qui a survécu 6 mois après l'inoculation. Il existe des amas d'amastigotes dans l'endoneurium. (H et E ; agrandissement x 1 000).

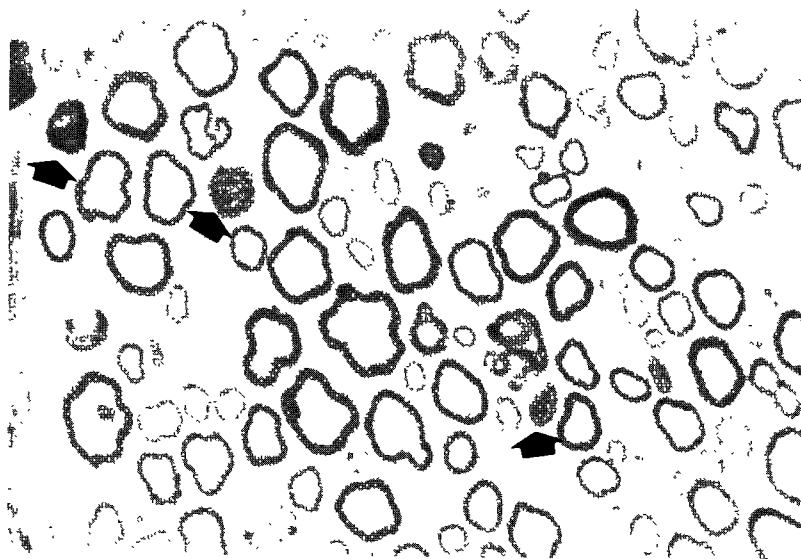


Figure 3 : Nerf sciatique de l'animal qui a survécu 3 mois (celui de la Figure 1). Il existe une dégénérescence axonale de quelques fibres myélinisées (flèches). (Coloration au Bleu de Toluidine ; agrandissement x 1 000).

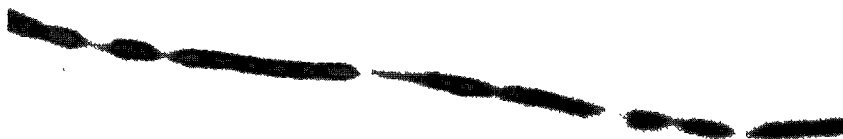


Figure 4 : En teasing, il existe une dégénérescence axonale et une fragmentation en boules de la myéline (agrandissement x 100).

Trypanosoma cruzi (CMM Brito) ; 10 souris ont servi de groupe témoin ; les nerfs sciatiques des 12 animaux qui survivaient, 3 mois (7 souris), 6 mois (3 souris) et 8 mois (2 souris) après l'inoculation et qui présentaient des parésies des pattes arrières ont été étudiés.

Après dissection des nerfs sciatiques, la moitié a été fixée dans du glutaraldéhyde à 3 % et incluse dans l'araldite ; l'autre moitié a été fixée dans du formol puis incluse dans de la paraffine et colorée à l'hématoxyline éosine. Les sections semi-fines d'araldite (1 micron) ont été colorées avec du Bleu de Toluidine. L'étude des fibres disséquées a été faite après traitement osmique des fragments de nerfs fixés dans le glutaraldéhyde.

Résultats

Une infiltration faite de lymphocytes et quelquefois d'histiocytes a été constatée à toutes les périodes, bien que moins fréquente chez les animaux qui avaient survécu 8 mois. Une vascularite atteignant les petits vaisseaux périneuraux était présente chez les animaux qui survivaient 3 à 6 mois. Des amas d'amastigotes étaient observés dans l'espace endoneural chez un animal qui avait survécu 6 mois après l'inoculation. Les coupes semi-fines montrèrent à toutes les périodes des signes de dégénération axonale et une inflammation de l'endonevre. Quelquefois des fibres très myélinisées avaient une finesse de la myéline pour le calibre axonal, indiquant une remyélinisation. La dégénérescence axonale et la rémyélinisation étaient confirmées par l'examen des fibres disséquées, mais elles n'intéressaient qu'un faible pourcentage de ces fibres.

