

Ministère des Enseignements
Secondaire, Supérieur et de la
Recherche Scientifique

• République du Mali

Un But - Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année : 2008- 2009



N° 111

Thèse

**EXPLORATION BIOLOGIQUE DU
FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN
CHEZ LES PATIENTS INFECTES
PAR LE VIH.**

Présentée et soutenue publiquement le / / 2008
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie

Par : Mr Boubacar DOUMBIA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)

Jury

Président : Pr. Hamar Alassane TRAORE

Membres : Pr. SIDIBE Assa TRAORE

Dr. Bakary CISSE

Directeur de thèse : Pr. Anatole TOUNKARA

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2008-2009

ADMINISTRATION

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA - PROFESSEUR
1^{er} ASSESSEUR : DRISSA DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES
2^{eme} ASSESSEUR : SEKOU SIDIBE - MAITRE DE CONFERENCES
SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - PROFESSEUR
AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL - CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Samhou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mme SY Assitan SOW	Gynéco Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophthalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie - Réanimation

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie
Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
Mr Boubacary GUINDO	ORL
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie Générale
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Adama Konobä KOITA	Chirurgie Générale
Mr Adégné TOGO	Chirurgie Générale
Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
Mr Hamady TRAORE	Odonto-Stomatologie
Mme KEITA Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
Mr Drissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mme Kadiatou SINGARE	Oto-Rhino-Laryngologie
Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
Mr Aladji Seydou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Lamine Mamadou DIAKITE	Urologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie -- Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahmane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie Chef de D.E.R.
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie Médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie -Mycologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie Mycologie
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mahamadou DIAKITE	Immunologie – Génétique
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Bakary MAIGA	Immunologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOGO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Mamadou BA	Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Mr Moussa FANE.	Parasitologie Entomologie
Mr Blaise DACKOOU	Chimie Analytique

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Abdel Kader TRAORE.	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBAI Y	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie

Mr Seydou DIAKITE
Mr Arouna TOGORA
Mme KAYA Assétou SOUCKO
Mr Boubacar TOGO
Mr Mahamadou TOURE
Mr Idrissa A. Cisse
Mr Mamadou B. DIARRA
Mr Anselme KONATE
Mr Moussa T. DIARRA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Cheick Oumar GUINTO
Mr Mahamadoun GUINDO
Mr Ousmane FAYE
Mr Yacouba TOLOBA
Mme Fatoumata DICKO
Mr Boubacar DIALLO
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA
Mr Modibo SISSOKO
Mr Ito Bélla DIALL
Mr Mahamadou DIALLO

Cardiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pédiatrie
Radiologie
Dermatologie
Cardiologie
Hépatogastro-Entérologie
Hépatogastro-Entérologie
Pneumologie
Psychologie
Neurologie
Radiologie
Dermatologie
Pneumo-Phtisiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Neurologie
Psychiatrie
Cardiologie
Radiologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Ousmane DOUMBIA
Mr Elimane MARIKO

Chimie analytique, Chef de D.E.R.
Pharmacie Chimique
Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO
Mr Alou KEITA
Mr Benoît Yaranga KOUMARE
Mr Ababacar I. MAIGA

Matières Médicales
Galénique
Chimie Analytique
Toxicologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Rokia SANOGO
Mr Yaya KANE
Mr Saïbou MAIGA
Mr Ousmane KOITA
Mr Yaya COULIBALY
Mr Abdoulaye DJIMDE
Mr Sékou BAH
Loséni BENGALY

Pharmacognosie
Galénique
Législation
Parasitologie Moléculaire
Législation
Microbiologie-Immunologie
Pharmacologie
Pharmacie Hospitalière

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique, Chef de D.E.R

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAIGA
Mr Jean TESTA
Mr Mamadou Souncalo TRAORE

Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadou SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Akory AG IKNANE	Santé Publique
Mr Ousmane LY	Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléymanne GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Mounirou CISS	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie
Pr. Lamine GAYE	Physiologie

DEDICAGES

DEDICACE

Il est un jour pour chaque chose, ainsi il y a des choses qui siéent mieux à certaines occasions. Cette analyse scientifique qui réuni aussi bien professionnelles que profane est unificateur autour d'une cause publique : Lutter contre le SIDA.

Cette lutte que le monde a courageusement continué depuis l'avènement de cette triste réputation que le SIDA ce fait, me ramène à la lutte que certaines personnes très spéciales ont menés pour mon bien être. Elles ont tout donné.

Ainsi par cette œuvre je salut la mémoire de PAPA.

L'idéaliste père présent, absent père. Je suis fière de ce que tu es cultivé le courage et la persévérance. La foi en Dieu puis en moi-même. Merci

Repose en paix et que mon œuvre t'honore.

Vivant, tu aurais trouvé ici l'expression de toute mon estime.

Je ne saurais cesser de t'énumérer dans cette œuvre sans rappeler que j'ai été fière de reconnaître la bravoure du médecin devant ce cancer du colon qui t'a arraché à notre affection.

Mais là où tu es, tu pourrais te vanter d'avoir offert au monde un guerrier contre la maladie.

Voilà pourquoi je m'en prends à celui qui fait le plus d'orphelin et de veuve.

Fidèle maman,

Trouve dans cette œuvre le lieu de te remercier de n'avoir pas trahi ta promesse à notre cher papa, d'être restée épouse pour le meilleur et pour le pire. Il n'y a pire que de n'avoir pas assister à l'enlèvement divin de sa moitié.

Je salut ici ce courage,

Courage qui n'a faillit aucunement durant toutes ses années ou la combattante enseignante a éduquer dans les vertus originelles de ce grand pays ses enfants. Tu nous as orientés, souvient toi que c'est encore toi qui dans ta sagesse de mère m'as inscrite à la Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odonto - Stomatologie FMPOS.

Maman merci, femme de devoir. N'est t il pas écrit qu'une femme vertueuse bâtit sa maison.

J'ai toujours besoin de toi. Mais ta fidélité fait que je me répète ; car j'ai foi que tu ne failliras jamais tant que ton nom sera prononcé.

Que le tout puissant, te nourrisse d'âges et de patience ! Qu'il retire de toi ces jours ou tout était impossible !

Grand baobab des jours de désert que ton ombrage soit un oasis à jamais.

Jamais tu seras une autre même si la nature veut que tu partes construire avec quelqu'un d'autre grande sœur tu es unique korolé assistante, korolé mère, korolé père, korolé toujours. Que Dieu bénisse ton foyer ! Qu'il te nourrisse du même esprit que maman ! Infirmière à l'hôpital, infirmière chez toi, infirmière partout merci d'avoir toujours prie autant soin de moi. Trouve dans ces mots toute mon affection de frère, de fils quand maman fut très occupée. Que le fruit de ton amour ne te trahisse jamais ! Merci

Merci a toi qui au besoin étais la pour être notre mère quand nous eûmes besoin pour assister papa. Louise Gina respectant toute la confiance et le respect que tu as pour nous trouve ici la reconnaissance de la famille Doumbia

Témoin, que Dieu lui-même te comble de tes mérites.

Grand-mère tu diras sûrement que tu n'as fait que ton devoir de mère vis a vis de ta fille.

Ingrat de petit époux je ne te remercierais pas mais dirais au monde combien tu es une source de sagesse. Et combien ton soutien nous a rééquilibré. On prierait pour que ta bibliothèque ne disparaisse avec tout ce trésor de sagesse d'expérience.

Dieu merci d'avoir croisé notre chemin qu'il nourrisse l'amitié de confiance et nous donne la force d'activer ce feu de l'amitié merci Jacques Poudiougou.

Le Seigneur pour couronner cette grâce sociale m'a gratifié de l'assistance de personne intègre, qui craigne la personne de Dieu, et persévères dans nos vraies vertus, convaincues que la vérité finit toujours par voir le jour et que le mérite se trouve au bout des dures labeurs justes. Des personnes qui ont banni de leur culture la facilité.

Je pense ainsi au professeur Anatole TOUNKARA.

Professeur persévérance et courage cette parole du roi Salomon est juste

« Mieux vaut une bonne réputation qu'un gain facile. »

A tous ceux que je n'ai pu citer sachez que l'humain est fait d'imperfection et que mes pensées les plus respectueuses vont vers vous.

Puisse le Seigneur vous rendre votre mérite vous tous dont je suis tributaire.

HOMMAGE AUX MEMBRES DE JURY

A notre maître et président du jury

Professeur Hamar Alassane TRAORE

Professeur titulaire en médecine interne ;

Chef de service médecine interne du CHU Point G.

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faites de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre modestie, votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait, font de vous un maître exemplaire et apprécié de tous.

C'est l'occasion ici de vous dire infiniment MERCI et croyez en notre reconnaissance et notre profonde admiration.

A notre maître et membre de jury

Professeur SIDIBE ASSA TRAORE

Professeur titulaire en l'Endocrinologie

Chargé des cours d'Endocrinologie à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie

Cher maître, vous nous avez marqué dès notre premier contact par votre grande simplicité, votre gentillesse sans précédent, votre démarche diagnostique et vos multiples conseils.

A travers ce modeste travail, nous vous prions d'accepter nos mots de reconnaissance et de remerciement sincères.

A notre maître et membre de jury

Professeur Bakary CISSE

Professeur en Biochimie

Chef de division de la recherche au Rectorat de Bamako

Chargé des cours de Biochimie à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie

Cher maître, nous n'avons pas été surpris que vous ayez accepté de faire partie de ce jury.

Vu votre simplicité, votre dynamisme et votre disponibilité permanente pour la formation des étudiants.

Votre rigueur dans le travail et votre qualité d'homme de science vont contribuer à l'amélioration de ce modeste travail.

Cher maître, je vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de tout notre respect.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Anatole Tounkara

Doyen de la Faculté de Médecine Pharmacie et Odontostomatologie.

Professeur titulaire d'immunologie.

Directeur du centre de recherche et de formation pour le VIH et la Tuberculose (SEREFO).

Cher Maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sollicitude nous ont toujours fascinés et font de vous un homme respecté et admiré par vos étudiants que nous sommes.

Recevez ici, cher maître, notre sincère remerciement et notre plus grand respect.

Liste des Sigles et Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
Ag : Antigène
ARN: Acide Ribonucléique
ARNm: Acide Ribonucléique messenger
ARV: Antiretroviral
AZT: Zidovudine
CDC: Center for Disease Control and prevention of Atlanta
CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine
D4T: Stavudine
DDC: Zalcitabine
ddI: Didanosine
EDS: Enquête Démographique et de Santé
EDSMIII : Enquête Démographique de Santé Mali III
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ENV : Enveloppe
FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
GAG : Group Antigène
GP : Glycoprotéine
HPG : Hôpital National du Point G
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
INRT : Inhibiteur Nucleosidique de la Transcriptase Reverse
IP : Inhibiteur de la protéase
IST : Infection Sexuellement Transmissible
LTR : Long Terminal Repeat
MST : Maladie Sexuellement Transmissible
NFS : Numération Formule Sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA : Organisation des Nations Unies pour le SIDA
PNLS : Programme National de Lutte contre le SIDA
Pol : Polymérase

Pr : Précurseur
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
INNT : Inhibiteur non Nucléosidique de la Transcriptase
INRT : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Réverse
NFS : Numération Formule Sanguine
T3 : Triiodothyronine
T4 : Tetraiodothyronine ou Thyroxine
TSH : Thyroestimuline
HTLV: Human T cell Leukemia Virus
NK: Natural Killer
TNF: Tumor Necrosis Factor
NMDA: N – Méthyl – D – Aspartate
EEG: Electro – encephalographie
LCR: Liquide Céphalorachidien
CMV: Cytomégalovirus
PCR: Polymérase Chain Réaction
EBV: Epstein – Barr – Virus
AGP: Adénopathie généralisée persistante
 β_2m : Bêta deux microglobuline
HHV6 : Human Herpès Virus 6
VHB : Virus de hépatite B
VHC : Virus de hépatite C
Ig D : Immunoglobuline D
Ig E: Immunoglobuline E
Ig A: Immunoglobuline A
TG: Thyroglobuline
MIT: Mono – iodotyrosine
DIT: Diiodotyrosine
TBG: Thyroxine Binding Globulin
TBPA: Thyroxine Binding Préalbumin

SOMMAIRE

SOMMAIRE :

INTRODUCTION :	1
OBJECTIFS :	3
GENERALITES :	4
I.Rappel sur le Virus et son Epidémiologie actuelle	4
Histoire de la découverte	
L'épidémie mondiale	
L'épidémie en Afrique	
L'épidémie au Mali	
Le virus	
Le cycle du virus	
Les mécanismes pathogènes	
II.Les manifestations cliniques de l'infection par le VIH	21
Les signes cliniques	
Les signes biologiques	
L'évolution de la maladie	
III.Les mécanismes impliqués dans les manifestations cliniques	43
L'augmentation de la β 2-microglobuline	
Hyperimmunoglobulinémie IgG	
Déplétion des lymphocytes CD4	
IV.Le rôle des hormones thyroïdiennes	45
La thyroïde	
La physiologie de la thyroïde	
Les hormones thyroïdiennes	
Les hormones thyroïdiennes au cours de l'infection par le VIH	
V- MATERIELS et METHODES :	58
VI- RESULTATS :	87
VII- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :	105
VIII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:	110
IX- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	112
X- ANNEXES :	116

INTRODUCTION

Introduction

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), antérieurement appelé LAV pour lymphadenopathy virus, est un rétrovirus humain particulier découvert en 1983 par Luc Montagnier et son équipe (Institut Pasteur). Deux types de VIH ont été identifiés à ce jour : VIH-1, répandu en Europe, au Etats-Unis, en Afrique centrale, à l'est de d'Afrique, et VIH-2 présent surtout en Afrique de l'Ouest [1].

Ce virus est responsable du SIDA (Syndrome D'immunodéficience Acquis) qui est un déficit immunitaire chronique [2].

En Afrique, l'importance du syndrome cachectique qui domine le tableau clinique, a valu au sida l'appellation de <<slim disease>> dès le début des années 1980 [3]. La perte de poids progressive et involontaire est l'un des aspects cliniques importants de la maladie liée au virus de l'immunodéficience [4 ; 5].

Pour le CDC d'Atlanta, un amaigrissement involontaire supérieur à 10% du poids corporel, associé à une fièvre documentée ou une diarrhée évoluant depuis plus d'un mois, ou un état de faiblesse chronique, constituent des critères de diagnostic du sida, même en l'absence de toute autre manifestation spécifique. Non seulement la morbidité engendrée par un amaigrissement sévère retentit de façon non négligeable sur la qualité de vie des malades, mais de plus, la malnutrition et la réduction de la masse cellulaire contribuent à l'altération des défenses immunitaires [4, 5, 6, 7]. L'amaigrissement important observé chez les patients atteints du SIDA a été corrélé à la malnutrition et à la dépense énergétique excessive [6, 8].

Par ailleurs cet amaigrissement a pu être lié à une augmentation du taux d'hormone thyroïdienne (T3). En effet la thyroïde est une glande qui secrète les hormones thyroïdiennes : T4 (tetraiodothyronine) ou thyroxine et T3 (triiodothyronine) sous l'influence de la thyroïdostimuline (TSH). Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle d'accélérateur du métabolisme de l'organisme. Elles stimulent la synthèse de la plupart des protéines enzymatiques d'une part, par leur action directe sur la transcription de gènes et, d'autre part, en agissant sur la synthèse protéique [9].

Au Mali il n'existe aucune donnée sur le taux d'hormone thyroïdienne chez les patients infectés par le VIH. S'il est vrai qu'il y a une augmentation des taux sériques de T3 observée chez certains patients à un stade avancé, nous n'avons pas d'information précise sur le taux des hormones thyroïdiennes aux différents stades évolutifs de la maladie chez les patients

maliens. Nous ne savons pas par ailleurs si les séropositifs asymptomatiques vis-à-vis du VIH ont une variation du taux des hormones thyroïdiennes.

C'est pourquoi, il nous a paru intéressant de mener une enquête transversale chez les séropositifs et les malades atteints du SIDA au Mali sur leur taux d'hormone thyroïdienne.

Notre but principal dans cette étude est d'apporter des informations descriptives sur les manifestations cliniques chez les patients maliens infectés par le VIH.

ORBITERS

LES OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL

Mener une enquête transversale sur la concentration des hormones thyroïdiennes chez les sujets infectés par le VIH.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- 1. Recenser des sujets séropositifs asymptomatiques, des sujets atteints de SIDA et des donneurs de sang séronégatifs vis-à-vis du VIH.**
- 2. Mettre au point la technique de dosage des hormones thyroïdiennes.**
- 3. Doser les concentrations d'hormones thyroïdiennes chez les trois groupes d'individus recensés.**
- 4. Décrire les taux d'hormones thyroïdiennes chez les trois groupes d'individus recensés selon les paramètres sociodémographiques.**
- 5. Comparer les taux d'hormones observés dans les différents groupes.**

GENERALITE

GENERALITES

I. RAPPEL SUR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH) ET SON EPIDEMIOLOGIE ACTUELLE

I.1 HISTOIRE DE LA DECOUVERTE

Bien que les origines du virus de l'immunodéficience humaine demeurent obscures, sa présence dans plusieurs continents, des décennies avant la description des premiers cas de sida, est largement admise [2].

En 1980, le Dr Joël Weismann remarque à Los Angeles que la plupart de ses patients sont atteints depuis quelques mois d'un même syndrome accompagné de poussée de fièvres, d'amaigrissement, de diarrhée chronique et de muguet oral et anal. Dans l'impossibilité d'établir un diagnostic précis, il envoie ses malades dont l'état s'aggrave dans le service du Dr Michel Gottlieb au centre hospitalier de l'université de Californie. Les analyses de sang révèlent une diminution des globules blancs et établissent qu'il s'agit d'une maladie qui s'attaque aux défenses immunitaires. L'un après l'autre les malades développent la pneumocystose et décèdent malgré une thérapeutique chimique adaptée [10].

Le 5 juin 1981, les cinq premiers cas de ce qui sera dénommé par la suite le syndrome d'immunodéficience humaine, sont rapportés par le << Center for Disease Control >> d'Atlanta dans le << Mortality and Morbidity Weekly Report >>, décrivant l'apparition chez des homosexuels masculins d'une infection rare, la pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

A la fin de cette année, les services sanitaires de USA, indiquent avoir recensés 159 cas, tous ayant eu des rapports homosexuels [10]. Pour désigner la nouvelle maladie, le terme savant de GRID (Gay Related Immune Deficiency) sera d'usage dans le milieu scientifique jusqu'à l'été 1982, date à laquelle les sigles officiels AIDS et SIDA feront leur apparition pour se répandre par suite.

La découverte en 1981 des signes de la maladie chez un homme hétérosexuel et une femme tous deux toxicomanes, puis l'infection d'hémophiles américains vers la fin de 1982 après transfusion sanguine apportèrent la preuve qu'il s'agissait d'une infection virale se transmettant par contact sexuel et par la sang. Ceci avait suffi pour mettre en branle de nombreuses équipes scientifiques qui se lancèrent à la poursuite du nouveau virus.

On accusa au départ les virus à ADN du groupe herpès, en particulier le Cytomégalo virus et le virus EPSTEIN BARR qui avaient été retrouvés chez de nombreux patients atteints du sida. Mais, aucune différence n'ayant pu être établie entre les isolats et les souches classiques, ces virus furent identifiés non comme la cause du déficit immunitaire, mais plutôt comme des agents opportunistes [11].

Les équipes américaines des docteurs Robert Gallo du NIH de BETHESDA aux USA et MYRON Essex qui avait mis en évidence les premiers rétrovirus humains HTLV (Humann T-cell Leukemia virus) 1 et 2, s'appuyant sur les enquêtes séro-épidémiologiques montrant la présence d'anticorps anti-HIV 1 chez certains et, frappés par le fait que le HTLV-1 avait un tropisme préférentiel pour les lymphocytes T du système immunitaire, postulèrent que ce virus ou très proche variant était l'agent causal du sida [11].

En France, les biologistes de l'Institut Pasteur : Luc Montagnier, Françoise Barré Sinoussi et Jean Claude Cherman se lancèrent à la recherche d'un type nouveau de rétrovirus à partir de la culture de cellules extraites de ganglion d'une personne atteinte de SIDA. Ils isolèrent un virus qu'ils nommèrent LAV (Lymphadenopathy Associated Virus). La découverte Française est publiée le 20 mai 1983 ; les chercheurs poursuivirent leurs études, caractérisèrent le LAV et établirent son rôle dans le SIDA et les lymphadénopathies [10].

Quatorze mois après la découverte du LAV précisément le 24 avril 1984, le Dr Robert Gallo annonce l'isolement et la caractérisation d'un rétrovirus très proche du LAV qu'il baptise HTLV-3.

Quelques mois après Jay Lewis à San Francisco fait à son tour l'annonce de la découverte d'un virus très proche du LAV qu'il nomme ARV (Aids-Related-Virus). Dans la foulée de nombreux isolats viraux seront tenus pour responsables du SIDA jusqu'à la caractérisation par clonage et séquençage de différents isolats dont ceux du LAV, du HTLV-3 et du ARV. Ces expériences mirent en évidence les éléments suivants :

- ✦ Le LAV est différent des virus HTLV-1 et HTLV-2 ;
- ✦ Le LAV et le HTLV-3 sont identiques ;
- ✦ Le LAV a des variations locales qui ne modifient cependant pas son organisation génétique et ses propriétés biologiques.

L'identité HTLV-3, LAV va entraîner une polémique Franco-américaine au sujet de la paternité de la découverte de l'agent causal du SIDA et au sujet de sa dénomination. On fit usage des acronymes LAV / HTLV-3 (recommandé par l'OMS) et HTLV-3 / LAV (adopté par le gouvernement américain et les revues scientifiques anglophones) jusqu'en 1986 date à

la quelle une commission de nomenclature virologique introduisit le sigle international HIV (Human Immunodeficiency Virus) ou VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).

En Mars 1987, un accord politico scientifique accordait la paternité de la découverte du VIH aux biologistes Français et Américains avec pour conséquence le partage entre eux des royalties découlant de cette découverte.

Cet accord eut lieu quelques mois après la découverte en 1986 par les chercheurs Français du CNRS de l'INSERM et de l'institut Pasteur du VIH-2 [12].

I.2 L'EPIDEMIE MONDIALE

Chaque jour, le VIH infecte plus de 6800 personnes et plus de 5700 personnes meurent du sida, essentiellement parce qu'elles n'ont pas un accès correct au service de prévention et de traitement à l'infection à VIH. La pandémie du VIH reste le défi infectieux le plus grave en matière de santé publique [13].

En 2007, les progrès méthodologiques relatifs aux estimations des épidémies du VIH, appliqués à une gamme élargie de données nationales, ont conduit à des modifications importantes du nombre estimé de personnes vivantes avec le VIH à travers le monde. L'interprétation de la gravité et des conséquences de la pandémie a néanmoins fort peu changé. On estime à 33,2 millions [30,6 millions-36,1 millions] le nombre de personnes vivantes avec le VIH dans le monde en 2007, soit 16% de moins que l'estimation de 39,5 millions [34,7 millions-47,1 millions] publiée en 2006 (ONU SIDA/OMS 2006) [14].

L'évaluation épidémiologique de la pandémie en 2007 comporte néanmoins des éléments encourageants car elle suggère :

- Une stabilisation de la prévalence mondiale de l'infection à VIH (pourcentage des personnes infectées par le VIH), même si le nombre de personnes vivants avec le VIH dans le monde augmente à cause tant de l'accumulation de nouvelles infections que de la survie prolongée des personnes infectées, au sein d'une population qui elle-même continue de croître ;
- Une diminution localisée de la prévalence dans certains pays
- Une diminution du nombre de décès liés au VIH, attribuable en partie à l'extension récente de l'accès au traitement ; et

Une diminution du nombre annuel de nouvelles infections à VIH au niveau mondial.

L'examen des tendances mondiales et régionales laisse penser que l'épidémie comporte deux grands schémas :

- Des épidémies généralisées qui persistent au sein de la population générale de nombreux pays d'Afrique subsaharienne, en particulier dans la partie australe du continent ;
- Dans le reste du monde, des épidémies affectant essentiellement les populations les plus exposées au risque d'infection, notamment les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes, les consommateurs de drogues injectables, les professionnel(le)s du sexe et leurs partenaires sexuels[13].

Tableau I : Récapitulatif de l'épidémie mondiale de sida Décembre 2007 [13].

Nombre de personnes vivant avec le VIH en 2007	
Total	33,2 millions [30,6-36,1 millions]
Adultes	30,8 millions [28,2-33,6 millions]
Femmes	15,4 millions [13,9-16,6 millions]
Enfants, moins de 15 ans	2,5 millions [2,2-2,6 millions]
Nouvelles infections à VIH en 2007	
Total	2,5 millions [1,8-4,1 millions]
Adultes	2,1 millions [1,4-3,6 millions]
Enfants, moins de 15 ans	420 000 [350 000-540 000]
Décès dus au sida en 2007	
Total	2,1 millions [1,9-2,4 millions]
Adultes	1,7 million [1,6-2,1 millions]
Enfants, moins de 15 ans	330 000 [310 000-380 000]

Dans ce tableau, les fourchettes autour des estimations définissent les limites dans lesquelles se situent les chiffres mêmes, sur la base des meilleures informations disponibles

I.3 L'EPIDEMIE EN AFRIQUE

L'Afrique subsaharienne continue d'être la région la plus gravement touchée par la pandémie du sida. Parmi les personnes infectées, plus de deux adultes sur trois (68%) et presque 90% des enfants vivent dans cette région ; plus de trois décès dus au sida sur quatre (76%) y surviennent, tragique illustration des besoins non assurés en matière de traitement antirétroviral en Afrique subsaharienne [15]. Les épidémies de la région varient néanmoins de façon marquée, la prévalence du VIH chez l'adulte (15-49) au niveau des pays allant de moins de 2% dans certains pays du sahel à plus de 15% dans la plus grande part de l'Afrique australe. A elle seule cette dernière sous région compte près du tiers (32%) de toutes les nouvelles infections à VIH et des décès liés au sida dans le monde en 2007 [16].

En tout, 1,7 million [1,4 million-2,4 millions] de personnes ont été infectées par le VIH en Afrique subsaharienne au cours de l'année 2007, contre 2,2 millions [1,7 million-2,7 millions] de nouvelles infections en 2001. On y estime à l'heure actuelle que 22,5 millions [20,9 millions-24,3 millions] de personnes vivent avec le VIH à comparer aux 20,9 millions [19,7 millions-23,6 millions] de 2001. Le taux de prévalence du VIH chez l'adulte (15 à 49 ans) est passé en Afrique subsaharienne de 5,8% [5,5% - 6,6%] en 2001 à 5,0% [4,6% - 5,5%] en 2007.

Le sida constitue toujours la cause de mortalité la plus importante en Afrique subsaharienne [17] ; sur un total mondial de 2,1 millions [1,9 millions-2,4 millions] de décès (adulte et enfant) en 2007, 1,6 millions [1,5 million-2 millions] sont survenus en Afrique subsaharienne. On estime à 11,4 millions [10,5 millions-14,6 millions] le nombre d'enfants rendus orphelins par le sida dans la région.

I.4 L'EPIDEMIE AU MALI

La surveillance épidémiologique du Mali en matière d'infection par le VIH repose sur :

- la notification des cas de SIDA
- la surveillance sentinelle du VIH chez les femmes enceintes
- la prévalence des IST/VIH et les comportements sexuels (ISBS)
- l'enquête Démographique et de Santé (EDS)

Selon l'EDS-MIII en 2001, le taux national de la séroprévalence du VIH au Mali était de 1,7% (2,2% en zone urbaine et 1,5% en zone rurale). Selon l'EDS-IV : elle est de 1,3 %.

Les régions les plus infectées sont Bamako avec 2,5%, Ségou 2, %, Kayes et Mopti avec 1,9%.

Les femmes semblent être plus touchées avec une prévalence de 2% contre 1.3% chez les hommes. Les tranches d'âge les plus touchées tout sexe confondu sont celles de 30 à 34 ans avec 3,4% et 25 à 29 ans avec 2,3%.

Des données concernant le VIH parmi les femmes en consultations prénatales sont disponibles au Mali, depuis la fin des années 1980. Actuellement ces informations sont collectées au niveau de plusieurs régions du pays à travers la surveillance sentinelle.

Cette surveillance de la prévalence du VIH chez les femmes enceintes en 2005 donne les résultats suivants : 2,6% à Kayes 3,2% Sikasso, 5,1% à Ségou, 3,0% Mopti, 1,2% à Gao pour un taux global de 3,4 % [18, 19].

Tableau II : Evolution de la séroprévalence du VIH chez les femmes enceintes de 2002 à 2005 [33]

Région	2002	2003	2005
Bamako	3,0	4,5	3,9
Koulikoro	-	3,9	3,3
Ségou	4,0	4,0	5,1
Sikasso	2,4	4,2	3,2
Mopti	2,9	3,1	3,0
Gao	-	2,9	1,2
Kayes	-	2,9	2,6
Global	3,3	3,8	3,4

L'ISBS menée en 2000 portait sur 5 groupes cibles dans six capitales régionales. La deuxième édition effectuée en 2003 portait sur les mêmes groupes et à révélé que les taux de prévalence du VIH étaient, chez les Coxeurs de 2.9%, les routiers 3.9% les Vendeuses Ambulantes 4.6%, les Aides Familiales 1,7%, et les Professionnelles du Sexe 31.9%

Tableau III : Evolution de la séroprévalence du VIH et des IST au sein des groupes à haut risque de 2000 à 2003 au Mali [20].

Groupes à Haut risque	2000		2003	
	Prévalence		Prévalence	
	VIH	IST	VIH	IST
Professionnelles du sexe	28,9	4,7	31,9	2,8
Routiers	3,5	2,9	3,9	1,4
Coxeurs	5,5	2,8	2,9	4,7
Vendeuses Ambulantes	6,8	2,1	4,6	0,7
Aides Familiales	1,7	1,4	1,7	1,0

Le virus responsable de pandémie avec de 31,9% chez les professionnels du sexe est aujourd'hui bien connu.

Nous allons juste rappeler sa classification, sa morphologie, son génome, son cycle de multiplication et son mécanisme pathogène. Ensuite nous donnerons quelques éléments de ses manifestations cliniques

I.5 VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)

I.5.1 CLASSIFICATION DU VIRUS :

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des rétrovirus. Le terme rétrovirus désigne le nom générique des virus appartenant à la famille des Retroviridae. Ils ont en commun certaines caractéristiques. Leur matériel génétique est constitué d'ARN qui, sous l'action d'une enzyme (la transcriptase inverse) donnera un ADN double brin, complémentaire de L'ARN viral, dans la cellule infectée par le rétrovirus. L'ADN néoformé possède à chaque extrémité une même séquence répétitive de taille variable dite LTR (Long Terminal Repeat) qui peut s'intégrer de façon stable dans l'ADN de la cellule et devenir un provirus [11].

Ces virus sont répandus parmi les diverses espèces animales. Cette famille de rétrovirus recouvre toutes les particules virales possédant la transcriptase inverse [21]. Elle se divise en trois sous groupes répartis selon les critères de pathogénie et de phylogénie.

- Les *oncovirus* à ARN : ils sont les plus répandus et entraînent des tumeurs et des leucémies, HTLV1 et HTLV2 appartiennent à ce groupe. Ils sont responsables de tumeurs ou de leucémies.
- Les *lentivirus* entraînant des maladies à évolution lente et toujours mortelles dont les pneumonies et désordres neurologiques et sont cytopathogènes en culture.

Le VIH 1 et 2 ainsi que le VIS appartiennent à ce groupe.

- Les *spumavirus* identifiés chez de nombreux mammifères mais ne sont associés à aucune pathologie chez l'Homme et l'animal [22].

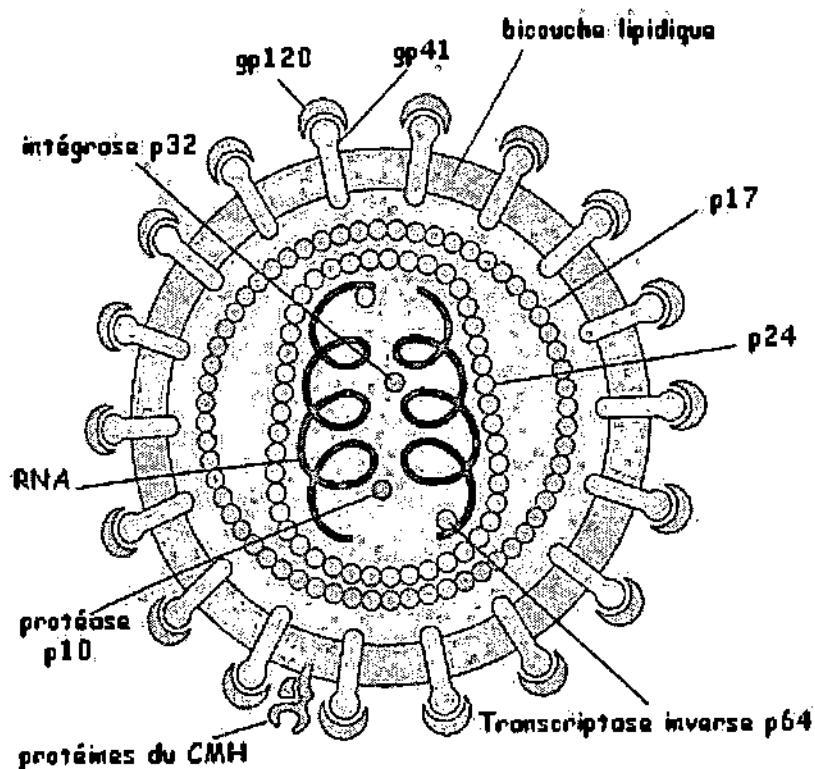
I.5.2 Morphologie et Caractéristiques du virus

La structure du VIH, ou mieux du VIH-1, puisqu'on connaît à ce jour deux VIH (VIH-1 et VIH-2), se distingue de celle de certains rétrovirus humains, HTLV-I et HTLV-II mais est proche de celle des lentivirus. Les particules matures sont d'un diamètre de 90 à 120 nm, entourées d'une enveloppe externe lipidique de 100 nm de diamètre environ et sortent par des pores de 100 nm de diamètre environ par bourgeonnement (« budding ») de la cellule infectée. Enfermé dans une enveloppe protéique se trouve un nucléoïde ou « core » qui est une formation dense, relativement petite et asymétrique (à la différence du core d'HTLV-I) évoquant un noyau. Le nucléoïde contient deux copies identiques du matériel génétique constitué d'acide ribonucléique (ARN) de haut poids moléculaire (PM) [23].

Le VIH est un virus moins fragile que cela a été dit jusqu'à présent. Il est assez stable à température ambiante : un processus de dessiccation ne l'inactive complètement qu'après trois à sept jours, il reste ainsi infectieux pour des lymphocytes T environ une semaine sur une paillasse de laboratoire. A 37°C, l'inactivation virale ne se produit que entre les 11^e et 15^e jours. En solution aqueuse à température ambiante (23 à 27 °C), l'activité virale est encore retrouvée au 15^e jour. Malgré sa thermosensibilité, après chauffage à 56 °C, son pouvoir infectant est encore détectable pendant trois heures.

Le VIH est par ailleurs très résistant aux radiations gamma et aux rayons ultraviolets à doses élevées, supérieures à celles utilisées dans les secteurs spécialisés. Ainsi, les doses utilisées habituellement pour stériliser sont inefficaces sur le VIH et l'irradiation ne doit pas être utilisée comme procédé de décontamination. Enfin, le VIH résiste à la congélation. Mais, fort heureusement, les concentrations virales dans les préparations qui ont permis d'établir ces résultats expérimentaux sont sans commune mesure avec celles des liquides biologiques manipulés habituellement dans les lieux de soins et les laboratoires. Par ailleurs, le VIH est inactivé par la plupart des désinfectants chimiques comme les autres virus à enveloppe (virus de l'hépatite virale B par exemple) et ainsi, de nombreux procédés sont utilisables avec efficacité pour obtenir son inactivation [1].

Figure 1 : Structure du VIH selon Alain Pothet in W W W .INRP.fr



I.5.3 Génome [24]

Le génome du VIH-1, représenté par son ARN (qui contient l'information génétique nécessaire à la synthèse des protéines virales), est composé de deux sous unités identiques de 9 749 nucléotides (ou paires de bases). C'est le clonage de l'ADN proviral (insertion de l'ADN dans un vecteur [bactérie ou levure] permettant d'obtenir la protéine désirée : cet ADN portant l'information pour cette protéine est « clone » dans le vecteur), intermédiaire de réplication pour les rétrovirus, qui a permis la détermination de la séquence nucléotidique complète. Grâce à ce clonage, effectué au début de l'année 1985 par plusieurs équipes travaillant indépendamment (une équipe française à l'Institut Pasteur de Paris et trois équipes américaines), il a été possible de localiser les différents gènes viraux, la séquence en acides aminés des protéines pour lesquelles codent ces gènes.

Les gènes de VIH-1

Ils comportent les trois gènes structuraux fondamentaux des rétrovirus, présents à la fois dans les cellules infectées et dans les particules virales matures.

Le gène *gag*

Gag signifie gène de l'antigène de groupe. Ce gène code pour les protéines du nucléoïde. Une mutation introduite dans le gène *gag* (dans la partie codant pour la protéine p24) entraîne l'incapacité du virus muté à se répliquer.

Le gène *pol*

Le gène *pol* (pour polymérase) détermine la synthèse de l'enzyme caractéristique des rétrovirus, la transcriptase inverse (ou *reverse transcriptase*). A son extrémité existe un petit gène qui code pour une protéase dont le rôle est de cliver les protéines produites par le gène *gag*.

Le gène *env*.

Le gène *env* (pour enveloppe) permet la synthèse des glycoprotéines de l'enveloppe virale à partir d'un précurseur intracellulaire.

La séquence LTR

Le génome du VIH-1, comme tout rétrovirus, présente à chacune de ses extrémités une séquence appelée *Long Terminal Repeat* (LTR) ou longue répétition terminale. Les LTR, qui sont des régions non codantes, contiennent les éléments promoteurs qui contrôlent l'intensité de l'expression des gènes du virus et l'intégration aux gènes de la cellule hôte. Des séquences cibles sont présentes au sein des LTR :

- _ la séquence TAR est activée par le gène *tat* ;
- _ la séquence NFkB, capable d'initialiser la rétrotranscription, est activée par des lymphokines (TNF) ou par des facteurs viraux (virus de l'hépatite B par exemple).

Les gènes régulateurs

Le VIH-1 présente, en outre, des gènes supplémentaires, régulateurs, qui pour certains sont absents chez les rétrovirus de la série HTLV.

Le gène *vif*

Le gène Q, encore appelé *sov* (pour *short open reading frame*) et actuellement *vif* (pour *virion infectivity factor*), est situé entre le gène *pol* et le gène *env*. Les mutants *vif* (dépourvus du gène) produisent des particules qui ne sont infectieuses qu'en coculture : la mutation empêche l'infectiosité des virus libres mais pas des virus intracellulaires.

Le gène *tat*

Les gènes *tat* (transactivateur) et *trslart* (actuellement *rev* ou régulateur sélectif) sont localisés après le gène *sov*. Ils sont encore appelés gènes «multiexon». Le gène *tat* est indispensable pour la rétrotranscription, les mutants viraux dépourvus de *tat* sont en effet non viables. Capable d'agir

à distance, d'où le terme de trans, il joue un rôle de synchronisation de la production virale et augmente l'expression virale par activation de la séquence TAT des LTR.

Le gène *rev*

Rev signifie régulateur de l'expression des virions. Mis en évidence par l'analyse de virus mutants (délétions dans la région centrale du génome), il est sensible aux signaux émis lors de l'activation cellulaire. Assurant la stabilité de l'ARN messager, il permet le transport de l'ARN non épissé vers le cytoplasme.

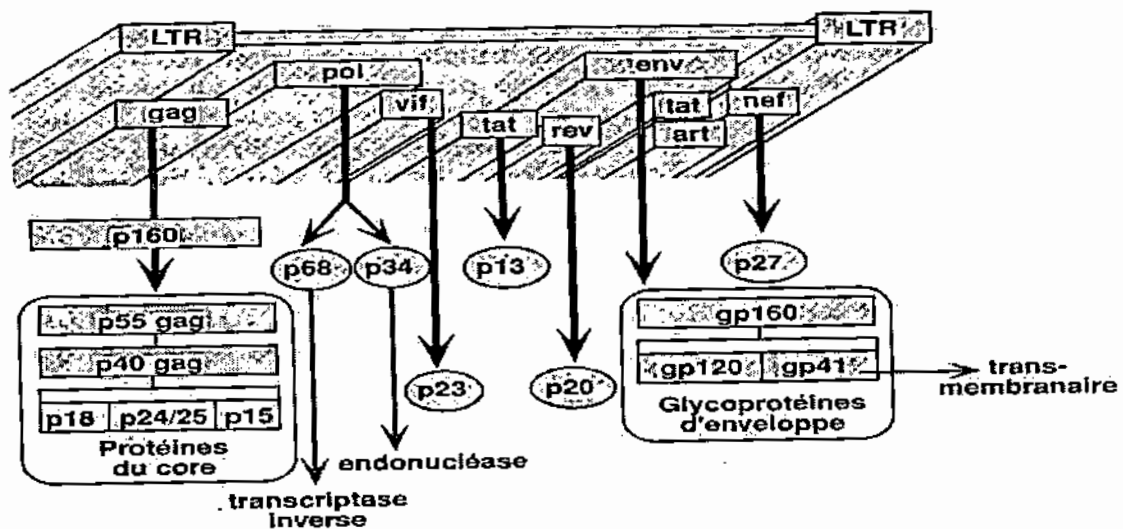
Le gène *nef*

Le gène F, aussi appelé 3'*orf* (pour *open reading frame*) et actuellement *nef* (de l'anglais *negative-regulatory factor* ou facteur de régulation négative), est situé entre le gène *env* et la LTR de droite. Nécessaire à la réplication et au pouvoir infectant du virus, *nef* peut être activateur ou non de la réplication virale selon sa situation dans la cellule infectée. Une expression abondante de *nef* est observée pendant la phase de latence de l'infection.