Discussion

Une neuropathie inflammatoire a été constatée dans notre modèle expérimental de maladie de Chagas chronique contaminée par la souche colombienne de *Trypanosoma cruzi*, comme cela a été montré par Alencar *et al.* [1]. Les animaux qui survécurent 6 mois après l'inoculation ont présenté des lésions focales multiples avec démyélinisation et rémyélinisation tandis que la dégénérescence Walérienne était moins nette. Les trypomastigotes de la souche 50 Tulahuen de *Trypanosoma cruzi* avec lesquels Molina *et al.* [6] ont infecté des souris, ont produit des dégénérescences axonales et myéliniques dans les nerfs sciatiques 8 mois après l'infection. Dans leur souris n° 1, il existait une régénérescence axonale abondante. Dans notre modèle expérimental, les lésions sont principalement axonales. Néanmoins, on peut dire qu'il y a une variabilité dans les lésions nerveuses dans ce modèle expérimental de la maladie de Chagas chronique bien que l'inflammation soit toujours présente. Le processus inflammatoire qui se manifeste par une vascularite et une infiltration de cellules mononuclées associées à une démyélinisation est considéré comme un processus immunitaire [2, 7]. Saïd *et al.* [7] considèrent qu'une réaction d'hypersensibilité retardée joue un rôle dans les affections parasitaires chroniques. La présence d'amastigotes vus par moment dans notre expérimentation pourrait indiquer cependant la possibilité d'un effet pathogène indirect de *Trypanosoma cruzi* sur les fibres nerveuses. Ainsi l'antigène parasitaire pourrait transformer la surface périphérique du nerf en induisant une réponse immunitaire spécifique du tissu affecté.

Remerciements au Docteur Ricardo R. Santos pour ses suggestions ainsi qu'à Mesdemoiselles Juely M. Cunha et Rita C. Cunha pour leur assistance technique.

Références

1. Alencar A.A., Brito C.M.M., Nascimento O.J.M., Chimelli L.C., Freitas M.R.G. (1990). Estudo histopatológico do sistema nervosoperiférico na doença de Chagas experimental. *Mem Inst Oswaldo Cruz* ; 85 (suppl. I) : 15.
2. Barreira A.A., Said G., Krettli A.U. (1981). Multifocal demyelinative lesions of peripheral nerves in experimental chronic Chagas' disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 15 : 751 (letter).
3. Frederici E.E., Abelmann W.H., Neva F.A. (1964). Chronic and progressive myocarditis and myositis in C3H mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Trop Med Hyg* ; 13 : 272-280.
4. González Cappa S. M., Sanz O. P., Müller L.A., Molina H.A., Fernandez J., Rimoldi M.T., Sica R.E.P. (1987). Peripheral nervous system damage in experimental Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* ; 36 : 41-45.
5. Koberle F. (1968). Chagas' disease and Chagas syndromes : the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol* ; 6 : 63-116.
6. Molina H.A., Cardoni R.L., Rimoldi M.T. (1987). The neuromuscular pathology of experimental Chagas' disease. *J Neurol Sci* ; 81 : 287-300.
7. Saïd G., Joskowicz M., Barreira A.A., Eisen H. (1985). Neuropathy associated with experimental Chagas' disease. *Ann Neurol* ; 18 : 676-683.

84

Physiopathologie dans la phase chronique de la maladie de Chagas : mimétisme moléculaire entre *Trypanosoma cruzi* et l'homme

J.F. FAUCHER*, G. BELLEANNEE**, K. PETRY***, C. VITAL, T. BALTZ***

* *Hôpital Jean Martial, Cayenne, Guyane.*

** *Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France.*

*** *Université Bordeaux II, Bordeaux, France.*

La trypanosomiase américaine sévit à l'état endémique dans certaines zones rurales d'Amérique Latine, affectant environ 25 millions d'individus selon des estimations récentes. La maladie décrite par Chagas en 1911 évolue classiquement en deux phases. La phase aiguë, ou les manifestations cliniques qui s'y expriment, semble le reflet de l'infestation parasitaire (parasitémie, fourmillement parasitaire au niveau tissulaire). A l'inverse, il existe à la phase chronique une grande discordance entre la sévérité des lésions histologiques de nature inflammatoire, et l'absence (ou l'extrême rareté) des parasites : les études anatomo-pathologiques ont en effet montré au niveau des organes chroniquement atteints par la maladie d'importants granulomes de cellules mononuclées, assez semblables à ceux que l'on peut observer dans des pathologies dites auto-immunes, sans qu'on puisse y déceler la moindre trace de trypanosome.

Bien que l'origine véritable des maladies dites autoimmunes soit mal connue, des agents infectieux ont déjà été impliqués dans l'étiologie de certaines d'entre elles. Plusieurs types de mécanismes pourraient expliquer cela, dont notamment la similitude moléculaire entre l'agent pathogène et l'hôte. La connaissance des antigènes porteurs de

la similitude moléculaire est donc fondamentale si l'on espère décrire les troubles de l'immunorégulation conduisant à l'autoimmunisation.

Ce travail a pour objet d'illustrer le phénomène de similitude moléculaire entre *Trypanosoma cruzi* et les tissus humains.

Méthodologie

L'étude a été réalisée à partir de tissus prélevés :

- chez une femme atteinte de leucémie décédée 12 heures plus tôt dans un tableau de collapsus et séronégative pour le VIH (nerf périphérique, septum cardiaque, cervelet),
- sur une pièce de colectomie (cancer du colon) en zone macroscopiquement saine,
- sur une pièce d'œsophagectomie (cancer de l'œsophage) en zone macroscopiquement saine.

Les immunomarquages ont été effectués sur coupes en congélation à l'aide d'un anti-corps monoclonal qui reconnaît une glycoprotéine de *T. cruzi*, le DION 5. 1b. Celui-ci a été obtenu à partir de souris chroniquement infectées par *T. dionisii*, très proche de *T. cruzi* sur le plan antigénique, mais auquel les souris sont résistantes.

Résultats

Un marquage apparaît au niveau :

- des cellules de Purkinje du cervelet,
- des axones des fibres myélinisées dans le nerf périphérique,
- des fibres musculaires lisses du colon particulièrement sur la *muscularis mucosae* de même que sur les cellules ganglionnaires des plexus d'Auerbach,
- des cellules musculaires lisses de l'œsophage,
- d'éléments fusiformes minoritaires au sein du septum cardiaque.

Conclusions

Les études par immunomarquage effectuées sur les tissus humains permettent d'affirmer que le DION 5. 1b (retenu parce qu'il reconnaît un antigène cerebelleux murin) se fixe sur un épitope présent dans le cytoplasme de certaines cellules, particulièrement musculaires et nerveuses

Nous constatons avec intérêt que l'épitope est présent au niveau des tissus particulièrement touchés par la maladie (colon, œsophage, myocarde, nerf périphérique). Notamment, le marquage du nerf périphérique se fait au niveau de l'axone ; or on sait que les neuropathies chagasiennes sont de type axonal. De même, la très forte positivité concernant certaines cellules myocardiques du septum au niveau de la jonction auriculo-ventriculaire est troublante dans la mesure où la maladie de Chagas a un fort tropisme cardiaque. La cardiopathie chagassienne est principalement caractérisée cliniquement par des troubles du rythme cardiaque variés. Nous ne savons pas si ces cellules sont impli-

quées dans la conduction cardiaque. Dans le tube digestif, le marquage concerne le muscle lisse et les plexus d'Auerbach qui sont parfois très altérés au cours de la maladie, donnant lieu à des mégacolons ou des mégaoesophages.

Une immunisation contre un tel épitope peut théoriquement retourner les défenses immunitaires de l'hôte contre lui-même. Or nous avons détecté la présence d'anticorps dirigés contre l'antigène parasitaire purifié chez plusieurs patients chagasiques (donnée non montrée).

La signification pronostique de ces anticorps ou de lymphocytes autoréactifs dans l'évolution d'une maladie aussi polymorphe et capricieuse, et leur rôle dans la genèse des lésions de la phase chronique de la maladie de Chagas méritent d'être évalués non seulement dans une étude clinique, mais également par un modèle expérimental.