Les gènes *vpr* et *vpu*

Enfin, plus récemment, deux nouveaux gènes ont été individualisés, les gènes *vpr* et *vpu* qui sont activés au cours de l'infection. Le gène *vpu* joue un rôle dans la maturation virale. Les mutants viraux dépourvus de ce gène entraînent en effet l'accumulation de particules virales sans capsid. Le gène *vpr* semble indispensable pour la réplication virale intramacrophagique

La figure 2 répertorie l'ensemble du génome du VIH-1 [24]



I.5.4 Protéines virales [23]

Les protéines du VIH-1 sont toutes antigéniques, c'est-à-dire capables d'induire la production d'anticorps, se répartissent en :

Des protéines associées à la nucléocapside

Ce sont des protéines structurales internes liées aux unités d'ARN et formant avec elles le nucléoïde. De trois sortes différentes, elles ont un poids moléculaire (PM) respectif exprimé en kilo daltons (kDa) de 24/25, 17/18 et 13/15, d'où leur sigle p24/25 (protéine majeure de la capsid), p17/18 (phosphoprotéine N-terminale, la plus externe des protéines internes) et p13/15 (nucléoprotéine C-terminale). Ces trois protéines dérivent du gène *gag* par l'intermédiaire de précurseurs : *p55gag* et *p40gag*. Libérées après destruction du virus, elles entraînent la formation d'anticorps, surtout vis-à-vis de p24/25 et p17/18.

Des protéines d'enveloppe chargées de sucres

La glycosylation d'une protéine de 90 kDa (produite par le gène *env*) aboutit à un précurseur de 160 kDa intracellulaire dont le clivage par une protéase cellulaire donne naissance à :

-une glycoprotéine de 110/120 kDa, d'où le sigle gp110/120, N-terminale, la plus externe (EGP), correspondant aux spicules d'attachement;

-une seconde de PM plus faible (41 kDa) ou gp41, C-terminale, qui est transmembranaire et dotée d'une région hydrophobe qui assure son ancrage à la membrane cellulaire phospholipidique.

Trois enzymes localisées dans le noyau du virion et synthétisées à partir du gène pol

_enzyme nécessaire à la réplication du virus ou transcriptase inverse (c'est une ADN polymérase) qui se présente sous deux formes moléculaires : p64/67 et p51/53. Elle est activée quand le VIH infecte un lymphocyte CD4 et recopie l'ARN viral en ADN, le matériel génétique du virus pouvant alors s'intégrer aux chromosomes de la cellule hôte; la transcriptase inverse est fortement immunogène.

_ Une endonucléase ou p34, également très immunogène, intégrase qui intervient lors de l'intégration de l'ADN viral dans le chromosome de la cellule hôte.

_ Une protéase, nécessaire à la maturation du virus, qui clive les précurseurs.

1.5.5 Régulation de la réplication du VIH

Le gène *tat* transactivateur semble essentiel à la multiplication du virus dans la cellule infectée (il augmente l'expression des gènes viraux) et il joue également, avec le gène *rev*, un rôle important dans la régulation de l'expression des protéines virales, ce dernier assurant une régulation plus sélective. Les gènes *vif* et *nef* joueraient un rôle dans la réplication, l'expression du génome viral ou les effets cytopathogènes du virus. On accorde en outre au gène *nef* une responsabilité dans la latence de l'infection (caractérisée par une absence de réplication). En fait, il semble qu'une concentration initiale élevée en protéine *nef* bloque toute expression des gènes (latence du VIH) alors qu'une concentration initiale élevée en protéine *rev* inhibe la synthèse des protéines de régulation (dont la protéine *nef*) au profit des protéines de structure (prolifération du virus).

1.5.6 Le VIH-2

Un deuxième virus associé à l'immunodéficience humaine, le VIH-2 (transitoirement dénommé LAV-II et probablement identique à HTLV-IV), proche du VIH-1 (antigénicité croisée au niveau du core et donc pour la protéine p25) avec lequel il partage pouvoir pathogène et modalités de transmission, a été isolé en 1986 [25].

Le VIH-2 (localisé dans la partie ouest du continent africain : Iles du Cap-Vert, Guinée-Bissau, Sénégal, Mali, Côte-d'Ivoire, République centrafricaine) est plus proche du VIS du singe

vert africain que de VIH-1 (localisée en Afrique équatoriale) et semble être un chaînon entre les virus simiens et le VIH-1.

Morphologie

La différence morphologique essentielle entre VIH-1 et VIH-2 (établie par microscopie électronique) réside dans le fait qu'il existe toujours des spicules à la surface de VIH-2, alors qu'elles ne sont pas systématiques sur VIH-1.

Génome du VIH-2

L'organisation génomique de VIH-2 est schématisée sur la figure 5 : les mêmes gènes se retrouvent pour les deux virus, seul *vpx* remplace *vpu*. La structure antigénique de VIH-2 montre, par rapport à VIH-1, des différences au niveau des glycoprotéines d'enveloppe, des protéines du core et de la polymérase. Cependant, les homologies entre les protéines du core (p25, pi8 et p55, p40 pour VIH-1 et p26, pi6, peut-être p55 pour VIH-2) sont suffisantes pour qu'existent des réactions sérologiques croisées avec des réponses positives inconstantes par ELISA. En revanche, il n'a pas été trouvé de réactions croisées entre les glycoprotéines d'enveloppe (gp1 10/120 et gp41 pour VIH-1, gp130/140 et gp105 pour VIH-2) [23].

1.5.7 La variabilité génétique du VIH

Les VIH sont des virus extrêmement divers, ils sont classés en deux types : le VIH-1 et VIH-2. Il y a trois groupes de VIH-1 : le groupe M (Majeur), le groupe O (Outlier), le groupe N (non M, non O). Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie du VIH /SIDA : à ce jour, neuf sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J et K) et plus de vingt formes recombinantes ont été identifiées dont certaine récemment. Parmi les sous-types du VIH-1 du groupe M, les sous-types B est à l'origine de l'épidémie dans les pays industrialisés. Les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination du VIH-1 non B. Ces VIH-1 de sous-types non B sont à l'origine de 90% de la pandémie, notamment sur le continent africain [26]. Ainsi, ce sont les VIH-1 sous-types C qui sont responsables de plus de 50% des infections dans le monde ; ces virus prédominent en Afrique du Sud alors que les sous-types A et D sont présents en Afrique de l'Est. Certains sous-types se ré combinent entre eux pour donner le virus recombinants les CRF (circulating recombinant forms) mosaïques des différents sous-types. Les infections par le VIH-1 sous-type D semblent progresser plus rapidement vers le décès [26].Le VIH-1 groupe O, originaire d'Afrique centrale plus précisément du Cameroun ou on estime 25000 le nombre de patient infecté par

le VIH-1 groupe O. Les VIH-1 groupe 0 présentent une grande diversité génétique qui peut parfois nécessiter de faire appel aux techniques de biologie moléculaire pour confirmer l'infection [27]. Le VIH-2 concerne majoritairement des patients originaire d'Afrique de Ouest et Centrale. Sept sous-types du VIH-2 ont été répertoriés à ce jour (de A à H) A et B représentant les sous-types majoritaire [28]. Les VIH sont extrêmement variables génétiquement d'une souche à l'autre et au sein d'une même souche virale. Cette variabilité n'est pas seulement limitée au génome (on estime que cette variabilité est de 10% pour les protéines codées par les gènes gag et pol et de 15 à 20% pour celles codées par le gène env), mais concerne également les propriétés biologiques (réplication, effet cytopathogène, tropisme). L'étude de la diversité génétique du VIH repose sur l'analyse statistique et phylogénétique des séquences nucléotidiques (ou d'acides aminés) des gènes env. et gag. Une conséquence néfaste de cette variabilité génétique est la difficulté d'élaboration d'un vaccin [24]

1.6 CYCLE DE REPRODUCTION DU VIH [29]

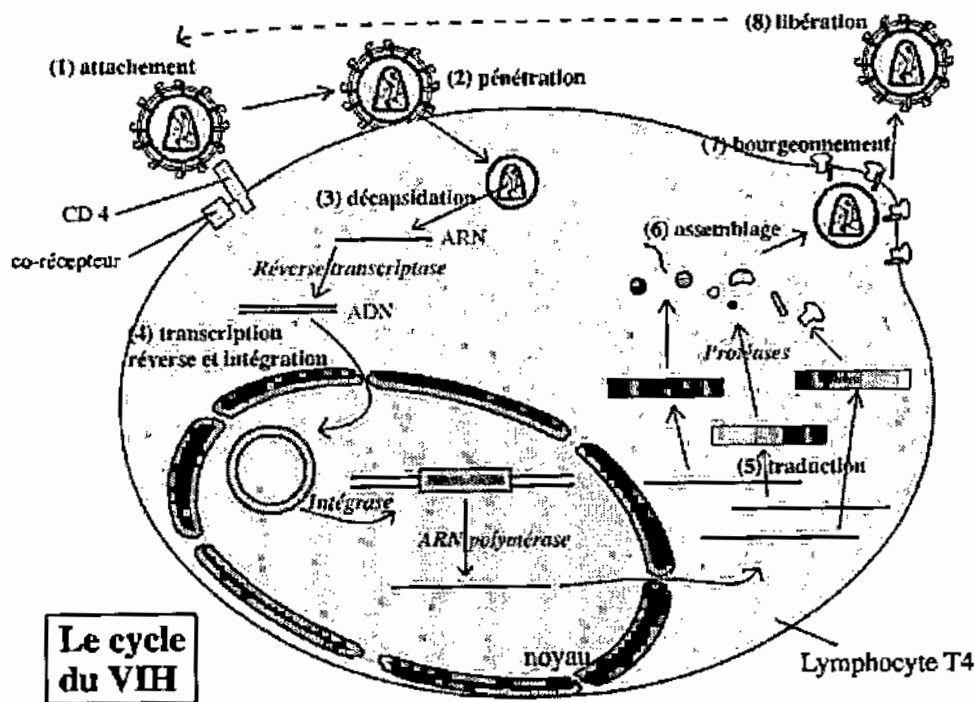


Figure 3 : Cycle de réplication du VIH [30]

Pénétration

Les cellules infectées par le VIH (lymphocytes CD4 (les "T4"), monocytes/macrophages, cellules folliculaires dendritiques des ganglions, astrocytes cérébraux) portent à leur surface un motif protéique appelé CD4. Le VIH est un virus à enveloppe. La partie externe de l'enveloppe est constituée de protéines gp 120. La gp 120 reconnaît le CD4 qui est donc le récepteur du VIH sur la cellule cible. Le CD4 ne suffit pas : le VIH a besoin d'un second récepteur appelé corécepteur, lui aussi porté à la surface de la cellule cible, pour pénétrer dans cette cellule. La protéine d'enveloppe plus interne, la gp41, achève la fixation et permet la fusion des membranes virales et cellulaires. Le matériel infectieux du virus est alors injecté dans la cellule désormais contaminée.

Transcription

Les informations génétiques du VIH sont sous forme d'ARN. Pour assurer l'intégration de ce matériel génétique à celui de la cellule il doit y avoir une étape permettant la "traduction" de l'ARN viral en ADN, c'est la transcription. La transcriptase inverse est une enzyme, contenue à l'origine dans la capsid virale, qui permet à l'aide des nucléosides contenus dans la cellule de construire un brin d'ADN viral à partir de l'ARN. L'ADN ainsi produit peut être intégré à l'ADN cellulaire, ce qui est la première étape vers la synthèse de nouveaux virus.

Intégration

L'ADN linéaire issu de la phase de transcription inverse est transporté dans le noyau de la cellule. Cet ADN est intégré à l'ADN cellulaire grâce à l'action de l'intégrase qui est une enzyme qui "coupe" l'ADN cellulaire et "recolle" cet ADN avec l'ADN virale.

Synthèse

Le but de l'infection d'une cellule par un virus est la production d'autres virus qui vont à leur tour infecter d'autres cellules pour produire encore et encore des virus. Un virus est démuné des outils permettant sa reproduction. Pour assurer sa "descendance" le VIH doit utiliser la "machinerie cellulaire" qui est composée de tous les organites nécessaires à la synthèse de toutes les substances dont une cellule peut avoir besoin. La synthèse de nouveaux virus passe d'abord par la création d'un ARN messager qui porte les informations nécessaires à cette synthèse. Cet ARN messager est "lu" par la "machinerie cellulaire", comme s'il s'agissait

d'un plan de construction. La "machinerie cellulaire" produit alors tous les éléments (protéines de la capsid, protéase, matrice ...) permettant la construction d'un nouveau virus. Cependant ces éléments ne sont pas encore prêts pour l'"assemblage" ils doivent subir une étape de maturation.

Maturation

Les protéines formées précédemment n'étant pas matures, elles doivent subir l'action d'une enzyme avant "l'assemblage". Cette enzyme est la Protéase qui est elle même formée dans l'étape de synthèse. Elle permet d'ajuster la structure des protéines en "coupant" les morceaux superflus. L'action de cette enzyme est indispensable pour la création de virus viables.

Bourgeonnement

C'est l'étape finale durant laquelle les virus formés quittent la cellule. Le VIH "enfonce" la membrane cellulaire, s'entoure de celle-ci et sort de la cellule. Il est alors entouré de membrane cellulaire, ce qui lui procure une protection supplémentaire. Le nouveau virus est prêt à infecter une nouvelle cellule.

I.7. Les mécanismes pathogènes [31]

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est classiquement caractérisée par la réduction progressive dans le sang du nombre de lymphocytes T exprimant le récepteur CD4 pour le VIH. Ces lymphocytes sont la cible du virus du fait de l'expression de la molécule CD4 et des molécules CCR5 et CXCR4, récepteurs de chimiokines et corécepteurs du VIH. Pendant la phase aiguë de l'infection rétrovirale, la réponse initiale spécifique du VIH met en jeu des effecteurs de l'immunité cellulaire tels que les lymphocytes T CD4 auxiliaires, producteurs de cytokines et de chimiokines et les lymphocytes T CD8 cytotoxiques, capables de reconnaître spécifiquement et de détruire les cellules infectées par le VIH. Cette réponse immunitaire, qui aboutit dans la plupart des infections à l'élimination de l'agent pathogène, ne permet pas d'éliminer le VIH ni même de contrôler suffisamment sa réplication, ce qui conduit à la destruction des tissus lymphoïdes où sont générés les effecteurs de l'immunité et où a lieu la réponse immunitaire. L'image de la pathogenèse du sida a beaucoup évolué ces dernières années, notamment grâce à une meilleure compréhension de la relation entre la dynamique de la réplication virale et la progression de l'infection, et aussi grâce au développement de nouvelles thérapies antirétrovirales qui

inhibent efficacement le VIH et améliorent le statut clinique des patients. Pourtant, la question de la nature des mécanismes cellulaires et moléculaires qui contribuent à la disparition des lymphocytes T CD4 au cours de cette infection n'est toujours pas résolue. Initialement, la découverte que la molécule CD4 était le récepteur pour le VIH a suggéré que la disparition des lymphocytes exprimant ce récepteur était la conséquence directe de leur destruction pendant la phase productive du cycle viral. Cependant, l'observation dans les ganglions de patients infectés par le VIH d'un taux important de mort cellulaire par apoptose touchant surtout les lymphocytes T CD4 non infectés mais aussi les lymphocytes T CD8, les lymphocytes B, les cellules NK (natural killer) et les cellules dendritiques, suggère que cette infection est associée à une destruction lymphocytaire massive, non limitée aux lymphocytes T CD4, et qui met en jeu des mécanismes indirects de destruction cellulaire. L'altération progressive du système immunitaire chez les personnes infectées par le VIH serait donc en partie la conséquence du déclenchement d'un programme de mort cellulaire par apoptose qui toucherait non seulement les cellules directement infectées par le virus mais aussi les cellules non infectées.

II. LES MANIFESTATION CLINIQUES DE L'INFECTION

Les signes cliniques de l'infection à VIH varient selon le stade de la maladie.

II.1 LES SIGNES CLINIQUES

II.1.1 Classification en stade clinique proposée par l'OMS [32]

‡ Classification OMS révisée de l'adulte et l'adolescent

Primo-infection VIH

=> Asymptomatique

=> Syndrome rétroviral aigu ou Primo-infection symptomatique

Stade 1

=> Asymptomatique

=> Lymphadénopathie persistante généralisée

Stade 2

=> Perte de poids modérée inexplicée (< à 10% du poids présumé ou mesuré)

=> Infections respiratoires récurrentes (infections des voies aériennes, sinusites, bronchites, otites moyennes, pharyngites)

- ⇒ Zora
- ⇒ Perlèche
- ⇒ Ulcérations orale récurrentes
- ⇒ Prurigo
- ⇒ Dermite séborrhéique
- ⇒ Infections fongiques des ongles onychomycoses

Stade 3

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base

Des signes cliniques ou d'examens simples

- ⇒ Perte de poids sévère (> 10% du poids corporel présumé ou mesuré)
- ⇒ Diarrhée chronique inexplicée de plus de 1 mois
- ⇒ Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) de plus de 1 mois
- ⇒ Candidose orale
- ⇒ Leucoplasie chevelue de la langue
- ⇒ Tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cours des deux années précédentes
- ⇒ Infections bactériennes sévères (ex: pneumonies, pyomyosite, infection articulaire ou osseuse, méningite ...)
- ⇒ Stomatite/gingivite/périodontite aiguë ulcéro-nécrosante

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- ⇒ Anémie inexplicée (<8 g/dl et/ou neutropénie (<500/mm³) et/ou thrombocytopénie (<50 000 /mm³) pendant plus d'un mois

Stade 4

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples

- ⇒ Syndrome cachectique
- ⇒ Pneumonie à Pneumocystis
- ⇒ Pneumonie bactérienne, récurrente sévère ou radiologique
- ⇒ Herpès chronique (orolabial, génital, anorectal de plus de un mois)
- ⇒ Candidose de l'œsophage
- ⇒ Tuberculose extra pulmonaire
- ⇒ Sarcome de Kaposi

- => Toxoplasmose cérébrale
- => Encéphalopathie à VIH

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- => Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite
- => Infection disséminée à mycobactéries non-tuberculeuse
- => Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons
- => Cryptosporidiose
- => Isosporose
- => Infection herpétique viscérale
- => Infection à cytomégalovirus (rétinite ou d'un organe autre que le foie, la rate ou les ganglions)
- => Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- => Mycose disséminée (ex: histoplasmosse, coccidioïdomycose, Pénicilliose,...)
- => Septicémie récurrente à salmonella non typhique
- => Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)
- => Cancer invasif du col utérin
- => Leishmaniose viscérale

↔ Classification OMS révisée pour les enfants et les nourrissons

Enfants de moins de 15 ans ayant une infection VIH confirmée :

- Chez les enfants > ou = 18 mois : confirmée par sérologie VIH
- Chez les enfants < 18 mois : confirmée par tests virologiques ou Ag

Stade 1

- => Asymptomatique
- => Lymphadénopathie généralisée

Stade 2

- => Hépatosplénomégalie
- => Prurigo
- => Dermatite séborrhéique
- => Infection extensive à papillomavirus humain
- => Infection extensive à molluscum contagiosum
- => Infections fongiques des ongles

- ⇒ Ulcérations orales récidivantes
- ⇒ Erythème gingival linéaire
- ⇒ Perlèche
- ⇒ Hypertrophie parotidienne
- ⇒ Zona
- ⇒ Infections chroniques ou récidivantes des voies aériennes (otite moyenne, otorrhée, sinusite)

Stade 3

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples

- ⇒ Malnutrition modérée inexplicée répondant mal à la prise en charge standard
- ⇒ Diarrhée persistante inexplicée de 14 jours ou plus
- ⇒ Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) de plus de 1 mois
- ⇒ Candidose orale (en dehors de la période néonatale)
- ⇒ Leucoplasie chevelue de la langue
- ⇒ Gingivite/périodontite aiguë ulcéronécrosante
- ⇒ Tuberculose pulmonaire
- ⇒ Pneumonie bactérienne sévère récidivante

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- ⇒ Affection pulmonaire chronique associée au VIH incluant une atteinte des petites voies aériennes à type de bronchectasie
- ⇒ Pneumonie interstitielle lymphoïde
- ⇒ Anémie inexplicée (<8 g/dl) et/ou neutropénie (<1000/mm³) et/ou thrombocytopénie (<50 000 /mm³) pendant plus d'un mois

Stade 4

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples

- ⇒ Syndrome cachectique ou malnutrition sévère inexplicé ne répondant pas correctement à un traitement adapté
- ⇒ Pneumonie à Pneumocystis
- ⇒ Infections bactériennes récurrentes présumées sévères (ex. empyème, pyomyosite, infection osseuse ou articulaire, méningite, à l'exclusion des pneumonies)
- ⇒ Herpès chronique (orolabial ou cutané d'une durée de plus de un mois)
- ⇒ Tuberculose extra pulmonaire

- ⇒ Sarcome de Kaposi
- ⇒ Candidose de l'œsophage
- ⇒ Toxoplasmose cérébrale (en dehors de la période néonatale)
- ⇒ Encéphalopathie à VIH

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- ⇒ Infection à cytomégalovirus (rétinite ou d'un organe autre que le foie, la rate ou les ganglions ; début à un mois ou plus)
- ⇒ Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite
- ⇒ Mycose disséminée (ex: histoplasmose, coccidioidomycose, pénicilliose,...)
- ⇒ Cryptosporidiose
- ⇒ Isosporose
- ⇒ Infection disséminée à mycobactéries atypiques
- ⇒ Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons
- ⇒ Infection herpétique viscérale
- ⇒ Fistule rectale acquise associée au VIH
- ⇒ Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellule B)
- ⇒ Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- ⇒ Cardiomyopathie ou néphropathie associée au VIH

II.1.2 Manifestations cliniques de la primo-infection

Les symptômes de la primo-infection sont peu spécifiques. Ils apparaissent entre deux et quatre semaines après la contamination, sous forme d'un syndrome pseudogrippal, ou mononucléosique. La fièvre est quasi constante, accompagnée de céphalées, de myalgies, d'asthénie. Les signes cutanéomuqueux associés sont une angine érythémateuse ou pseudomembraneuse comme dans la mononucléose infectieuse, et une éruption cutanée maculopapuleuse touchant essentiellement le tronc et la face. Peuvent s'y associer des ulcérations cutanéomuqueuses superficielles, surtout génitales et buccales. Dans plus de la moitié des cas, apparaissent au cours de la deuxième semaine des adénopathies multiples, cervicales, axillaires et inguinales. Des manifestations digestives à type de diarrhée avec douleurs abdominales sont présentes dans un tiers des cas. La durée d'évolution d'une primo-infection est en moyenne de deux semaines. [33]

II.1.3 Manifestations cliniques aux autres stades [24, 34,35]

En l'absence de dépistage précoce et donc de traitement, tant prophylactique que curatif, de nombreux patients découvrent leur séropositivité au stade sida, à l'occasion de l'apparition

d'une maladie opportuniste. La liste en est longue: atteintes pulmonaires, digestives, neurologiques, sarcome de Kaposi...