Résumé

La similitude moléculaire entre le parasite et l'hôte peut essentiellement jouer deux rôles néfastes au cours de la maladie. D'une part, la présence sur le parasite d'un grand nombre d'épitopes retrouvés dans les tissus humains permet au parasite de brouiller les cartes des défenses immunitaires de l'hôte, une partie des antigènes parasitaires étant reconnue comme des antigènes du soi. D'autre part, la stimulation polyclonale en phase aiguë de la maladie peut libérer des clones lymphocytaires autoréactifs dirigés contre des structures antigéniques en réaction croisée et ainsi retourner contre lui-même les défenses immunitaires de l'hôte.

Un épitope détecté sur *T. cruzi* est présent notamment dans les tissus lésés au cours de la phase chronique de la maladie de Chagas : cœur, œsophage, colon, nerf périphérique. Des anticorps dirigés contre l'antigène purifié portant cet épitope ont par ailleurs été mis en évidence chez certains patients chagasiques (donnée non montrée).

Le rôle pronostic d'une telle immunisation mérite d'être évalué par une étude clinique.

Remerciements à M. Turmo, ainsi qu'aux docteurs Deminière, Carles, Labrousse et Videau pour leurs contributions.

85

Biopsie musculaire dans la leptospirose ictérohémorragique

F. DUARTE, D. DE PAOLA, A.R. GONCALVES

Federal University, Rio de Janeiro, Brésil.

La leptospirose zoonose à spirochète de répartition mondiale s'observe au Brésil sous des formes endémiques ou épidémiques, particulièrement l'été pendant la saison des pluies, dans la ville de Rio de Janeiro, avec chaque année un taux élevé d'hospitalisations [3, 4]. Avec 5 % de mortalité dans sa forme ictérohémorragique avec atteinte rénale (Syndrome de Weil)[6], cette affection représente un important problème de santé publique dans ce pays. Le diagnostic peut être difficile avec les autres infections ictériques [3, 4]. La douleur musculaire apparaît dans presque tous les cas du syndrome de Weil [2]. Le but de cette étude est l'analyse histopathologique des biopsies musculaires du mollet, réalisées chez 88 patients qui en sont atteints.

Matériel et méthodes

Les 88 patients étudiés avaient un sérodiagnostic positif (82 fois pour *L. icterohaemorrhagiae*, 4 fois pour *L. grippotiphosa*, une fois pour *L. pomona* et une fois pour *L. canicola*).

Les prélèvements musculaires ont été fixés dans 10% de formol déshydraté et inclus dans de la paraffine. Les sections ont été colorées avec de l'hématoxyline éosine. Le trichrome de Gomori et les colorants de la réticuline, le (PAS) et l'argent de Levaditi ont été utilisés pour l'imprégnation des leptospires.

Résultats

Sur les 88 cas étudiés, 20 (22,7 %) ne présentaient pas de modification histologique, 68 (77,2 %) présentaient des lésions musculaires caractérisées par de nombreux changements sarcoplasmiques tels que gonflement, perte des striations, vacuolisation, hyalinisation, homogénéisation et floculation.

Les fibres musculaires présentaient des aires segmentaires, avec un accroissement de l'éosinophilie sarcoplasmique, un élargissement de leur diamètre sans effacement des structures fibrillaires, donnant l'impression d'une masse homogène, avec quelquefois des vacuoles variables en nombre et en dimension. Associée à ces modifications structurales, il existait une prolifération des noyaux subsarcolemmaux, qui sont hypertrophiés, vésiculés avec une nucléole très visible ; ils étaient localisés dans la périphérie des fibres et organisés en chaîne sur les coupes longitudinales. En sections transversales, les noyaux étaient regroupés en ronds ou localisés dans la partie centrale de la fibre, qui était légèrement basophile.

Les lésions les plus importantes (10,2 %) étaient celles qu'on trouvait dans les segments de fibres musculaires. Il s'agissait d'une atteinte multifocale avec des modifications nécrotiques et hémorragiques, en plus des changements dégénératifs qui ont déjà été décrits. Les lésions modérées (39,7 %) concernaient moins de fibres dans les faisceaux musculaires. Dans les lésions mineures, trouvées dans 27,2 % des cas seulement, quelques fibres montraient des lésions segmentaires déjà décrites, le phénomène nécrotique était minime, avec surtout des altérations dégénératives et régénératives mineures. Dans 22,7 % des biopsies, il n'y avait pas de lésion du type décrit plus haut.

Dans 43 cas (55 %), en plus de ces changements, il existait une nécrose des fibres, avec fragmentation et rétraction formant une masse éosinophile homogène qui témoigne d'un désordre interne avec perte de la continuité fibrillaire. De tels changements nécrotiques étaient, dans la majorité des cas, associés à des infiltrations de globules rouges à travers les fibres et l'interstitium, d'une intensité variable mais pouvant se présenter sous la forme d'hémorragies massives.

Les exsudats étaient moins sévères (28,2 %) et caractérisés par quelques cellules poly-et mononuclées avec prédominance de macrophages. Ces cellules envahissaient initialement les fibres nécrotiques, puisqu'on les trouvait dans la périphérie du subsarcolemme. Elles semblaient être le noyau de la fibre musculaire, mélangées avec des macrophages et souvent associées à une régénérescence. Les fibres, en plus des altérations nécrotiques et exsudatives, montraient une hyperplasie et des noyaux subsarcolemmaux hypertrophiés ainsi que des masses syncytiales irrégulières avec de nombreux noyaux, soit en rangs ou en groupes avec des irrégularités cytoplasmiques et une coloration basophile.

Pour établir une corrélation entre l'intensité des lésions, la sévérité du tableau clinique et la douleur musculaire, nous pouvons affirmer que :

- 1) lorsque existent des lésions, il y a myalgie ;
- 2) parmi les 20 cas sans lésion, à l'exception d'un seul, tous les patients ont des myalgies. Ce fait montre que les lésions segmentaires ne sont pas les seules responsables de la myalgie ;
- 3) bien qu'il soit impossible de corréler la sévérité du tableau clinique et l'intensité de la douleur musculaire avec les lésions histologiques, il existe un rapport entre myalgies sévères et lésions histologiques importantes et inversement.

Commentaires

Les lésions musculaires dans la leptospirose ictérohémorragique sont caractérisées par de multiples changements qui varient de la vacuolisation sarcoplasmique, à la dégénérescence hyaline ou floculaire, se terminant par une nécrose avec infiltration de quelques mononucléaires, des hémorragies et une régénérescence sarcolemmale.

Les lésions sont dispersées, avec une intensité variable, dans plusieurs fibres par faisceaux musculaires ; elles sont classées en mineures, modérées ou marquées ; ces classifications correspondent aux myalgies et à la sévérité des tableaux cliniques.

Sheldon [5] propose une interprétation chronologique des lésions qui commencent par une vacuolisation et une homogénéisation du sarcoplasme et évoluent vers la destruction et la fragmentation fibrillaire. Il se produirait ensuite une régénérescence du noyau subsarcolemmal, une infiltration par les leucocytes et les sarcoblastes avec des cellules géantes. La régénérescence fibrillaire et la reconstitution des fibres ont été observées dans des délais variables de 25 à 36 jours de maladie. On observe quelques cicatrisations et des fibromes dans les cas de lésions plus importantes.

Nous pouvons, pour notre part, résumer les lésions musculaires de la leptospirose du point de vue évolutif en trois périodes :

- 1) des changements altératifs, des nécroses, des infiltrations leucocytaires et des phagocytoses,
- 2) une prolifération nucléaire subsarcolemmale,
- 3) une régénération fibrillaire.

Adams *et al.* [1] décrivent dans des maladies infectieuses systémiques des lésions musculaires dues à des causes toxiques et métaboliques avec trois types de lésion :

- 1) une dégénérescence hyaline,
- 2) une atrophie musculaire dans les infections chroniques,
- 3) une myosite focale dans les infections métastatiques.