II.1.3.1 Les principales atteintes pulmonaires

L'atteinte pulmonaire est la 1^{re} manifestation du SIDA, dans plus de 50% des cas, et elle peut survenir ultérieurement dans près de 40% des cas. La fibroscopie avec lavage broncho alvéolaire est un examen indispensable qui doit être réalisé dans les meilleures conditions pour le patient et sur un temps court d'hospitalisation (au mieux 48 heures). Cela permettra notamment d'éviter que le patient n'appréhende cet examen s'il doit être represcrit à l'occasion d'un autre épisode. Parfois, une biopsie pulmonaire est nécessaire.

▪ La pneumonie à pneumocystis carini

Elle représentait, dans les premières années de l'épidémie, 80 % des atteintes pulmonaires ; elle reste encore la maladie d'entrée dans le Sida la plus fréquente (16 %). Ses symptômes sont les suivants : toux sèche, dyspnée croissante, fièvre fréquente rarement élevée, mais parfois c'est le seul signe. Les localisations extra pulmonaires sont rares (ganglions, moelle osseuse, rate, foie).

▪ Mycobactéries

M-tuberculosis se rencontre surtout aux stades précoces, et plus fréquemment en Afrique où elle serait l'affection inaugurale dans 20 % des cas. La séroprévalence de la tuberculose chez les personnes séropositives est de plus de 100 fois plus élevée que dans la population générale. Il ne s'agit d'une réactivation que dans 30 % des cas. Elle peut donner parfois des formes extensives graves avec miliaires nodulaires diffuses.

De nombreux autres organes peuvent être atteints : notamment, atteinte hépatique, splénique, médullaire, encéphalique, et surtout du tube digestif.

Elles se traduisent souvent par une forte fièvre, des troubles de l'absorption intestinale, une anémie chronique, une perte de poids, une diarrhée, des douleurs abdominales.

Elles peuvent provoquer des pneumopathies diffuses alvéolaires à un stade avancé de la maladie.

Biologie : anémie, neutropénie, VS élevée, phosphatases alcalines élevées.

M-atypiques et, en particulier, **Mycobacterium Avium Complex (MAC)**, sont des témoins du déficit immunitaire. Elles seraient plus fréquentes quand les CD4 sont inférieurs à 200 et surtout à 50/mm³ (5 %). Souvent les symptômes sont discrets : fièvre intermittente, sueurs nocturnes, anorexie, asthénie puis amaigrissement. Contrairement aux personnes non infectées par le VIH, les formes disséminées (foie, rate, moelle) sont fréquentes. Son diagnostic repose sur les hémocultures (quand le diagnostic est suspecté, la mise en route du traitement est débutée avant d'avoir reçu le résultat de ces hémocultures, car ces résultats ne sont souvent disponibles qu'après un délai d'un mois, en raison de la croissance lente des mycobactéries).

- **Les pneumonies bactériennes**

Elles sont 5 fois plus fréquentes que chez les sujets sains : les germes en cause sont, le plus souvent, le pneumocoque ou l'hémophilus. Elles surviennent souvent en association avec une atteinte ORL (les sinusites seraient plus fréquentes quand les CD4 < 50/mm³ ou < 5 %).

- **Les causes parasitaires ou fongiques**

Elles sont souvent découvertes fortuitement lors d'une fibroscopie. Il peut s'agir de toxoplasmose, de cryptococcose, de candidose, de cryptosporidiose, d'aspergillose (on le trouve notamment dans le cannabis), de coccidiomycoses (survenant surtout quand les CD4 sont inférieurs à 100/mm³, avec des localisations extra-pulmonaires dans 15 % des cas - notamment méningées - responsables d'un pourcentage élevé de mortalité), d'histoplasmose (dont le traitement repose sur l'itraconazole), de leishmanioses.

- **Le sarcome de Kaposi**

Maladie de Kaposi

Il s'agit de formes nodulaires et surtout avec des épanchements pleuraux ; parfois, il s'agit de formes sévères avec détresse respiratoire. Cette atteinte pulmonaire est devenue plus fréquente ces dernières années. Souvent le diagnostic de certitude ne peut être apporté que sur une biopsie faite au cours d'une fibroscopie bronchique. Il convient donc d'éliminer d'abord les autres causes d'infections broncho-pulmonaire, comme pneumocystose, CMV. Parfois, on obtient au scanner des images évocatrices.

- **La pneumonie interstitielle lymphoïde chronique**

Rare, elle fait suspecter le Sida chez un enfant de moins de 13 ans et séropositif pour le VIH. Cliniquement il y a une dyspnée d'effort pouvant évoluer vers une détresse respiratoire. Sur la radiographie pulmonaire on retrouve un syndrome interstitiel. Il n'y a pas de traitement spécifique, les symptômes sont soulagés par un traitement par corticoïdes¹.

- **Les sinusites**

Elles sont plus fréquentes chez les personnes infectées par le VIH. Cette fréquence s'expliquerait par la fréquence accrue des phénomènes allergiques chez les personnes séropositives. Le plus souvent, il s'agit de germes banals ; dans les formes chroniques, le *Pseudomonas aeruginosa* est en cause.

- **Diagnostic**

La radiographie pulmonaire peut parfois montrer des images évocatrices de pneumonie interstitielle diffuse disséminées, évocatrice de pneumocystose. Signalons un examen qui peut avoir un intérêt : il s'agit du rapport LDH/sodium (au dessus de 2 et surtout de 3-4, il peut être le témoin d'une pneumocystose débutante)

La fibroscopie bronchique avec lavage alvéolaire est l'examen clé qui permet le diagnostic dans plus de 90 % des cas. Dans certains cas, un 2^e examen est nécessaire et, si le pronostic vital est en jeu, une biopsie pulmonaire à thorax ouvert peut être nécessaire. Les hémocultures sont nécessaires au diagnostic des mycobactéries atypiques

II.1.3.2 Manifestations cutané-muqueuses

Les manifestations cutanées mineures sont fréquentes.

- **La dermatite séborrhéique**

Elle serait un signe précoce de l'infection à VIH. Elle se traduit par une desquamation sur fond érythrosique parfois limitée au nez, front, cuir chevelu ; parfois localisation thoracique et aux zones riches en glandes sébacées. Les récurrences sont fréquentes. Il semblerait qu'un champignon (*Mallassezia furfur*) favorise cette dermatite.

Sa fréquence est la suivante : 10% chez les asymptomatiques, 40% chez les ARC, 45 à 80% chez les SIDA.

Impétigo, folliculite, polydermite (staphylocoques, streptocoques). Les lésions eczématiformes avec tendance à l'impétiginisation sont fréquentes

- **Candidoses buccales**

Cette candidose est provoquée le plus souvent par le champignon *Candida albicans*, ce dernier se manifeste par un grand dépôt blanchâtre sur la langue et autre partie de la bouche, avec brûlure et goût dit "métallique" dans la bouche.

Dans le cadre d'une infection au VIH/SIDA, si la candidose n'est pas traitée, elle peut évoluer en candidose de l'œsophage.

- **Le Molluscum contagiosum**

Il se traduit par une papule de 5 mm de diamètre ombiliquée, couleur peau saine, donnant l'impression d'une lentille posée sur la peau, localisée au visage. Son évolution se fait par poussées. Ce serait un signe de mauvais pronostic.

- **Le prurit et le prurigo**

Le prurigo se traduit par l'apparition répétée de lésions rouges, surmontées d'une vésicule, souvent localisées au niveau des jambes. Il est souvent très prurigineux. Parfois, il est secondaire à une folliculite dont le traitement peut améliorer le prurigo. Parfois, il est secondaire à une parasitose intestinale (helminthiase) dont le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles. Plus rarement, il peut survenir en cas de lymphome.

- **Les dermatophytoses**

Surtout aux stades ARC et SIDA, elles sont souvent associées aux mycoses. Le diagnostic se fait à l'examen direct.

- **Le terrain allergique**

Il est plus fréquent chez le sujet infecté par le VIH que chez le sujet sain. Il est favorisé par la carence en vitamine E

- **Les infections à papillomavirus**

Elles peuvent être localisées au niveau du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du périnée, du canal anal, du pénis et de l'urètre.

- **Les cancers ano-génitaux**

Notamment les lésions cancéreuses intra-épithéliales du col de l'utérus, associés à des papillomavirus étant plus fréquents chez les personnes infectées par le virus VIH, le diagnostic de ces infections est très important.

Son diagnostic est confirmé par les frottis, la colposcopie ou l'anuscopie avec biopsies.

Préventivement, il importe que les femmes séropositives fassent régulièrement des frottis cervico-vaginaux de dépistage ; au même titre que cela est conseillé pour toutes les femmes, mais avec une plus grande fréquence (tous les six mois).

Les manifestations cutanées majeures sont fréquentes.

- **La leucoplasie chevelue serait spécifique du VIH**

Il s'agit d'excroissances blanches striées, sur le bord latéral de la langue. La cause en serait l'EBV ou l'HPV.

- **Le zona**

Il survient chez 20 à 30% des patients séropositifs ; souvent, picotements ou douleurs suivis d'une éruption de vésicules au niveau du torse, parfois très prurigineuses ou douloureuses. En cas de localisation au niveau des yeux, une consultation en ophtalmologie devra être prise en urgence. Parfois, les douleurs peuvent persister au-delà de la cicatrisation des vésicules. Les vésicules du zona peuvent être contaminantes pour les personnes, séropositives ou non, qui n'auraient jamais fait antérieurement de varicelle (5% de la population) : ces deux infections sont déclenchées par le même virus.

▪ Le sarcome de Kaposi

Il s'agit d'une tumeur vasculaire qui a été découverte avant l'apparition de l'épidémie du SIDA. Chez les sujets non séropositifs, elle est rare, touchant souvent des patients de plus de 60 ans, donnant des localisations distales (membres inférieurs) avec une certaine fréquence en Europe de l'Est, Centrale, et sur le pourtour méditerranéen (populations d'origine juive), engageant rarement le pronostic vital.

En Afrique, il existe à l'état endémique, surtout en Afrique équatoriale (Zaïre, Ouganda, Kenya), et se manifeste de façon plus agressive, touchant une population plus jeune et avec des localisations viscérales et ganglionnaires.

Des sarcomes de Kaposi ont été décrits chez des patients transplantés recevant des traitements immunosuppresseurs. Ces formes sont à rapprocher de celles observées fréquemment en association avec des lymphomes.

La forme la plus fréquente, actuellement, est celle observée au cours du SIDA. Il est particulièrement fréquent chez les homosexuels (21%), et plus rare chez les personnes des autres groupes "à risque" (moins de 3%). 80 à 90% des patients atteints sont homosexuels (quelques cas ont aussi été décrits chez des homosexuels non infectés par le VIH). Chez les femmes, il est rare (3,5%) ; cette fréquence est plus élevée en cas de partenaire bisexuel. Ce fut, au début de l'épidémie, la première manifestation du SIDA chez près de 40% des homosexuels ; depuis 1989, sa prévalence comme signe inaugural du Sida a diminué. Maintenant, il survient surtout à des stades plus avancés de la maladie, souvent chez des personnes ayant des CD4 inférieurs à 200/mm³, avec une plus grande fréquence des formes pulmonaires graves et des atteintes cutanées étendues avec œdèmes importants.

Plusieurs facteurs joueraient un rôle dans l'apparition du sarcome de Kaposi : l'herpès virus HHV8 (qui a été aussi retrouvé dans deux autres pathologies touchant les personnes séropositives : le lymphome BCBL et la maladie de Castelman), la protéine tat du VIH (qui agirait en synergie avec le bêta-FGF), des cytokines ou facteurs de croissance participant à la prolifération et à la différenciation cellulaire (dont l'activité serait stimulée par tat et qui sont synthétisées par les cellules du sarcome de Kaposi) comme le TNF alpha, l'interleukine 1, l'interleukine 6, le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), le TGF bêta (Transforming Growth Factor), le bêta-FGF (Fibroblast Growth Factor Basic), l'oncostatin M.

Symptômes du sarcome de Kaposi dans le cadre du SIDA :

Souvent, il s'agit d'une forme localisée, peu extensive à son début, dans 30% des cas : papule ou nodule infiltré rouge, violacée ou marron, évoluant vers des lésions en plaque parfois douloureuses.

Souvent localisée aux extrémités, notamment plante des pieds, au début, puis toutes les parties du corps. Les atteintes muqueuses, notamment du palais dans plus de 50 % des cas, peuvent être inaugurales. Souvent le diagnostic est évident : la biopsie cutanée permet d'apporter le diagnostic histologique de certitude.

Il existe des formes avec localisations viscérales multiples dans plus de 50% des cas, souvent associées à d'autres affections opportunistes : notamment pulmonaires ou digestives ; dans les formes très évoluées on peut noter un lympho-œdème de la face ou des membres inférieurs.

Seules les formes pulmonaires, ou les exceptionnelles formes digestives hémorragiques, peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Des complications dues à certains traitements peuvent mettre aussi en jeu le pronostic vital. Le pronostic est aussi parfois modifié en raison des troubles de l'alimentation, secondaires à des atteintes buccales parfois importantes.

L'aspect histologique est très spécifique : la biopsie montre une prolifération angiomateuse et fibroblastique (cellules fusiformes "spindle cells") entrecoupée de fentes vasculaires et de dépôts d'hémosidérine.

II.1.3.3 Les principales manifestations digestives

- **Les œsophagites**

Elles peuvent être dues à des champignons, (candidose buccale puis œsophagienne), à des virus (herpès simplex-1 ou cytomégalovirus) ou plus rarement des mycobactéries.

- **Les diarrhées**

Principalement infectieuses (salmonelles, shigelles, clostridium difficile, mycobactérie aviaire) ou parasitaires (cryptosporidium, microsporidium), elles entraînent une perturbation importante de la qualité de vie par l'impériosité et le nombre de selles journalières. Leur retentissement sur l'hydratation et la nutrition du patient peut être important.

II.1.3.4 Les principales manifestations neurologiques

Les protéines du VIH présentent un tropisme particulier pour certaines cellules du système nerveux. La pénétration du virus est précoce. La principale cellule infectée est le macrophage. L'infection des neurones n'a pas pu être démontrée. La mort des neurones serait secondaire à plusieurs mécanismes, par l'intermédiaire des protéines gp120, tat et nef du VIH. La neurotoxicité de la gp120 se ferait directement, ou en amplifiant des mécanismes neurotoxiques : glutamate par l'intermédiaire des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate), modification des concentrations intra-neurales du calcium. D'autres facteurs, sécrétés par les macrophages infectés ou activés, interviendraient : Tumor Necrosis Factor, monoxyde d'azote, acide arachidonique, etc.

Devant tout symptôme neurologique ou neuro-psychiatrique, un scanner encéphalique doit être prescrit et réalisé dans les 48 heures, une IRM peut être demandée. La ponction lombaire est parfois utile au diagnostic. L'Électro-encéphalographie (EEG), examen peu coûteux, permettrait de dépister des atteintes infra cliniques plusieurs mois - voire plusieurs années - avant la mise en évidence des anticorps de la sérologie (scanner normal) : soit anomalies ponctuelles de la toxoplasmose, soit signes de souffrance cérébrale diffuse des encéphalites. Plus d'1/3 des patients au stade SIDA présentent une affection opportuniste du système nerveux. Se rappeler qu'une fièvre avec des céphalées peut être soit un début de grippe, soit un début de toxoplasmose cérébrale. La toxoplasmose est la cause la plus fréquente des atteintes neurologiques, réalisant un aspect d'abcès cérébral le plus souvent multiple.

▪ Les atteintes cérébrales focales

Elles peuvent se manifester par des céphalées, une atteinte motrice ou sensitive, des convulsions, une cécité, des troubles de la personnalité, une confusion, une désorientation - voire un coma. Au scanner, on trouve une lésion en cocarde faite d'une lésion cerclée d'une couronne hyperdense prenant le contraste, entourée d'une hypodensité périphérique souvent importante et traduisant l'œdème. Cet aspect peut aussi se retrouver avec le cryptocoque, et le plus souvent avec le candida ou un lymphome nécrosé. La présence d'anticorps antitoxoplasmique dans le LCR serait évocatrice. La biopsie cérébrale est parfois proposée, mais dans le doute, un traitement doit être entrepris sans tarder.

Le traitement d'entretien à vie est nécessaire, car les rechutes sont constantes dès l'arrêt du traitement. Le lymphome cérébral peut donner des symptômes proches des encéphalites : des pertes de mémoire, des troubles confusionnels, des changements de la personnalité, une paralysie partielle ; ainsi que céphalées, convulsions. Son diagnostic repose parfois sur le scanner et/ou l'IRM qui montrent la lésion sous forme d'une zone cérébrale prenant le contraste entouré d'un halo hypodense souvent modéré traduisant l'œdème. Le diagnostic différentiel avec la toxoplasmose est parfois difficile. La ponction lombaire et/ou la biopsie cérébrale sont parfois nécessaires pour affirmer avec certitude le diagnostic.

▪ Les encéphalites

15 % à 30 % des personnes séropositives font une encéphalite : le plus souvent leurs CD4 sont inférieurs à 100/mm³. Des sous-types de cellules monocytaires-macrophagiques, les monocytes exprimant les molécules de surface cellulaires CD14/CD16 et CD14/CD69, sont plus souvent rencontrés au stade Sida, et surtout en cas d'encéphalites (Lancet, 1997, 349, 9053, 692) ; ces monocytes favoriseraient l'exposition des neurones à des facteurs toxiques à l'origine de certaines encéphalites. Concernant ces facteurs toxiques, l'oxyde nitrique pourrait jouer un rôle important : sa synthèse est huit fois plus élevée chez les personnes atteintes d'encéphalite, en comparaison avec les personnes séronégatives, et la gp41 du VIH, dont les taux sont plus élevés en cas d'encéphalite à VIH, peut accroître sa synthèse.

Parfois, les signes cliniques sont peu évocateurs (par exemple, troubles minimes de la mémoire) : il ne faut donc pas hésiter à recourir à des examens complémentaires comme l'EEG (existe-t-il un ralentissement global ?) ou, mieux, comme le scanner et l'IRM. Parfois, les symptômes correspondent en fait à une dépression ; mais une dépression et une encéphalite peuvent aussi survenir simultanément. Le CMV est la cause la plus fréquente (souvent d'évolution rapide) : ce peut être aussi l'herpès, ou les mycobactéries atypiques. Elles sont souvent d'apparition tardive, souvent précédées par d'autres affections opportunistes, et surviennent donc à un stade où le déficit immunitaire est majeur. L'encéphalite due au virus du zona, qui est rare, peut survenir à un stade précoce.