La dégénérescence de Zenker est plus commune dans les muscles abdominaux et généralement ne s'accompagne pas de myalgie. Au contraire, la myosite de la leptospirose s'accompagne de myalgies très fréquentes dans les muscles postérieurs de la jambe. Dans les myosites observées au cours des septicémies, il existe une très forte infiltration de leucocytes neutrophiles qui ne se retrouvent pas dans la leptospirose.

Références

- 1 Adams R.D., Denny-Brown D., Pearson (1962). Diseases of muscle. A study on Pathology. 2nd ed. New York, Horber Medical division Harper and Row.
- 2 Areqn V.M. (1962). The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol* ; 40 : 393.
- 3 Gonçalves A.J.R., Lazera M.S., Pinto A.M.M., Melo J.C.P., Teixeira C.V.R., Costa I.C., Andrade J., Santos A.R., Veras F.M.E., Duarte F. (1981). Leptospiroses. Revisão de 90 pacientes internados no Hospital Estadual São Sebastião (Rio de Janeiro) no período de Janeiro/76 a Dezembro/77. *F Med (Br)* ; 82 : 93-102.
- 4 Pinto A.M.M., Lazera M., Gonçalves A.J.R., Barbosa L.S.G., Duarte F. (1981). Miosites Leptospiróticas. *F Med (Br)* ; 83 (1) : 107-112.

- 5 Sheldon W.H. (1945). Lesions of the muscle in spirochetosis icterohemorrhagical. *Arch Intern Med* ; 75 : 119.
- 6 Weil A. (1986). Uber eine eigenthumlich mid Milztumor, Icterus und Nephritis einhergende acute infectious Krankheit. *Deutsches Arch Klim Med* ; 39 : 209-232.

86

Modifications myopathiques dans les bilharzioses avec hépatosplénomégalie en Egypte

M.E. EL-GENGAIHY, H.M. SOLIMAN, A.M. SHAWKEY, A. MANGOUD,
G.M. AMER

Zagazig University, Egypte.

Des troubles neuromusculaires ont été observés chez 35 patients présentant une hépatosplénomégalie, d'origine bilharzienne ; 27 d'entre eux présentaient une atrophie musculaire des régions scapulaires ; leurs âges variaient de 10 à 65 ans ; ils provenaient tous des régions de haute endémie pour la bilharziose ; 11 avaient une hépatomégalie associée 8 fois à une splénomégalie ; 24 avaient une atrophie hépatique avec ascite et splénomégalie ; chez 6 de ces derniers, l'atrophie était majeure. Des signes de neuropathie périphérique étaient constatés chez 23 patients.

L'atteinte musculaire fut confirmée par la présence d'altérations musculaires caractéristiques du deltoïde dans 7 des 9 cas biopsiés ; dans un cas, les lésions étaient de type neurogène et dans un autre, les anomalies n'étaient pas concluantes. Les altérations musculaires suivantes ont été constatées : perte des striations transversales, dégénérescence hyaline des fibres musculaires, variations dans la taille des fibres et migrations nucléaires. Ces critères sont considérés par Drachman *et al* [1] comme des lésions musculaires typiques. La prédominance des fibres de type I dans nos biopsies est en faveur d'altérations myopathiques. L'étude en microscopie électronique a montré dans certains cas des ruptures des membranes basales, des fibres musculaires atrophiées et infiltrées par une dégénérescence graisseuse.

Mansour et Reese [3] ont été les premiers à décrire des altérations musculaires. Des atteintes de type neurogène n'ont été détectées que dans 1 cas sur 9, bien que 6 de ces patients aient une névrite périphérique associée. Mostapha *et al.* [4] ont décrit une augmentation du tissu interstitiel et une atrophie de certaines fibres musculaires répartie au hasard. Les noyaux subsarcolemmiques étaient à leur place et ces auteurs ont estimé qu'il s'agissait de lésions d'un processus d'atrophie neurogène. Hassan *et al.* [2] ont décrit des altérations du même type ; de plus, il y avait des altérations musculaires dans quelques cas.