Elles se traduisent par un syndrome confusionnel aigu, souvent fébrile, avec des troubles mnésiques, une difficulté à la concentration, une lenteur d'idéation ; parfois, il y a des troubles de l'équilibre ou de la coordination des gestes, une faiblesse des membres inférieurs, une hyper-réflexie. Parfois, les troubles sont frustes, limités à la lenteur d'idéation (une

impression que la pensée se ralentit), à des troubles cognitifs, des troubles de la mémoire qui s'installent très progressivement, une difficulté à la concentration. Parfois, la personne ne se rend pas compte de ses troubles (se désintéressant même de tout ce qui la concerne) et ce sont ses proches qui l'inciteront à en parler à son médecin. Dans les formes évolutives, la confusion mentale est sévère, avec impotence motrice et incontinence, et perte de son autonomie pour les actes de la vie quotidienne. Au scanner, on note une dilatation ventriculaire et une atrophie corticale. L'encéphalite due à l'action directe du VIH (*Aids Dementia Complex*) donne des signes similaires.

La leuco-encéphalite multifocale progressive, qui est une manifestation rare, est liée au JC papovavirus. Elle occasionne une démyélinisation (perte de la gaine des nerfs) de la substance blanche responsable de troubles du langage (aphasie), de troubles de la vision, de faiblesse d'un membre ou d'un côté du corps, de perte de la sensibilité d'un membre ou d'un côté du corps, de cécité unilatérale, d'ataxie. Au scanner, on note une hypodensité diffuse ; à l'IRM, des lésions touchant la substance blanche. Les JC papovavirus peuvent être mis en évidence par PCR au niveau du LCR. Les traitements (cytosine arabinside) sont peu efficaces : des études sont en cours avec le topotécan (un inhibiteur de la topoisomérase 1, qui est actif in vitro sur le virus JC). Bien que le pronostic ne soit pas bon, des rémissions spontanées ont été décrites.

▪ Les méningites

Le cryptococcus néoformans est le plus souvent en cause. Le syndrome méningé est souvent discret, avec souvent des céphalées intenses, caractéristiques quand elles sont frontaux-orbitaires et associées à des nausées et à des troubles de la vision. Parfois les signes sont limités, au début, à une fièvre, un amaigrissement et à une AEG. Parfois, les signes sont associés ou précédés par des lésions cutanées papulo-érythémateuses pouvant devenir nodulaires, avec bordure érythémateuse ou croûteuse. Des localisations pulmonaires sont possibles et, dans les formes avancées, avec des disséminations à de nombreux organes. Au LCR, on note parfois une hyperleucocytose modérée, avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie ; mais souvent, la ponction lombaire est normale. Le diagnostic se fait à l'examen direct du LCR, et surtout aux cultures, et par la recherche dans le sang et le LCR de l'ag du cryptococcoque.

Les autres causes sont très rares : mycobactéries atypiques, tuberculose et listéria.

▪ Les rétinites

Près de 70 % des patients atteints de SIDA présentent des nodules dysoriques ou nodules cotonneux à l'examen du Fond d'œil, mais la plupart n'ont pas d'atteinte de la vision.

La rétinite à Cytomégalovirus (CMV) est la plus fréquente : elle apparaît souvent quand le taux de lymphocyte T CD4 est inférieur à 50/mm³ ou à 5 %. Elle se traduit par une étroitesse et une irrégularité des vaisseaux rétiniens, l'apparition d'exsudats et d'hémorragies traduisant l'occlusion vasculaire. Les atteintes sont souvent récidivantes. Ces lésions peuvent évoluer vers la cécité. Les atteintes rétiniennes constituent 80 % des pathologies dues au VIH.

La chorio-rétinite due à *Toxoplasma gondii* est plus rare et d'apparition plus tardive.

Les infections à CMV sont fréquentes en cas de taux de lymphocyte T CD4 inférieurs à 50/mm³ : la localisation oculaire (rétinite) est la plus fréquente ; les localisations intestinales, œsophagiennes, pulmonaires, neurologiques (autres que rétinites), pancréatiques, thyroïdiennes, rénales, vésicales, hépatiques et au niveau des glandes surrénales sont plus rares. Une virémie à CMV positive prédit à 50 % une localisation du CMV dans les 6 mois. Si deux virémies sont positives, la survenue d'une localisation du CMV est hautement probable dans les 3 mois.

▪ La myélite

La myélite se traduit par des paresthésies, puis des parésies (diminution de la force musculaire des deux membres inférieurs) associée à des signes sensitifs. Il y a souvent une spasticité ou une ataxie et, à un stade plus avancé, une incontinence urinaire. Parfois, une encéphalite subaiguë est associée.

▪ Les neuropathies périphériques

L'infection par le VIH peut se traduire par une polynévrite sensitivo-motrice bilatérale et symétrique : d'abord troubles sensitifs à type de paresthésies (fourmillements) douloureuses, puis apparition de troubles moteurs avec amyotrophie.

Le cytomégalovirus peut toucher les nerfs périphériques, notamment les racines nerveuses, l'affection se traduisant par de fortes douleurs aux jambes, entraînant une faiblesse et un

engourdissement s'étendant aux bras et au reste du corps, avec atteinte des fonctions rénales et intestinales. L'examen du liquide céphalo-rachidien est utile au diagnostic.

Certaines neuropathies périphériques sont secondaires à certains médicaments : surtout ddC, mais aussi D4T, ddI.

II.2 LES SIGNES BIOLOGIQUES

Les examens biologiques montrent habituellement une lymphopénie.

Un syndrome mononucléosique est possible.

La numération des sous-populations lymphocytaires (non indispensable) montre une lymphopénie CD4, une diminution du rapport CD4/CD8 et une augmentation des lymphocytes CD8. Une thrombopénie modérée est fréquente. [35]

Classiquement, l'évolution de l'infection par le VIH s'accompagne de la diminution progressive des chiffres d'hémoglobine, de leucocytes et de plaquettes. L'utilisation de la zidovudine (AZT) est à l'origine d'anémie, de macrocytose, de neutropénie, de thrombopénie. De nombreuses drogues anti-infectieuses (triméthoprim-sulfaméthoxazole, pentamidine, pyriméthamine, sulfadiazine, ganciclovir...) présentent aussi une toxicité hématologique.

Ces anomalies sanguines périphériques, très variées, sont répertoriées **au tableau IV** Il faut signaler qu'une hyper-lymphocytose est possible, conséquence de la primo-infection VIH, d'une splénectomie, ou apparemment isolée. En revanche, un développement concernant la thrombopénie, retrouvée dans environ 40% des cas, est nécessaire [36].

Tableau IV: Anomalies Hématologiques au cours de l'infection par le VIH [36].

Anomalies sanguines périphériques
<ul style="list-style-type: none">-Anémie arégénérative-Leuconutropénie-Lymphopénie-Thrombopénie-Bi- ou pancytopénie-Cellules lymphoplasmocytaires-Monocytes vacuoles-Hyperéosinophilie-Poïkilocytose-Erythromyélemie
Anomalies médullaires
<ul style="list-style-type: none">-Hypercellularité ou hypocellularité médullaire-Dysérythropoïèse-Aspect mégaloblastique-Érythrophagocytose-Raréfaction des adipocytes-Dilatations vasculaires-Hyperplasie mégacaryocytaire-Dysmégacaryocytopoïèse-Hyperplasie plasmocytaire-Dysgranulopoïèse-Dysmyélopoïèse-Aplasie médullaire (sida confirmé)-Myélofibrose-Éosinophilie-Sidéroblastes en couronne (rarement)-Granulomes-Fibrose réticulinique-Histiocytose (rare)-Infiltrats de lymphocytes atypiques-Aspects de nécrose

II.2.1 Lymphopénie CD4

La lymphopénie chez le sujet séropositif touche préférentiellement les lymphocytes CD4 (T4), aux fonctions principalement auxiliaires, considérés comme les lymphocytes «chefs d'orchestre» des réponses immunitaires. La diminution du nombre de cellules CD4 et l'augmentation des cellules CD8 surviennent dès la séroconversion VIH. Dans les jours qui suivent la primo-infection, le nombre des lymphocytes CD4 peut fortement diminuer, puis une augmentation suit avec, parfois, une lymphocytose. Une diminution de 200 à 300 CD4 s'observe généralement au cours de l'année suivant la primo-infection. Puis, lors de la période de latence clinique (pendant plusieurs années), la chute se ralentit, mais reste régulière (perte de 20 à 50 cellules CD4/ μ l et par an, parfois plus). Lors de la progression de la maladie, la chute s'accélère, précédant l'entrée dans le sida d'environ 18 mois.

L'évaluation conjointe des lymphocytes CD8 (T8), cytotoxiques et suppresseurs, est réalisée par double marquage en immunofluorescence à l'aide de la cytométrie de flux. La diminution des cellules CD4 rend compte de la diminution du rapport CD4/CD8 (< 1). Devant la fréquente augmentation des lymphocytes CD8 (et parmi eux surtout les T cytotoxiques ; augmentation secondaire à des infections virales dues par exemple à l'EBV ou au CMV, si fréquentes sur un tel terrain) conduisant à une inversion du rapport CD4/CD8, l'utilisation de ce rapport tend à être abandonnée au profit de la valeur absolue des lymphocytes CD4.

Ainsi, la numération des cellules CD4 est l'examen central de la surveillance biologique de l'infection par le VIH. Il est clair aujourd'hui qu'elle n'a acquis cette valeur que dans cette seule pathologie : le chiffre absolu des lymphocytes CD4, cible cellulaire préférentielle du VIH, représente un élément pronostique à ce jour bien établi [37, 38] et considéré même comme un élément prédictif du décès. Ce paramètre est bien corrélé à l'apparition d'une infection opportuniste (ou non) et la plupart des cliniciens admettent les « bornes » suivantes :

- au-dessus de $0,5 \times 10^9$ lymphocytes CD4/l (ou 500/ μ l) : pas de risques infectieux à court terme ;
- entre 200 et 500 CD4/ μ l : un contrôle biannuel est suffisant, mais la surveillance du séropositif est généralement renforcée pour une valeur inférieure à 350 (contrôle trimestriel); on accorde aussi une valeur péjorative à une décroissance rapide des CD4 en dessous de 500 ;

II.2.2 Thrombopénie [39]

Fréquemment rencontrée au cours de l'infection par le VIH, elle ne semble cependant pas avoir d'influence notable sur l'évolution clinique, le sujet VIH séropositif ne présentant que cette anomalie restant d'ailleurs classé dans le stade 1 (infection asymptomatique chronique) de la classification CD de l'OMS.

Cette thrombopénie est considérée comme d'origine périphérique avec un myélogramme riche en mégacaryocytes et est fréquemment associée à la présence d'immunoglobulines liée aux plaquettes. Cependant, l'incidence non négligeable d'immunoglobulines (de classe IgG surtout) liées aux plaquettes (IgG-P) chez des patients séropositifs non thrombopéniques retire à cette anomalie biologique une partie de sa valeur diagnostique. La présence d'IgG-P en l'absence de thrombopénie rend probable l'hypothèse de l'existence et de la persistance de particules antigéniques du VIH à la surface plaquettaire. En effet, au cours des purpuras thrombopéniques autoimmuns «classiques», les IgG-P sont absentes après normalisation du chiffre plaquettaire. On s'accorde à penser que l'association d'IgG-P et d'une thrombopénie profonde n'est pas un argument décisif pour expliquer l'hyper destruction plaquettaire, un effet de dilution est connu quand le chiffre des plaquettes est normal.

II.2.3 Syndrome mononucléosique

En pratique, un syndrome mononucléosique est la conséquence de certaines infections virales (CMV, virus des hépatites, EBV...), mais caractérise aussi la primo-invasion par le VIH.

Chez un sujet VIH séropositif, l'association leucopénie et/ou thrombopénie à la numération sanguine et présence de lymphocytes hyperbasophiles à la formule, dont la morphologie ne permet pas de les différencier des lymphocytes de la mononucléose infectieuse, est fréquemment constatée. Si le sujet n'est pas connu comme séropositif pour le VIH, une enquête sérologique s'impose. [1]

II.3. L'EVOLUTION DE LA MALADIE

Infection aiguë [40]

On l'appelle aussi "infection primaire à VIH" ou "syndrome de séroconversion". Dans 40 à 90% des cas, elle s'accompagne de symptômes cliniques. La durée d'incubation entre l'exposition et l'apparition de ces symptômes varie en général de 2 à 4 semaines.

Certaines personnes présentent une fièvre avec éruption cutanée, arthralgies et adénopathies multiples lors de la séroconversion. Il arrive qu'un syndrome neurologique aigu se produise

mais il évolue le plus souvent spontanément vers la guérison. La méningite aseptique, la neuropathie périphérique, l'encéphalite et la myélite font partie de ce syndrome. Des troubles graves accompagnant la séroconversion laissent présager une évolution à long terme plus défavorable. La plupart des sujets qui ont des symptômes vont consulter, mais le diagnostic, pour de multiples raisons, n'est pas posé le plus souvent. Premièrement, il arrive que le praticien n'envisage pas une infection par le VIH. Deuxièmement, il peut attribuer le tableau clinique, qui n'est pas très spécifique, à une autre cause, le paludisme par exemple. Troisièmement, les tests sérologiques restent en général négatifs à ce stade. Ils ne deviennent positifs qu'entre 4 et 12 semaines après l'infection, la séroconversion intervenant pour 95% des sujets dans les six mois qui suivent la transmission. C'est la mise en évidence d'ARN viral dans le plasma qui pose le diagnostic de l'infection aiguë.

Infection par le VIH asymptomatique [40]

Chez l'adulte, la période de latence de l'infection par le VIH jusqu'au début de la maladie liée au virus et au SIDA est d'une durée longue et variable. Une personne infectée par le VIH peut rester asymptomatique pendant 10 ans ou plus. La grande majorité des enfants infectés par le VIH le sont pendant la période périnatale. Pour eux, la période asymptomatique est plus courte.

Alors que quelques nourrissons tombent malades durant les premières semaines de la vie, la plupart des enfants évoluent vers la maladie avant d'avoir atteint l'âge de deux ans. Quelques-uns se maintiennent en bonne santé pendant plusieurs années.

Adénopathie généralisée persistante (AGP)

Elle se définit comme une tuméfaction des ganglions localisés dans au moins deux sites en dehors de l'aîne. A ce moment, la lymphe est le principal réservoir du VIH. Cette adénopathie se déclare chez environ un tiers des personnes infectées par le VIH et ne présentant pas d'autres symptômes. On note une tuméfaction persistante, généralisée, symétrique et non douloureuse des ganglions. Elle n'a aucune signification particulière pour le pronostic. [40]

Evolution de l'infection à la pathologie associée au VIH et au SIDA

Chez presque toutes (pour ne pas dire toutes) les personnes infectées par le VIH, la pathologie associée au VIH et au SIDA finit par s'installer.

Cette progression est plus rapide chez certains sujets, la vitesse dépendant des caractéristiques du virus et de l'hôte. En ce qui concerne le virus, il s'agit du type et de la souche: le VIH-1 et, au sein de ce type, certaines souches provoquent une évolution plus

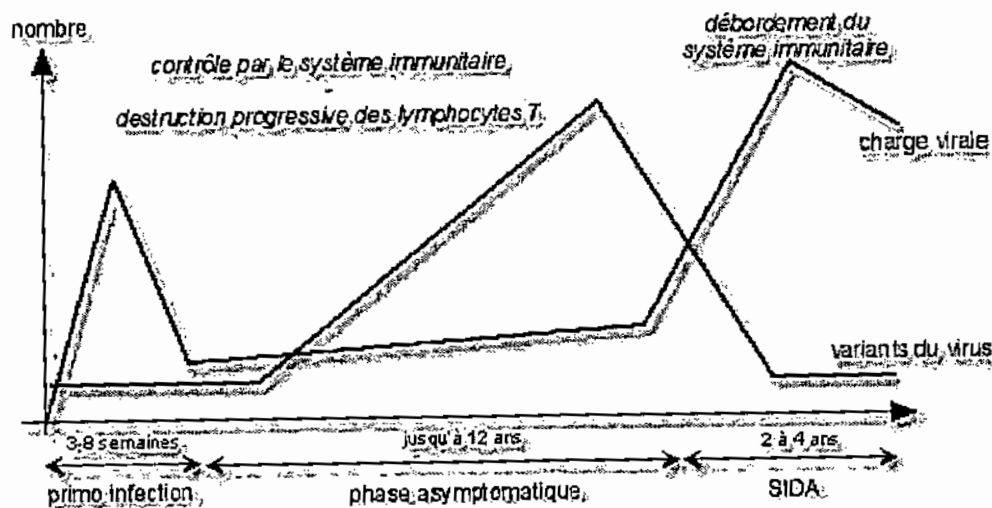
rapide. Pour l'hôte, les facteurs d'une évolution plus rapide comprennent l'âge, moins de 5 ans ou plus de 40 ans, les infections concomitantes et peut-être des facteurs génétiques. [40]

Progression de l'immunodéficience

A mesure que l'infection par le VIH progresse et que l'immunité décline, les sujets deviennent plus sensibles aux infections, qui comprennent la tuberculose, la pneumonie et des mycoses récidivantes de la peau, de l'oropharynx et le zona. Celles-ci peuvent survenir à n'importe quel stade de l'évolution de l'infection et de l'immunodéficience. Certains patients présentent des symptômes généraux (fièvre inexpliquée et perte de poids), que l'on a appelé "ARC" ou "para-SIDA". Il arrive que certains développent une diarrhée chronique s'accompagnant d'une perte de poids, souvent appelée maladie de la maigreur (ou syndrome cachectisant ou syndrome d'amaigrissement).

Certaines maladies liées spécifiquement au VIH surviennent le plus souvent à un stade avancé de l'immunodéficience. Il s'agit de certaines infections opportunistes (comme la méningite cryptococcique) et de certaines tumeurs (comme le sarcome de Kaposi). A ce stade tardif, les sujets meurent en général en moins de deux ans, à moins de recevoir un traitement spécifique contre le VIH. On nomme parfois ce stade "SIDA avancé". [40]

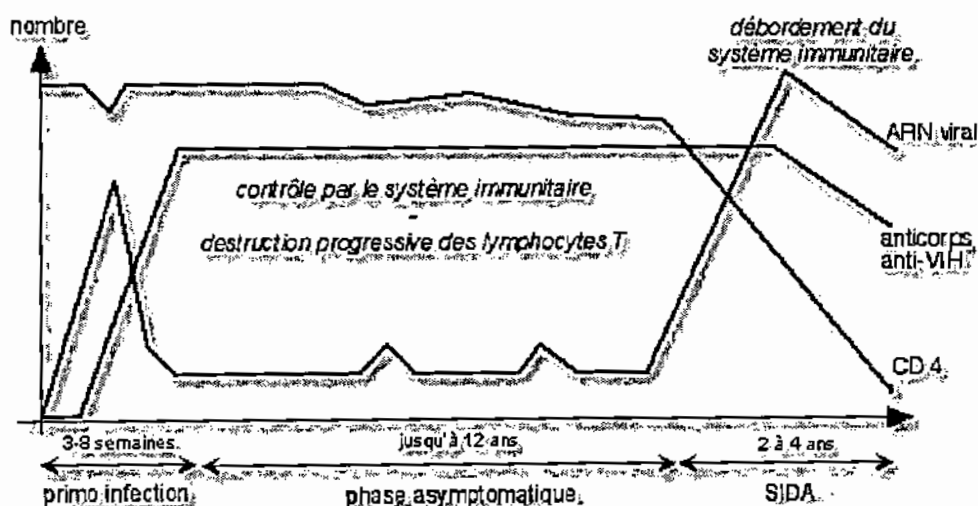
Figure 4 : Evolution de l'infection par le VIH in WWW.VIH/SIDA.com par Gilles Furelaud et Benjamin Pavie



Parallèlement à l'évolution de l'infection, un certain nombre de paramètres varie : la quantité de CD 4 (correspondant au nombre de lymphocytes - elle diminue donc pendant la phase asymptomatique), la quantité d'ARN viral (correspondant au nombre de virus), et les anticorps anti-VIH. Ces derniers montrent la réaction du système immunitaire face à

l'infection par le VIH. Ils apparaissent lors de la primo-infection (qui dure de 3 à 8 semaines).

Figure 5 : Evolution de quelques paramètres lors de l'infection par le VIH, in WWW.VIH/SIDA.com par Gilles Furelaud et Benjamin Pavie



III. LES MECANISMES IMPLIQUES DANS LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

III.1 L'augmentation de la $\beta 2$ -microglobuline ($\beta 2m$) [38]

Son augmentation est liée à l'accélération du taux de remplacement de certaines membranes cellulaires par augmentation du turn over de certaines populations lymphocytaires. Si les avis restent partagés quant à son intérêt discriminatif pour le diagnostic de sida ou de syndromes apparentés, la permanence d'un taux sérique élevé de $\beta 2m$, en dehors de toute atteinte rénale, est cependant considérée comme le témoin d'une stimulation immunitaire chronique et refléterait directement l'activation des cellules cibles du VIH (cellules CD4 et macrophages) dans tous les tissus et pas uniquement dans le sang périphérique. Sachant que l'activation des cellules CD4 favorise la réplication du VIH, on accorde ainsi une valeur pronostique à une $\beta 2m$ sérique initiale élevée ($> 3 \text{ mg/l}$), dont le taux paraît corrélé au degré de dysimmunité des sujets infectés.

III.2 Déplétion des lymphocytes CD4

Les lymphocytes CD4 sont une des cibles cellulaires privilégiées du VIH. La déplétion des lymphocytes CD4, une des causes du déficit immunitaire et élément prédictif d'une évolution vers le sida, est probablement multifactorielle. Les mécanismes évoqués, non mutuellement exclusifs, sont :

- l'effet cytopathogène du VIH ;
- la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps ;
- les phénomènes auto-immuns (anticorps anti-CD4, anti-HLA classe II, ...);
- la mort cellulaire programmée ou apoptose, par interaction moléculaire gp120-CD4 ou intervention de superantigènes (le VIH ou des peptides viraux pourraient agir comme superantigènes) [41] ;
- la production de cytokines (boucle d'amplification entre le TNF et le VIH);
- l'infection des progéniteurs lymphocytaires (en fait, l'atteinte médullaire est multifactorielle : infection des cellules souches, anomalies de production des facteurs de croissance et du microenvironnement médullaire, médicaments médullotoxiques) ;
- les cofacteurs infectieux (viraux : cytomégalovirus [CMV], Epstein-Barr virus [EBV], *Herpès simplex virus*, *Human Herpès virus 6* [HHV6], virus des hépatites B et C [VHB, VHC], HTLV-I; bactériens : *Mycobacterium tuberculosis* ou atypique, mycoplasmes (*Mycoplasma fermentans*, *M. genitalium*, *M. pirum*, ...).

Au total, les anomalies immunitaires décrites au cours de l'infection par le VIH ne sont pas restreintes à la seule déplétion des lymphocytes CD4, un déficit fonctionnel, partiellement indépendant du déficit quantitatif et touchant les cellules épargnées par le virus, semble exister précocement, avec un comportement de cellules naïves des lymphocytes CD4. Une réponse de type TH1, normalement prédominante, semble remplacée par une réponse de type TH2, produisant de IL-10 à l'origine de forts signaux négatifs pour l'ensemble des lymphocytes T. Par ailleurs, les anomalies immunitaires concernent aussi les monocytes/macrophages, les cellules NK, les lymphocytes B, les organes lymphoïdes (moelle osseuse, thymus, ganglions, rate, ...). L'infection par le VIH représente ainsi une atteinte globale du système immunitaire.

III.3 Hyperimmunoglobulinémie IgG

L'hyperimmunoglobulinémie polyclonale, précoce touche les 3 classes majeures d'immunoglobulines : IgG, IgM et IgA, mais aussi les IgD et les IgE. L'aspect immunoélectrophorétique est parfois oligoclonal, voire même monoclonal.

Une immunoglobuline monoclonale sérique est en effet reconnue dans près de 10% des cas au sein d'une hyperimmunoglobulinémie polyclonale. La présence d'un composant monoclonal sérique, le plus fréquemment de taux faible, peut s'expliquer par l'altération des fonctions régulatrices des cellules T

Au cours de l'infection par le VIH, une réponse de type TH1, normalement prédominante, semble remplacée par une réponse de type TH2, produisant de l'IL-10, à l'origine de forts signaux négatifs pour l'ensemble des lymphocytes T. Il est à noter que le macrophage semble avoir un rôle ambigu puisqu'on tant que producteur d'IL-12, il favorise le développement des cellules TH1, mais peut également l'inhiber par la production d'IL-10, cytokine inhibitrice de la production des cytokines TH1.

IV. LE ROLE DES HORMONES THYROÏDIENNES

IV.1. LA THYROÏDE

IV.1.1 Historique :

Edward C. Kendall chimiste à la Mayo Clinic, isole le premier, dès 1910, le principe actif de la glande thyroïde. Un des plus beaux exploits de ce travailleur infatigable se situe le jour de Noël de 1914, lorsqu'il obtient la forme cristalline d'une substance qu'il désigne tout d'abord sous le nom d'« iodine A ». Trois tonnes de glande thyroïde de porc seront nécessaires pour obtenir 33 g de cristaux d'« iodine A », qui est en fait de la thyroxine pure. Le prix de 350 \$ au gramme ne couvre pas les frais de production par Squibb & Sons de New York. Kendall, pionnier de la thyroïde, sera consacré prix Nobel en 1950, 40 ans plus tard, après avoir défriché le champ des hormones surrénales [9].

IV.1.2 Anatomie générale [42]

La thyroïde est située à la partie antéro-inférieure du cou, en avant des six premiers anneaux trachéaux, sous le cartilage thyroïde. On distingue deux lobes latéraux : le lobe droit et le lobe gauche, reliés par l'isthme.

On peut trouver au-dessus de l'isthme, sur la ligne médiane, un vestige de la migration des cellules thyroïdiennes lors de l'embryogenèse : la pyramide de Lalouette. En effet, la glande

thyroïde dérive embryologiquement de l'épithélium pharyngien qui se développe devant le larynx et la trachée.

Son poids moyen est de 30 grammes. Ses dimensions sont d'environ 5 à 6 cm pour la hauteur et 2 cm pour la largeur pour chaque lobe et 1,5 à 2 cm pour l'épaisseur. Sa couleur est brun rougeâtre et sa consistance molle.

La loge thyroïdienne est musculo-aponévrotique. Elle entoure complètement la glande. Elle forme une barrière pour l'extension locale des cancers. En avant, on trouve les muscles qui forment le « losange de la trachéotomie ».

L'Axe central trachéo-œsopaghien soutient la glande thyroïde à laquelle il est relié par de nombreux ligaments.

Les glandes parathyroïdes sont situées :

- pour les parathyroïdes supérieures, à la face postérieure des deux lobes supérieurs ;
- pour les parathyroïdes inférieures, les plus volumineuses, à la face postérieure des deux lobes.

IV.1.3 Histologie

La thyroïde est constituée de follicules comprenant :

- une paroi comportant deux types de cellules : les thyrocytes (cellules épithéliales) et les cellules C parafolliculaires (dérivées des cellules de la crête neurale) ;
- une substance amorphe : la colloïde.

Les thyrocytes et la colloïde interviennent dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, tandis que les cellules C sécrètent la calcitonine.

IV.2. LA PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE [9, 43, 44]

IV.2.1 Apport et métabolisme de l'iode

L'iode est apporté essentiellement par les *eaux de boisson* et, accessoirement, par l'alimentation. Les besoins en iode pour l'organisme sont évalués à 150-200 ug par jour.

Il est clair que ce sont les régions dont les eaux sont les plus pauvres en iode qui sont celles où la prévalence des goitres est la plus élevée. L'absorption intestinale est quasi complète.

L'iode circule dans le plasma sous forme ionisée (iodure). La majorité de l'iode plasmatique sera éliminée par voie urinaire (60 %), le reste est capté par la thyroïde via un mécanisme actif. Il existe également d'autres tissus capables de fixer l'iode, mais à des

degrés moindres : les glandes salivaires, la muqueuse gastrique, les plexus choroïdes, le placenta et la glande mammaire.

Tableau V. Contenu en iode des aliments

Aliment	Contenu en iode (mg/1 00 g)
Algue marine	700
Morue fraîche	0,50
Hareng fumé	0,10
Hareng frais	0,05
Crustacés	0,03 à 0,04
Haricots verts	0,03
Oignons	0,03
Poissons d'eau douce	0,01
Viandes, pain, féculents	traces

IV.2.2 Synthèse des hormones thyroïdiennes

▪ Captation active de l'iode par la thyroïde

Elle met en jeu une pompe à iode et à sodium couplée à une ATPase. Il s'agit d'un système comportant une glycoprotéine ayant 12 acides aminés transmembranaires, appelé : *symporteur d'iode*. Il est codé par un gène situé sur le chromosome 19.

Ce symporteur fonctionne contre un fort gradient de concentration, réclamant ainsi une quantité importante d'énergie. Il capte environ 115 mg/j d'iode dont 75 mg sont consacrés à la synthèse hormonale. Le stock intra thyroïdien d'iode est d'environ 8 à 10 mg.

▪ Oxydation de l'iode

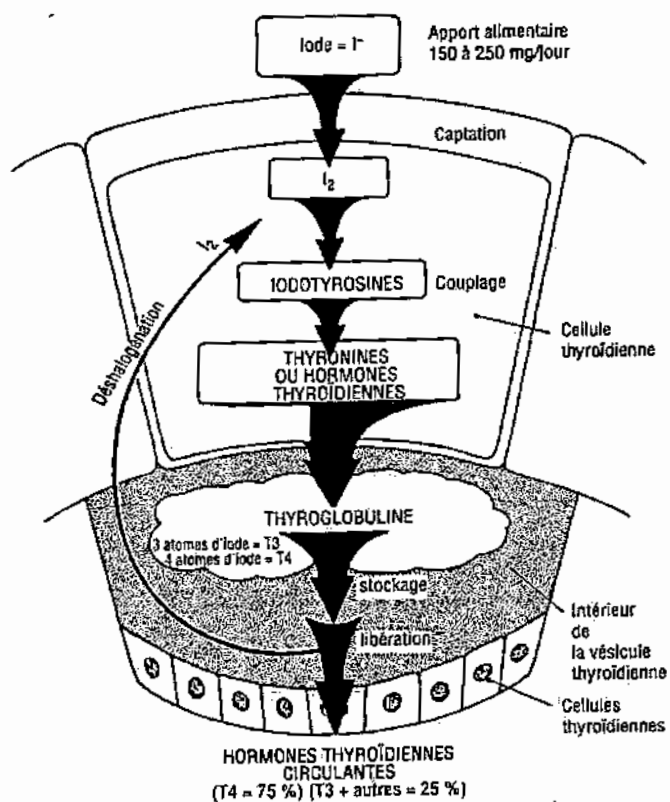
L'iodure peut ainsi être concentré dans les thyrocytes, diffuse vers la lumière des follicules et est immédiatement oxydé à la surface de l'épithélium par une peroxydase (TPO). Cette enzyme est codée par un gène situé sur le chromosome 2. La forme oxydée de l'iode s'incorpore aux résidus tyrosyls de la thyroglobuline pour donner la mono-iodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT). La peroxydase accomplit également le couplage des iodotyrosines en triiodothyronine (MIT + DIT) et tétraiodothyronine ou thyroxine (DIT + DIT). Les hormones thyroïdiennes ainsi synthétisées restent à l'interface épithélium-colloïde, fixées à la thyroglobuline stockée dans la colloïde.

▪ Inhibiteurs compétitifs du transport actif de l'iode par la thyroïde

L'activité enzymatique de la peroxydase (oxydation de l'iode et couplage des résidus iodés) est stimulée par la TSH et inhibée par un excès d'iode ou les antithyroïdiens de synthèse. Il existe des inhibiteurs compétitifs du transport actif de l'iode :

- le brome (la prise de médicaments bromés — Calcibronat — peut empêcher l'exploration de la thyroïde) ;
- le lithium (traitement par téralithe de certains syndromes psychiatriques) ;
- le pertechnetate, TcO_4^- (on utilise $^{99m}TcO_4$ pour faire les scintigraphies thyroïdiennes) ;
- d'autres anions : perchlorate, tétrafluoroborate, le thiocyanate (SCN^-) et le sélénocyanate ($SeCN^-$) sont utilisés dans les diagnostics de troubles congénitaux de l'hormonogénèse portant sur la captation de l'iode.

Figure 6: Biosynthèse et libération des hormones thyroïdiennes [9].



IV.2.3 Mise en réserve : la thyroglobuline

La thyroglobuline (TG) est une très grosse molécule dimérique (19S, 660 KDa), dont la séquence est connue depuis 1985. Le gène codant pour la thyroglobuline est situé sur le chromosome 8. Le monomère contient 2 750 aminoacides avec trois types de séquences répétitives riches en cystéine. Cette structure répétitive forme 75% de la TG qui a donc été synthétisée à partir de cette formule de base, dupliquée un grand nombre de fois. Ce sont les derniers 600 résidus aminés qui contiennent les tyrosines produisant T3 et T4.

La chaîne de TG se termine avec 440 résidus tyrosyls, disposés en vésicules thyroïdiennes exocytiques, bordant la membrane apicale des cellules thyroïdiennes. Beaucoup de ces sites sont libres et accessibles à l'iodation : en cas de carence iodée l'orientation se fait de façon privilégiée vers la T3.

La sécrétion à partir de ces vésicules est relativement lente. Une petite partie de la TG est déjà à l'intérieur des cellules thyroïdiennes et la sécrétion à partir de cette réserve est rapide.

Les hormones fixées sur la thyroglobuline sont stockées à l'intérieur des vésicules thyroïdiennes qui permettent pendant longtemps de faire face aux besoins de l'organisme. Les hormones ainsi stockées sont mobilisables lentement (*pool à turn over lent*). Une petite partie est formée de thyroglobuline présente dans le cytoplasme des cellules. Cette partie est mobilisable rapidement (*pool a turn over rapide*).

IV.3. LES HORMONES THYROÏDIENNES [9,45]

IV.3.1 Historique :

Nous avons vu comment Kendall en 1910 avait découvert la thyroxine. En 1927, Sir C.R. Harrington et Georges Barger, tous deux chimistes britanniques, établissent sa formule chimique et réussissent sa synthèse. Harrington est persuadé qu'il détient l'unique vérité hormonale de la thyroïde. Or, Reid Hunt avait déjà précisé que la thyroxine n'assure qu'un tiers de l'activité de l'extrait thyroïdien et Barger avait émis l'idée que la glande thyroïde synthétise une substance plus active que la thyroxine. Il faudra 25 ans à l'orgueilleux Sir Harrington pour admettre que sa thyroxine n'était pas la seule et unique hormone thyroïdienne.

IV.3.2 Définition d'une hormone

Une hormone est une molécule ayant les caractéristiques suivantes :

- ⚡ elle est sécrétée par un tissu glandulaire spécialisé ;
- ⚡ elle est déversée directement dans le sang ;
- ⚡ elle agit sur une cellule cible ;
- ⚡ une même hormone peut agir sur des cellules cibles appartenant à des tissus différents, elle a une action spécifique sur une cellule cible.

IV.3.3 Sécrétion des hormones thyroïdiennes

La sécrétion s'effectue par *pinocytose*. Il y a d'abord internalisation de gouttelettes de colloïde dans les thyrocytes, avec formation de vésicules d'endocytose. La thyroglobuline est alors hydrolysée, ce qui libère ses acides aminés : MIT, DIT, T3 (triiodothyronine), T4 (thyroxine). Les iodotyrosines MIT et DIT sont désiodées sur place, l'iode libéré sera réutilisé pour la synthèse hormonale. En revanche, T3 et T4 diffusent dans les capillaires sanguins (50 ug/j pour T4 et 40 ug/j pour T3).

IV.3.4 Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes plasmatiques circulent liées à des protéines de transport : la TBG (Thyroxine Binding Globulin) surtout, mais aussi l'albumine et la préalbumine (Thyroxine Binding Prealbumin, TBPA) ; la fraction libre des hormones thyroïdiennes ne représentant que 0,03 % de T4 et 0,4 % de T3. Du fait de leur liaison très importante aux protéines plasmatiques, les hormones thyroïdiennes ont une demi-vie plasmatique très longue : 7 jours pour la T4 et 36 heures pour la T3.

Tableau VI : Protéines plasmatiques de transport des hormones thyroïdiennes

Protéines porteuses	PM	Concentration plasmatique	T4	T3	Total des hormones transportées en %
Thyroxine Binding Globulin (TBG)	50000	1 pg/100 mL (0,25)	+	+	60
Thyroxine Binding Prealbumin (TBPA)	70000	30 pg/100 mL (5)	+		30
Albumine	6500	0,7 mmol/L	+		10

IV.3.5 Catabolisme des hormones thyroïdiennes

Il se fait essentiellement par désiodation par l'enzyme 5' désiodase, essentiellement au niveau du foie, du rein et des autres tissus cibles. Cent microgrammes d'iode sont ainsi libérés par jour et rejoignent le compartiment de l'iodure, qui provient pour moitié de l'alimentation et pour moitié du catabolisme des hormones, ou sont éliminés dans les urines.

Au cours de sa désiodation et selon la position de l'atome d'iode perdu, la T4 donne naissance :

- soit à la T3 (3,5,3' triiodothyronine) hormone active ;
- soit à la T3 reverse (3,3',5 triiodothyronine) dépourvue d'activité biologique.

Ainsi, la T3 ne provient qu'en partie de la thyroïde (20 %), la majeure partie (80 %) étant produite au niveau des cellules cibles par désiodation de T4. C'est pourquoi T3 est considérée comme la véritable hormone active et T4 comme une prohormone. Il existe aussi des facteurs de variation de la désiodation de T4 en T3 par inhibition de la 5'désiodase.

Tableau VII : Origine de la T3 liée spécifiquement aux récepteurs nucléaires de divers tissus

Tissus	% d'origine	% produit par la cellule
Adénohypophyse	50	50
Cortex cérébral	20	80
Cervelet	40	60
Rein	90	10
Foie	75	25

IV.3.6 Mécanisme d'action tissulaire des hormones thyroïdiennes [9, 45]

▪ Transport intracellulaire et désiodation

La notion classique est celle d'une pénétration libre des hormones thyroïdiennes au travers des membranes cellulaires du fait de leur lipophilie. En fait, il a été mis en évidence un transporteur de T₄, Na⁺- et ATP-dépendant. La diminution d'ATP au cours du jeûne diminue le transport hépatique intracellulaire de la T₄.

Dès lors, elles sont désiodées pour que la T₄ soit transformée en T₃, qui est 8 fois plus active, et transportées vers le noyau des cellules. Les désiodases sont de trois types, nécessitant la présence de sélénium, et sont inhibées par le propylthio-uracile. La désiodase de type 1 est de loin la plus importante dans la production de T₃. Dans certains cas pathologiques, les désiodases de type 1 et surtout de type 3 transforment la T₄ en *reverse* T₃ (rT₃) qui est inactive. L'équilibre intratissulaire entre les trois désiodases est sensible au métabolisme tissulaire et à l'action de médicaments divers, surtout lorsqu'ils sont riches en iode.

▪ Action au niveau nucléaire

Tous les tissus de l'organisme fonctionnent de façon proportionnelle à la quantité d'hormones thyroïdiennes à laquelle ils sont soumis. Celles-ci agissent par le biais de récepteurs nucléaires (TR). Les effets des hormones thyroïdiennes se produisant sur des séquences nucléotidiques spécifiques du génome. Les effets sont transcriptionnels.

Les récepteurs sont inégalement répartis : les hépatocytes disposent de 5 000 sites récepteurs nucléaires à la T₃, comparés aux 8 000 récepteurs de l'antéhypophyse.

Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes sont codés par deux gènes :

- TR α , situé sur le chromosome 17, qui produit deux isoformes : TR α 1 de très haute affinité pour la T₃ et TR α 2 qui est au contraire un inhibiteur de T₃.

- TR β , situé sur le chromosome 3, qui donne aussi naissance à deux isoformes, TR β 1 et TR β 2. Le TR β 1 est particulièrement sensible à la T₃ et abondant dans certains tissus (muscles, tissus, adipeux). TR β 2 est spécifique du cerveau et de l'hypophyse. On connaît une mutation autosomique dominante entraînant l'inactivation de TR β qui provoque une hypothyroïdie par résistance aux hormones thyroïdiennes (syndrome de Refetoff). Cette hypothyroïdie peut être totale et provoque une élévation *feed back* de TSH et T₄ et T₃ qui restent inefficaces. Parfois l'hypothyroïdie est paradoxale car elle s'accompagne d'un hyperfonctionnement des tissus où le TR α reste normal et sensible à l'excès hormonal.

IV.3.7 Effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme [9]

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle d'accélérateur du métabolisme de l'organisme. En effet, elles stimulent la synthèse de la plupart des protéines enzymatiques : d'une part, par leur action directe sur la transcription de gènes et, d'autre part, en agissant sur la synthèse protéique.

Chez le fœtus et le nourrisson, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans la maturation du système nerveux central, dans l'apparition des points d'ossification puis dans la croissance. Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes règlent la vitesse des réactions enzymatiques. Il en découle au niveau cellulaire :

- l'augmentation de la consommation d'oxygène (le tissu myocardique est particulièrement sensible à l'action des hormones thyroïdiennes : augmentation de la consommation d'oxygène de 10 % en 6 heures, de 50 % en 24 heures) ;
- l'augmentation de la calorigénèse ;
- l'augmentation de la glycolyse et de la néoglucogénèse ;
- l'augmentation de la lipolyse (catabolisme des LDL) ;
- l'activation du renouvellement et du catabolisme protidique ;
- l'action facilitatrice sur le système nerveux sympathique : stimulation des récepteurs (3-adrénergiques par la T3. Ce phénomène explique la sensibilité particulière des tissus cardiaque, musculaire, digestif aux hormones thyroïdiennes et l'efficacité spectaculaire des β -bloquants dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

IV.3.8 Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes [9, 43, 46]

De manière générale, la production et la concentration plasmatique de T3 varient selon de nombreux facteurs. Spécifiquement, c'est la TSH qui régule le fonctionnement de la thyroïde.