La distribution proximale symétrique et bilatérale de l'atrophie musculaire de nos cas, de même que les constatations biopsiques du deltoïde sont plus conformes à une atteinte purement myopathique des muscles proximaux. Les atteintes les plus sévères se trouvaient chez les malades présentant une fibrose hépatique, une splénomégalie et une ascite. L'incapacité du foie pathologique à détoxifier les métabolites provenant de l'hôte permet aux parasites d'entrer dans la circulation systémique lorsqu'il existe un shunt portocave et ainsi d'atteindre les nerfs périphériques et les muscles. Il en résulte une hyperammoniémie et un excès d'ammoniaque que les muscles ne peuvent plus détoxifier en glutamates ou glutamines.

Dans aucun de nos cas un parasite ou un œuf n'a pu être détecté sur les biopsies. De plus, l'hypoalbuminémie due à une dysfonction du métabolisme des protéines entraîne un arrêt de la formation de certaines hormones comme les oestrogènes et l'hydrocortisone qui avec la malnutrition peuvent provoquer l'apparition d'une myopathie dans le cas de l'HBE.

La myopathie a pu être attribuée à la bilharziose par les altérations musculaires que l'on constate avant que le laboratoire ait mis en évidence le début d'une décompensation hépatique. Il a été montré en microscopie la présence d'œufs et une infiltration cellulaire des muscles de souris infectées par les schistosomes [3]. En revanche, il n'a jamais été observé d'œuf ou de vers adultes dans les biopsies que nous avons effectuées. Les larves et les vers adultes contiennent une proportion importante de myosine et d'actine. Les anticorps spécifiques aux antigènes des parasites, aux vers adultes et aux oeufs restent toujours présents même après le traitement. Plusieurs anticorps peuvent être détectés dans le sérum humain, l'urine et le lait au cours d'une infection [5]. Des dépôts d'antigènes ou d'immunoglobulines ont été trouvés dans la membrane basale glomérulaire chez des patients atteints de néphropathie au cours d'une schistosomiase avancée. Une réaction immunitaire dans la survenue de la myopathie est possible.

Références

1. Drachman D.B., Murphy S.R., Nigam M.P., Hills J.R. (1967). Myopathic changes in chronically denervated muscle. *Arch Neurol* ; 16 : 14-24
2. Hassan A.H., Mostapha M.M., Sheir Z. (1973). Electrophysiological and muscle biopsy studies in patients with schistosomal hepatic fibrosis. *E J Neurol Psychiatr Neurosurg* ; vol, x Iv, 1, 2, 87
3. Mansour S., Reese H. (1964). A previously unreported myopathy in patients with schistosomiasis. *Neurology* ; 14 : 355-361

4. Mostapha M.M, Habib M.A., Abdel-Moneim S., Abdel Hamid T., Hassan A.H. (1972). Peripheral neuropathy in Bilharziasis. *J Egypt Med Ass* ; 55 : 44-59
5. Nash T.E., Cheever A.W., Ottesen E.A., Cooke J.A. (1982). Schistosoma infections in humans, prospectives and recent findings. *Ann Intern Med* ; 97 : 740-754

L O U I S - J E A N
avenue d'Embrun, 05003 GAP cedex
Tél. : 92.53.17.00
Dépôt légal : 187 — Mars 1994
Imprimé en France

Créée à l'initiative de l'**Université des Réseaux d'Expression Française**, la collection *Universités francophones* s'insère, depuis 1988, dans le paysage éditorial international. L'**UREF** met ainsi à la disposition des étudiants et des chercheurs des ouvrages de haute qualité scientifique.

Rédigés par des équipes à caractère multilatéral, manuels, monographies et actes de colloques abordent des problématiques intéressant l'ensemble du monde francophone. En outre, ils s'adaptent, grâce à une politique de prix particulière, à ses différentes réalités économiques : autant de conditions contribuant à la reconnaissance et au succès de la collection.

200,00 FF

80,00 FF – UREF / Prix préférentiel : Afrique, Asie, Amérique du Sud, Haïti

59. 4385. 7



9 782742 000388