Tableau VIII Facteurs de variation de la T3

Diminution de la production et/ou de la concentration plasmatique de T3	
<i>Facteurs physiologiques</i>	Jeûne Diminution de l'apport en glucides Nouveau-né
<i>Maladies</i>	Insuffisance rénale Cancers généralisés Hypothyroïdie
<i>Administration d'hormones</i>	Glucocorticoïdes Estrogènes Somatostatine
<i>Médicaments</i>	Propylthio-uracile Opacifiants iodés Amiodarone (<i>Cordarone</i> +) p- bloquants
Augmentation de la production et/ou de la concentration plasmatique de T3	
<i>Suralimentation</i> <i>Réfrigération brutale</i> <i>Hyperthyroïdie</i>	

• **La thyroestimuline (TSH)**

Max Aron puis Loeb et Basset sont les premiers à décrire l'action d'une hormone hypophysaire sur les divers constituants du tissu thyroïdien. Utilisant ces constatations originales, Junkman et Schoeller en 1932, mettent au point le premier dosage biologique de la TSH fondé sur les modifications des cellules de thyroïde de jeunes cobayes.

La thyroestimuline est une glycoprotéine sécrétée par des cellules spécialisées de l'antéhypophyse, est constituée d'une sous-unité α (commune aux hormones glycoprotéiques TSH, LH, FSH, hCG) et d'une sous-unité β spécifique. La TSH se lie aux récepteurs membranaires des thyrocytes et stimule, via une protéine G, l'adénylcyclase et la phospholipase C. Elle active toutes les étapes du métabolisme iodé, depuis la captation de l'iode jusqu'à la sécrétion hormonale, ainsi que la synthèse de la peroxydase et de la thyroglobuline. Sa demi-vie est de 60 minutes.

- **Récepteur thyroïdien de la TSH**

C'est un récepteur appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (activité GTPase). Il comporte sept domaines transmembranaires et trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires. Un vaste domaine extracellulaire est dévolu à la liaison avec TSH mais aussi avec les anticorps antithyroïdiens. L'activation du récepteur de la TSH provoque une prolifération et une différenciation des cellules réceptrices avec stimulation de la production de thyroglobuline, de thy-roperoxydase et du symporteur Na/iode.

Certaines mutations activatrices du récepteur de la TSH peuvent être responsables de la survenue d'aénomes toxiques ou de goitre multi-nodulaires hétérogènes toxiques.

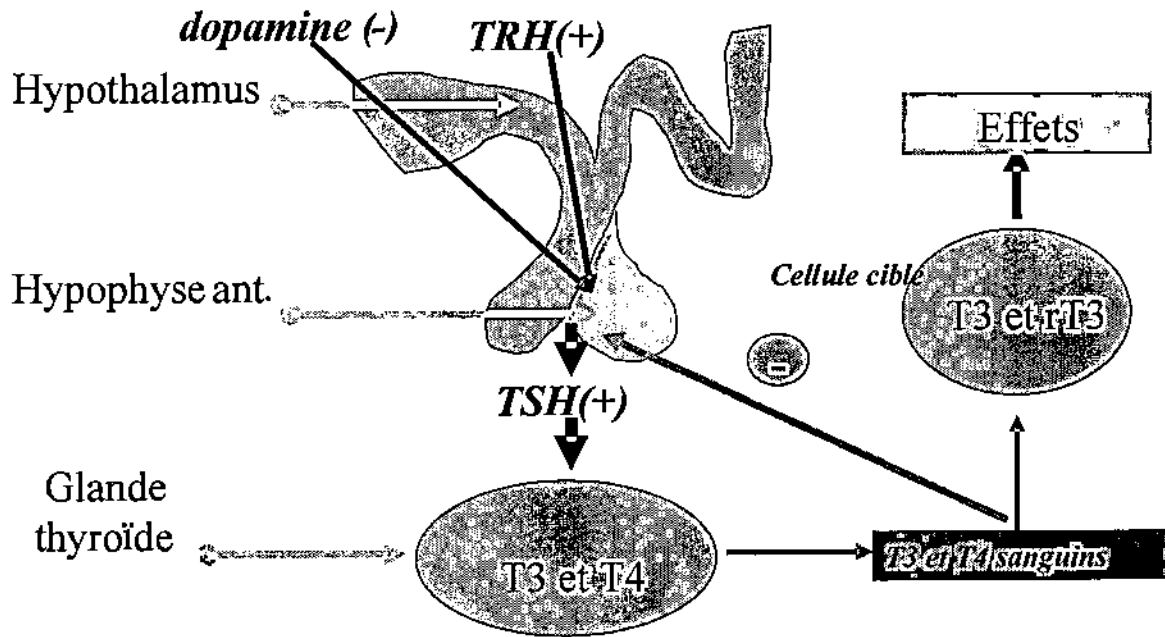
- **La sensibilité des thyrocytes à la TSH est modulée par le contenu en iode de la glande**

La carence iodée augmente leur sensibilité, induisant une hypertrophie et une hyperplasie des thyrocytes, tandis que l'excès d'iode l'estompe.

- **Contrôle hypothalamique de la sécrétion de TSH**

La TSH subit un double contrôle hypothalamique : la TRH stimule sa sécrétion, tandis que la somatostatine et la dopamine l'inhibent. De plus, les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur la synthèse et la libération de la TSH et de la TRH. Ainsi, par exemple, une augmentation de T3 et T4 plasmatiques entraîne une diminution de la sensibilité de l'antéhypophyse à la TRH. Il s'ensuit une baisse de sécrétion de la TSH et, en conséquence, une diminution du taux de T3 et de T4.

Figure 11 : Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes [9]



IV. LES HORMONES THYROÏDIENNES AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIH

La plupart des sujets infectés par le VIH et asymptomatiques ont une fonction thyroïdienne normale [47]. Cependant, chez quelques-uns, les concentrations sériques de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) sont élevées [48, 49], consécutivement à une augmentation d'origine inconnue de la protéine porteuse, la *Thyroxine-Binding Globulin* (TBG). Au cours de l'évolution de la maladie, les concentrations sériques de T3 et T4 décroissent, comme on peut le constater au cours d'autres affections chroniques [50]. Les explications en sont une baisse des protéines porteuses, une diminution de la conversion extra-thyroïdienne de T4 en T3 et une diminution de la sécrétion de TSH. Bien qu'il n'en existe aucune démonstration *in vivo*, ces deux derniers mécanismes pourraient être médiés par des cytokines [51].

Le seul aspect inhabituel de la fonction thyroïdienne chez les malades infectés par le VIH est la persistance de concentrations sériques de T3 plus élevées qu'au cours d'autres affections graves [51]. Les raisons pourraient en être l'augmentation de la protéine porteuse ou une inhibition moindre de la conversion périphérique de T4. La diminution moindre des taux sériques de T3 au cours de l'infection à VIH pourrait traduire une mauvaise adaptation à la maladie et contribuer à la constitution du syndrome cachectique [48]. En effet, malgré une perte de poids souvent importante et une malnutrition laissant attendre une baisse des besoins énergétiques, les besoins énergétiques de repos demeurent élevés chez les malades sidéens [52].

Des hyperthyroïdies patentes et des hypothyroïdies primaires ont été mises en évidence par plusieurs équipes. Chez les malades présentant un taux de T4 abaissé avec des concentrations de TSH normales ou basses, il est impossible de distinguer les hypothyroïdies secondaires des maladies d'origine extra-thyroïdienne, bien que les causes extra-thyroïdiennes soient plus fréquentes [51].

Plusieurs observations d'infections thyroïdiennes à *Pneumocystis carinii*, responsables de masses thyroïdiennes, de goitre diffus ou d'hypothyroïdie, ont été décrites [53].

MATERIELS ET METHODES

IV. MATERIEL ET METHODE

Lieu d'étude

Cette étude a été réalisée au laboratoire d'analyse du Groupe Médical de Bamako, au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako (CNTS) et au Laboratoire d'analyse du Centre Hospitalier universitaire (CHU) du Point G.

Le Groupe Médical de Bamako situé à Korofina sur la route de Koulikoro qui est une clinique privée avec des services de Médecine Générale, d'Echographie, de Radiologie Générale et d'un Laboratoire d'analyse.

Le laboratoire d'analyse du Groupe Médical est sous la responsabilité d'un Professeur agrégé en Immunologie qui supervise tous les travaux effectués au sein du laboratoire. Sept personnes travaillent dans le laboratoire dont cinq docteurs en Pharmacie, une technicienne de santé et un étudiant en thèse de Pharmacie. Le laboratoire d'analyse du Groupe Médical, est doté des équipements suivants nécessaires pour la bonne conduite de notre étude parmi lesquels on peut citer :

- Un automate ABX d'Hématologie de 18 paramètres
- Un spectrophotomètre SECOMAN
- Une étuve à 37°C
- Un photomètre à flamme
- Une étuve universelle
- Une centrifugeuse
- Un ordinateur

Le Groupe Médical a servi de lieu de collecte et de traitement des échantillons.

Le Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako (CNTS) est un établissement sanitaire chargé de collecter le sang des donneurs volontaires et de les analyser pour les besoins transfusionnels. Il a servi de lieu de collecte d'échantillons séronégatifs vis-à-vis du VIH et d'échantillons séropositifs asymptomatiques du VIH.

Le laboratoire d'analyse du Centre Hospitalier universitaire (CHU) du Point G est un grand centre d'analyse médicale, qui pratique le comptage des CD4 en vue d'initiation de traitement antiretroviral chez les sujets séropositifs vis-à-vis du VIH ou d'évaluation biologique des sujets atteints du SIDA et des séropositifs asymptomatiques.

Le laboratoire du CHU du Point G a servi de lieu de collecte d'échantillons des patients malades du SIDA avec l'autorisation du service de Médecine interne et des maladies infectieuses et le consentement informé signé des patients

- **Nature et Période d'étude**

Il s'agissait d'une étude transversale qui s'était déroulée de juin 2007 à juillet 2008.

- **Population d'étude**

La population d'étude était composée d'hommes et femmes répartis en trois (3) groupes :

Une population séronégative vis-à-vis du VIH ; une population séropositive asymptomatique ; et une population atteinte du SIDA.

- **Echantillonnage**

Au début de l'enquête, la taille de l'échantillon n'avait pas été définie compte tenu de la rareté des informations relatives au taux d'hormones thyroïdiennes chez les malades atteints de SIDA, les simples séropositifs et les séronégatifs vis-à-vis du VIH. Nous avons considéré cette étude comme une étude pilote d'estimation.

Les échantillons des patients malades atteints du SIDA ont été collectés au laboratoire d'analyse du CHU du Point G.

Les échantillons des sujets séropositifs asymptomatiques ont été collectés au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako (CNTS) et au Groupe Médical de Bamako.

Les échantillons des sujets séronégatifs vis-à-vis du VIH ont été collectés au CNTS de Bamako parmi les donateurs de sang bénévoles.

- **Critères D'inclusion :**

Étaient inclus dans notre étude des hommes et des femmes :

- Ayant atteint l'âge de 18 ans
- Donneurs volontaires de sang
- Patients atteints de SIDA
- Volontaires pour participer à l'étude ayant donné leur consentement signé.

- **Critères de non inclusion :**

Ont été exclus de l'étude des hommes et des femmes

- N'ayant pas atteint l'âge de 18 ans ;
- N'ayant pas accepté de façon volontaire de participer à l'étude
- Qui n'ont pas signé et donné la fiche de consentement éclairé.

- **Variables mesurées :**

Les variables biologiques (taux d'hormones thyroïdiennes T3, T4, et TSH ; le stade évolutif de la maladie du SIDA ; le statut sérologique par rapport au VIH) et les aspects sociodémographiques. (Age ; sexe ; profession ; statut matrimonial) ont été étudiés.

• Déroulement de l'enquête

Au déroulement de notre enquête nous avons commencé d'abord à obtenir les autorisations au niveau des trois centres concernés à savoir le laboratoire d'analyse du CHU de Point G, le CNTS et le Groupe Médical de Bamako. Pour se faire on a adressé un courrier aux différents responsables des trois centres afin d'obtenir leurs adhésions et leurs permissions pour la réalisation de cette étude.

Des fiches d'enquête ont été conçues et élaborées sur la base de nos objectifs. Elles ont fait l'objet de discussions et de corrections par les responsables des trois centres et le directeur de thèse.

Pour la collecte des données nous avons élaboré des questionnaires individuels en fonction des objectifs de notre étude.

Aucun problème n'avait été rencontré ni du côté des sujets ni du côté des personnels durant toute la période de l'enquête

• Méthode d'étude

Notre étude était une enquête transversale basée sur la collecte de données à partir des fiches individuelles portant les d'informations biologiques et sociodémographiques des trois groupes d'individus

• Prélèvement transport et conservation des échantillons de sang :

Les prélèvements ont été réalisés dans les tubes secs numérotés, bouchonnés et placés dans un portoir. Après le prélèvement, les échantillons ont été transportés le même jour au laboratoire du Groupe Médical.

Pour la collecte des échantillons de sang nous disposions des tubes secs destinés aux analyses sérologiques. Les tubes étaient centrifugés à 1500 tours par minute pendant 10 minutes et les sérums étaient conservés entre 2 et -10°C avant d'être analysés.

• Matériel et Réactifs

Pour le prélèvement des sujets enquêtés, nous disposions de :

- Une salle de prélèvement ;
- Une chaise de prélèvement ;
- Un garrot ;
- Tube à hémolyse
- Gants à usage unique ;
- Coton et sparadraps ;
- Alcool à 90°C

- Aiguilles ;
- Bulletin d'analyse ;
- Ciseaux, pinces de péan sans griffe ;
- Marqueur, bic, et règle ;
- Un anti-coagulant (citrate) ;
- Une glacière thermostable ;
- Sachets congelés (ice bag) ;
- Etiquettes ;
- Un brassard et un stéthoscope ;
- Eau de javel ;
- Supports pour déposer les poches lors du prélèvement ;

- **Technique de prélèvement sur tube des enquêtes**

Les sujets étaient prélevés par ponction veineuse franche. Nous posions ainsi un garrot au bras, désinfections le pli du coude, introduisons l'aiguille dans la veine puis recueillons la quantité de sang nécessaire pour les analyses sérologiques dans un tube sec. Les échantillons de sang étaient acheminés au laboratoire du Groupe Médical dans les conditions adéquate.

- **Techniques utilisées :**

Le produit biologique utilisé était le sérum.

Les sérums ont été testés au laboratoire avec les différents kits de:

- ✚ Détermination de taux hormones thyroïdiennes (T3 ou triiodothyronine total, et T4 ou thyroxine total) et du taux de la thyroïdostimuline TSH dans le sérum ou dans le plasma.
- ✚ Dépistage en vue de rechercher les anticorps anti-VIH.

Les trousse utilisées étaient les suivantes :

- ❖ **Test immunoenzymatique et colorimétrique du T3**
- ❖ **Test immunoenzymatique et colorimétrique T4**
- ❖ **Test immunoenzymatique et colorimétrique TSH.**
- ❖ **Genscreen-HIV-1 / 2 Version 2 de Sanofi Pasteur.**

Les tests rapides utilisés étaient : **Immunocomb II HIV-1/2 Bispot de Orgenics et la Détermine HIV-1/2 (Abott, division diagnostic, France) .**

• **PRESENTATION DES TESTS**

**1. TEST DE DETERMINATION IMMUNOENZYMATIQUE ET COLORIMETRIQUE
DU T3 DANS LE SERUM OU PLASMA [54]**

Usage

Détermination quantitative de la concentration de T3 (triiodothyronine) dans le sérum ou le plasma par la méthode immunoenzymatique colorimétrique:

PRINCIPE

Les réactifs essentiels, le conjugué enzymes-T3 et antigène T3, exigent dans une phase solide de test immunologique, l'inclusion des anticorps T3 immobilisés. Le conjugué, enzyme -T3 ne devra pas avoir de relation mesurable avec les protéines du sérum, particulièrement les TGB et l'albumine cet objectif est atteint par cette méthode.

Dès le mixage des anticorps immobilisés, le conjugué enzyme-T3 et un sérum contenant l'antigène T3, une réaction de compétition naît entre les T3 et le conjugué -T3 pour un nombre limite de sites porteurs insoluble. Après que l'équilibre soit atteint, les anticorps amplifiés sont séparés des antigènes non amplifiés par décantation ou aspiration. L'activité des enzymes dans les anticorps amplifiés est inversement proportionnelle à la concentration d'antigène libre, en utilisant différents sérums de référence dont la concentration en antigène est connue, une courbe de réponse peut être générée à partir de laquelle la concentration d'antigène d'un inconnu peut-être confirmée.

MATERIEL ET REACTIF.

Matériel et réactif fourni avec la trousse.

Les standards du T3

6 flacons d'1 ml

STD A

STD B

STD C

STD D

STD E

STD F

Conjugué Tampon (1 flacon 13 ml)

Tampon de couleur rouge, protecteur et porteur d'inhibiteur de protéine

Conjugué (1 flacon de 1,5ml)

Conjugué de T3-HRP

Microplaque couverte (1 microplaque cassable)

L'anti-T3IgG est absorbé sur la microplaque.

Substrat de TMB (1 flacon) 12ml

H₂O₂- TMB 0,25gr/l (éviter tout contact avec la peau)

La solution d'arrêt (1 flacon) 12ml

Acide sulfurique 0,15mol/L (éviter tout contact avec la peau)

Solution de lavage (1 flacon) 20ml

Na Cl 9 gr/L ; Tween 20 1gr/L

Réactif nécessaire non fourni

Eau distillée

Matériel et instrument auxiliaire

Distributeur automatique

Lecteur de microplaque

PRECAUTION

- Ne pas utiliser de réactifs avariés
- Les réactifs ouverts ne sont stables que pour 60 jours lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 8°C.
- Éviter l'exposition des réactifs TMB-H₂O₂ au rayon du soleil, métaux et oxydants
- L'héparine est réputée pour avoir des effets, in vivo, et in vitro sur la concentration des T3. Cependant il ne faut pas avoir des échantillons dans lesquels cet anticoagulant a été utilisé
- La condition de desalbuminémie familiale peut produire des résultats erronés dans les tests directs de T3.

PROCEDURE.

. La préparation des standards (SA, SB, SC, SD, SE, SF)

Le sérum est un sérum humain de référence (standard) pour la triiodothyronine à concentration approximative de

	SA	SB	SC	SD	SE	SF
ng / dl	0	50	100	250	500	750

À conserver entre 2 et 8°C. Un agent de protection a été ajouté.

Préparation de conjugué dilué

Diluer le T3 conjugué à 1 /11 avec le total de T3 conjugué Tampon dans un flacon adéquat. Ce réactif doit être utilisé dans un délai de 24 heures pour une performance maximale de ce test. A conserver entre 2- 8°C

Préparation de solution de lavage

Diluer le Contenu de la solution de lavage concentrée dans 1000ml d'eau distillée ou deionisée dans un flacon adéquat. À conserver à la température ambiante jusqu'à la date de péremption

Préparations d'échantillon

Collecter les échantillons par ponction veineuse puis évacuer dans un tube sec de 10ml. La précaution habituelle dans la collecte par ponction veineuse d'échantillon devra être respectée. Séparer du sang rouge les cellules par centrifugeuse. Si le sérum est utilisé pour la procédure du T3 l'échantillon doit être conservé entre 2- 8°C (pour une période maximale de 48 heures) si l'échantillon ne peut être testé dans les 48 heures, l'échantillon devra être conservé à -20°C pendant environ 30 jours

Procédure

Placer les réactifs dans une salle entre 22-28°C

Préparer :

	Standard	contrôle	échantillon
Échantillon	50µL
Standard SA-SF	50µl
Contrôle	50µL
Conjugué	100µl	100µl	100µl

Tournoyer la microplaque doucement pendant 20 - 30 secondes pour malaxer et couvrir. Faire incuber pendant une heure dans une salle de 22 à 28°C séparer le contenu de la microplaque par décantation ou aspiration. Faire sécher la plaque avec du papier absorbant. Ajouter 300µl de solution de lavage décanté ou aspiré. Répéter 2 fois pour un total de trois lavages. Un laveur automatique ou manuel peut-être utilisé.

Préparation

	Standard	contrôle	échantillon
Substrat -TMB	100µl	100µl	100µl

Faire incuber dans une chambre de température comprise entre 22 – 28°C pendant 15mn

Préparation

	Standard	contrôle	échantillon
Solution d'arrêt	100µl	100µl	100µl

Faire un tendre mélange pendant 15 à 20 secondes

Ajouter toujours le réactif dans le même ordre pour minimiser la différence du temps de réaction entre les cuvette.

Faire la lecture de l'absorbance de chaque cuvette à 450 nm (utilisant une référence d'onduleur de 620-630 nm pour minimiser les imperfections des cuvettes.) à partir d'un spectromètre (Hema reader). Le résultat est lisible dans les 30 minutes à partir de l'addition de la solution d'arrêt.

Interprétation du résultat :

Si la réduction contrôlée de données de l'ordinateur est utilisée pour calculer le résultat du test, il est impératif que la valeur prédite pour le calibre tombe de 10% de la valeur assignée à la concentration.

Résultats

Absorbation maximal $S_a \Rightarrow 1.0A$

Moyenne d'absorption

Calculer la moyenne d'absorption (E_m) de chaque points de cette courbe standard et de chaque échantillon.

Courbe standard

Comparer la moyenne d'absorption signifiée du standard (E_m) contre la concentration. Schématiser la meilleure courbe correspondante à travers les points de comparaison. (Sois : quatre paramètres logistiques)

Calculer le résultat

Interpoler la valeur des échantillons dans la courbe standard pour obtenir la valeur correspondante de la concentration exprimée en $\mu\text{g/dL}$.

Valeurs de référence.

Une étude de l'euthyroïdie de population adulte a été entreprise pour déterminer les valeurs attendues pour les T3 système de test AIE.

2. TEST DE DETERMINATION IMMUNOENZYMENTIQUE ET COLORIMETRIQUE DU T4 DANS LE SERUM OU PLASMA [54]

Usage

Détermination de la concentration de thyroxine dans le sérum ou le plasma par un test immunoenzymatique à la microplaque :

PRINCIPE

Test immunocompétitif

Les réactifs essentiels, le conjugué enzymes-T4 et antigène T4, exigent dans une phase solide de test immunologique, l'inclusion des anticorps T4 immobilisés. Le conjugué, enzyme -T4 ne devra pas avoir de relation mesurable avec les protéines du sérum, particulièrement les TGB et l'albumine ; cet objectif est atteint par cette méthode.

Dès le mixage des anticorps immobilisés, le conjugué enzyme-T4 et un sérum contenant l'antigène T4, une réaction de compétition naît entre les T4 et le conjugué -T4 pour un nombre limite de sites porteurs insolubles. Après que l'équilibre soit atteint, les anticorps amplifiés sont séparés des antigènes non amplifiés par décantation ou aspiration. L'activité des enzymes dans les anticorps amplifiés est inversement proportionnelle à la concentration d'antigène libre, en utilisant différents sérums de référence dont la concentration en antigène est connue, une courbe de réponse peut être générée à partir de laquelle la concentration d'antigène d'un inconnu peut-être confirmée.

MATERIEL ET REACTIFS.

Matériel et réactifs fournis avec la trousse.

Les standards du T4

6 flacons d'1 ml

STD A

STD B

STD C

STD D

STD E

STD F

Conjugué Tampón (1flacon 13 ml)

Tampón de couleur rouge, protecteur et porteur d'inhibiteur de protéine

Conjugué (1flacon de 1,5ml)

DOUMBIA BOUBACAR : THESE DE PHARMACIE
EXPLORATION BIOLOGIQUE DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN CHEZ LES PATIENTS
INFECTES PAR LE VIH

Microplaque couverte (1 microplaque cassable)

L'anti-T4IgG est absorbé sur la microplaque.

Substrat de TMB (1 flacon) 12ml

H₂O₂- TMB 0,25gr/l (éviter tout contact avec la peau)

La solution d'arrêt (1 flacon) 12ml

Acide sulfurique 0,15mol/L (éviter tout contact avec la peau)

Solution de lavage (1 flacon) 20ml

Na Cl 9 gr/L; Tween 20 1 gr/L

Réactif nécessaire non fourni

Eau distillée

Matériel et instrument auxiliaire

Distributeur automatique

Lecteur de microplaque

PRECAUTION

- Ne pas utiliser de réactifs avariés ou périmés
- Les réactifs ouverts ne sont stables que pour 60 jours lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 8°C.
- Éviter l'exposition des réactifs TMB-H₂O₂ aux rayons du soleil, métaux et oxydants
- L'héparine est réputée pour avoir des effets, in vivo, et in vitro des effets sur la concentration des T4, cependant il ne faut pas avoir des échantillons dans lesquels cet anticoagulant a été utilisé
- La condition de dysalbuminémie familiale peut produire des résultats erronés dans les tests directs de T4.
- Ne pas viser les nouveau-nés

PREPARATION DES REACTIFS

PROCEDURE.

La préparation des standards (SA, SB, SC, SD, SE, SF)

Le sérum est un sérum humain de référence (standard) pour de la thyroxine à concentration approximative de

	SA	SB	SC	SD	SE	SF
µg / dl	0	2,5	5,0	10,0	15,0	25,0

À conserver entre 2 et 8°C. Un agent de conservation a été ajouté

Préparation de conjugué dilué

Diluer le T4 conjugué à 1 /11 avec le total de T4 conjugué Tampon dans un flacon adéquat. Ce réactif doit être utilisé dans un délai de 24 heures pour une performance maximale de ce test. A conserver entre 2- 8°C

Préparation de solution de lavage

Diluer le Contenu de la solution de lavage concentrée dans 1000ml d'eau distillée ou deionisée dans un flacon adéquat.

À conserver à la température ambiante jusqu'à la date de péremption

Préparations d'échantillon

Collecter les échantillons par ponction veineuse puis évacuer dans un tube sec de 10ml. La précaution habituelle dans la collecte par ponction veineuse d'échantillon devra être respectée. Séparer du sang rouge les cellules par centrifugation. Si le sérum est utilisé pour la procédure du T4 l'échantillon doit être conservé entre 2- 8°C (pour une période maximale de 48 heures) si l'échantillon ne peut être testé dans les 48 heures, l'échantillon devra être conservé à -20°C pendant environ 30 jours. Placer les réactifs dans une salle de 22-28°C

Préparer

	Standard	contrôle	échantillon
Échantillon	50µL
Standard SA-SF	50µl
Contrôle	50µL
Conjuguée	100µl	100µl	100µl

Chalouper la microplaque doucement pendant 20-30seconde pour bien mélanger et couvrir. Faire incuber pendant une heure dans une salle de 22 à 28°c séparer le contenu de la microplaque par décantation ou aspiration. Faire sécher la lame séchée avec du papier absorbant. Ajouter 300µl de solution de lavage ; décanter ou aspirer. Répéter 2 fois pour un total de trois lavages. Un laveur automatique ou manuel peut-être utilisé.

Préparation

	Standard	contrôle	échantillon
Substrat -TMB	100µl	100µl	100µl

Faire incuber dans une chambre de température comprise entre 22 – 28°c pendant 15mn

Préparation

	Standard	contrôle	échantillon
Solution d'arrêt	100µl	100µl	100µl

Faire un tendre mélange pendant 15 à 20 secondes

Ajouter toujours le réactif dans le même ordre pour minimiser la différence du temps de réaction entre les cuvettes.

Faire la lecture de l'absorbance de chaque cuvette à 450 nm (utilisant une référence en longueur d'onde de 620-630 nm pour minimiser les imperfections des cuvettes.) à partir d'un spectromètre (Hema reader). Le résultat est lisible dans les 30 minutes à partir de l'addition de la solution d'arrêt.

.Interprétation du résultat :

Si la réduction de données de l'ordinateur est utilisée pour calculer le résultat du test, il est impératif que la valeur prédite pour le calibre tombe de 10% de la valeur assignée à la concentration.

Résultat

Absorbation maximal $S_a \Rightarrow 1.0A$

Moyen d'absorption

Calculer la moyenne d'absorption (E_m) pour chacun des points de cette courbe standard et pour chaque échantillon.

Courbe standard

Comparer la valeur d'absorption signifiée du standard (E_m) contre la concentration. Schématiser la meilleure courbe correspondante à travers les points de comparaison. (Sois : quatre paramètres logistiques)

Calculer le résultat

Interpoler la valeur des échantillons dans la courbe standard pour obtenir la valeur correspondante de la concentration exprimée en $\mu\text{g/dL}$.

Valeurs de référence.

Une étude de l'euthyroïdie de population adulte a été entreprise pour déterminer les valeurs attendues pour les T4 système de test AIE

3. TEST DE DETERMINATION IMMUNOENZYMENTIQUE ET COLORIMETRIQUE DU TSH DANS LE SERUM OU PLASMA [54]

UTILISATION DU PRODUIT

La trousse ELISA pour les auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAb) est exclusivement destinée à un usage professionnel pour la détermination quantitative des auto-anticorps de la thyrotropine dans le sérum humain. L'hyperthyroïdisme dans la maladie d'Addison Graves est dû à la présence d'auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH et le dosage de ces autoanticorps peut s'avérer utile pour le diagnostic et la gestion de la maladie.

PROCÉDURE DU DOSAGE

Les auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAb) dans le sérum interagissent avec le récepteur de la TSH. Revêtu sur les puits des plaques ELISA. Après une incubation de 2 heures, on élimine les échantillons en laissant les TRAb liés au récepteur de la TSH immobilisé. On ajoute la biotine TSH dans la seconde phase de l'incubation, où elle interagit avec les récepteurs de la TSH immobilisés, qui n'ont pas été bloqués par les TRAb liés dans les sérums du patient. La quantité de Biotine TSH liée à la plaque est ensuite déterminée dans une troisième phase d'incubation en ajoutant de la streptavidine-péroxydase qui se lie tout particulièrement à la biotine. La streptavidine-péroxydase non liée en excès est rincée et l'ajout d'un substrat de tétraméthylbenzidine (TMB) se traduit par la formation d'une couleur bleue.

Pour bloquer cette réaction, on ajoute une solution d'arrêt qui détermine le passage du bleu au jaune du contenu du puits. On lit la valeur d'absorbance du mélange des réactifs de couleur jaune à 450 nm à l'aide d'un spectrophotomètre lecteur de plaques ELISA. Une absorbance inférieure indique la présence de TRAb dans l'échantillon de test étant donné que les TRAb inhibent la liaison de la biotine TSH aux puits revêtus des plaques du récepteur de la TSH.

CONSERVATION ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS DE SÉRUM

Les sérums devraient être analysés immédiatement après la séparation ou être conservés, de préférence en portions, à une température égale ou inférieure à -20°C. 0,2 mL suffit pour un dosage (il est conseillé d'utiliser deux dosages de 75 µL). Il faut éviter les congélations et décongélations répétées ainsi que les hausses de la température de conservation. Une mauvaise conservation des échantillons de sérum peut être à l'origine de la perte d'activité

des TRAB. Ne pas utiliser des échantillons de sérum lipémiques ou hémolyses. Ne pas utiliser de plasma dans l'essai. Décongeler les échantillons de sérum à température ambiante et mélanger délicatement pour obtenir une substance homogène.

PRÉPARATION DES RÉACTIFS FOURNIS

Puits revêtus du récepteur de la TSH

12 bandes sécables de 8 puits chacune (96 au total) dans un châssis et scellées dans un sachet. Introduire les bandes avec force dans le châssis fourni. Après l'ouverture, conserver les puits inutilisés dans le sachet de protection et sceller. Placer ensuite le sachet de protection dans le sachet plastique à fermeture automatique fourni et conserver à 2-8°C pendant 6 mois au maximum.

Tampon (B)

10 mL Prêt à l'emploi

Calibrateurs (C1-4)

1,2, 8 et 40 u/L (les unités font référence à NIBSC 90/672) 4 x 1,0 mL prêts à l'emploi

Contrôle négatif (D1)

1,0 mL prêt à l'emploi

Contrôle positif (voir l'étiquette pour une l'Intervalle) (D2)

1,0 mL prêt à l'emploi

Biotine -TSH (E)

3 x 4, 5 mL Lyophilisée

Reconstruire chaque flacon avec un tampon de reconstitution (F) biotine TSH de 4,5 mL. Quand il est nécessaire d'utiliser plusieurs flacons, regrouper les flacons et mélanger délicatement avant l'emploi. Conserver à 2-8°C pendant 6 mois maximum après la reconstitution.

Tampon de reconstitution biotine TSH (F)

15 mL prêt à l'emploi

Streptavidine-péroxydase (SAPOD) (G)

1 x 0,75 mL concentré

Diluer 1:20 avec du diluant pour SAPOD (H). Par exemple, 0,5 mL (G) + 9,5 mL (H).

Conserver de 2 à 8°C jusqu'à la date de péremption de la trousse.

Diluant pour SAPOD (H)

15 mL ; prêt à l'emploi

Substrat TMB (I)

15 mL ; prêt à l'emploi

Solution de lavage concentrée (J)

100mL concentré diluer dans 1 litre d'eau pure avant l'emploi.

Conserver à 2 - 8°C jusqu'à la date de péremption.

Solution d'arrêt (K)

10 mL ; prêt à l'emploi

MATÉRIEL MAIS NON FOURNI

Pipettes pour volumes de pipetage de 50 µL, 75 µL, 100µL et 4,5 mL

Eau pure

Lecteur de plaques ELISA à 450 nm compatible avec 96 formats de puits.

Agitateur de plaques ELISA pour 500 secousses/min (non orbital).

PROCÉDURE DU DOSAGE

Laisser tous les réactifs à température ambiante (20-25°C) pendant au moins 30 minutes.

1. Pipeter 75µL de tampon (B) dans chaque puits à utiliser.
2. Pipeter 75 µL de sérums du patient calibrateurs (C1-4) et contrôles (D1 et D2)- dans les puits correspondants.
3. Couvrir la plaque et agiter les puits pendant 2heures à température ambiante sur un agitateur de plaques ELISA (500 secousses/min).
4. Après l'incubation, aspirer les échantillons à l'aide d'un laveur de plaques ou les éliminer en renversant le châssis de bandes sur un flacon approprié. Laver les puits une fois avec une solution de lavage diluée (J) et aspirer à l'aide d'un laveur de plaques ou éliminer le lavage en renversant le châssis de bandes sur un flacon approprié. Retourner les puits sur une surface absorbante propre et sèche et les tapoter délicatement pour éliminer la solution de lavage en excès.
5. Pipeter 100 µL de biotine TSH (E) reconstituée dans chaque puits. Éviter de faire éclabousser le liquide hors des puits pendant l'ajout.
6. Couvrir la plaque et incuber à la température ambiante pendant 25 minutes sans agiter.
7. Répéter la phase de lavage 4.
8. Pipeter 100µL de streptavidine-péroxydase (G) dans chaque puits et incuber à la température ambiante pendant 20 minutes sans agiter.

9. Après l'incubation, éliminer les échantillons en renversant le châssis de bandes sur un flacon approprié. Laver deux fois les puits avec une solution de lavage diluée (J) puis une fois à l'eau pure (pour éliminer la mousse éventuelle) et frapper délicatement les puits renversés sur une surface sèche et propre pour éliminer la solution de lavage en excès, (dans un laveur de plaques, il est possible de laver la plaque 3 fois uniquement avec une solution de lavage diluée (J)).

10. Pipeter 100µL de substrat TMB (I) dans chaque puits et incubé à l'abri de la lumière à la température ambiante pendant 30 minutes sans agiter.

11. Pipeter 50µL de solution d'arrêt (K) dans chaque puits et agiter la plaque pendant environ 5 secondes sur un agitateur de plaques. S'assurer que les incubations du substrat sont identiques pour chacun des puits.

12. Lire la valeur d'absorbance de chaque puits à 450 nm à l'aide d'un lecteur de plaques ELISA, vidé par rapport à un puits contenant 100p.L de substrat TMB (I) et seulement 50µL de solution d'arrêt (K).

ANALYSE DES RÉSULTATS

Il est possible d'obtenir une courbe d'étalonnage en traçant la concentration du calibrateur en x (échelle log) et l'absorbance des calibrateurs en y (échelle linéaire). Les concentrations de TRAb dans les sérums du patient peuvent ensuite être lues sur la courbe du calibrateur. D'autres systèmes de réduction des données peuvent être utilisés.

Les résultats peuvent être exprimés en termes d'inhibition (%) du lien de la TSH calculé à l'aide de la formule :

$$100 \times 1 - \frac{\text{Test sample absorbance at 450 nm}}{\text{Négative control (D1) absorbance 45 0 nm}}$$

RÉSULTATS TYPE

Échantillon	A450 (moins blanc)	%I	u/L
D1 de contrôle	2,00	0	0
C1	1,70	15	1
C2	1,50	25	2
C3	0,65	68	8
C4	0,15	93	40
D2 de contrôle	1,26	37	3,5

SEUIL DE DISCRIMINATION DU DOSAGE

Seuil de discrimination	U/L
Négatif	<1U/L
Équivoque	1,1 - 1,5 u/L
Positif	>1,5U/L

PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Cette trousse pour diagnostic *in vitro* doit exclusivement être utilisée par un personnel qualifié. Suivre attentivement les instructions de la notice. Respecter les dates de péremptions indiquées sur les étiquettes et la stabilité spécifiée des réactifs reconstitués. Consulter la Fiche de sécurité des produits pour de plus amples informations sur la sécurité. Les substances d'origine humaine utilisées pour la préparation de la trousse ont été testées et n'ont pas réagi aux anticorps HIV-1/2, HCV et Ag Hbs; il n'en reste pas moins qu'elles doivent être traitées comme potentiellement infectieuses. Se laver soigneusement les mains en cas de contamination et avant de quitter le laboratoire. Stériliser tous les déchets potentiellement contaminés, y compris les spécimens du test, avant leur mise au rebut. Les substances d'origines animales utilisées pour la préparation de la trousse ont été prélevés sur des animaux certifiés sains, mais doivent être traitées comme potentiellement infectieuses. Certains composants contiennent de petites quantités d'azides de sodium comme conservateur. Éviter l'ingestion, l'inhalation, l'injection et le contact avec la peau, les yeux et les vêtements de tous les composants de la trousse. Éviter la formation d'azides de métaux lourds dans le système de drainage en veillant à rincer abondamment tous les composants de la trousse sous l'eau courante

4. GENSCREEN 1/2 (BIO-RAD, France):

Le test utilisé a été ELISA GENSCREEN HIV1/HIV2 de Biorad Comme test de screening.

a) Matériels et réactifs

Les réactifs et matériels utilisés sont :

- Un papier absorbant ;
- Des gants
- Des éprouvettes graduées de 10, 200, 1000 ml ;
- Des pipettes de 50, 100,200 et 1000 ;
- Des agitateurs ;
- Un système de lavage automatique ;
- Un incubateur sec de micro plaques ;
- Des conteneurs de déchets contaminés ;
- Un spectrophotomètre (PR 2100).

b) Principe.

Genscreen HIV 1/2 version 2 est une technique immuno-enzymatique basée sur le principe du sandwich en deux étapes pour la détection des différents anticorps associés aux virus VIH1 et/ou VIH2, dans le sérum ou le plasma humain. Genscreen HIV 1/2 repose sur l'utilisation d'une phase solide préparée avec les antigènes purifiés (protéines recombinants gp160 et p25 du virus VIH1 et peptide mimant l'épitope immunodominant de la glycoprotéine du virus VIH2) et d'un conjugué préparé avec des antigènes marqués à la peroxydase (protéine recombinante nucléocapsidique et peptides mimant les épitopes immunodominants des glycoprotéines d'enveloppe des VIH1 et VIH2).

c) Mode opératoire.

Utiliser les sérums de contrôle négatif, positif et le sérum seuil à chaque mise en œuvre du test pour valider la qualité du test.

Etablir soigneusement le plan de distribution et d'identification des échantillons.

Préparer la solution de lavage diluée.

Sortir le cadre support et les barrettes de l'emballage protecteur.

Déposer directement sans prélavage de la plaque, successivement :

25 ul de diluant dans chaque cupule.

75ul de sérum de contrôle négatif (R3) en A1.

75ul de contrôle seuil (R4) en B1, C1, et D1.

75ul de sérum de contrôle positif (R5) en E1.

75ul de sérum du premier échantillon en F1.

75ul de sérum du deuxième échantillon en G1, ainsi de suite

Homogénéiser le mélange par trois aspirations minimum avec la pipette de 75 ul ou en agitant la microplaque après l'étape de pipetage.

Couvrir d'un film autocollant en appuyant bien sur les bords pour assurer l'étanchéité.

Incuber la microplaque dans un incubateur sec de microplaques pendant 30 ± 5 minutes à $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Retirer le film adhésif, laver la plaque à l'aide du laveur automatique de microplaques jusqu'à 5 fois.

Distribuer 100ul du conjugué dans toutes les cupules. Le conjugué doit être agité avant emploi.

Recouvrir d'un film autocollant neuf et incuber 30 ± 5 minutes à la température ambiante ($18-30^\circ$).

Retirer le film adhésif ; laver 5 fois à l'aide du laveur automatique.

Distribuer rapidement dans toutes les cupules 80ul de la solution de révélation de l'activité enzymatique préalablement préparée.

Laisser la réaction se développer à l'obscurité pendant 30 ± 5 minutes à la température ambiante. Lors de cette incubation, ne pas utiliser de film adhésif.

Ajouter 100ul de la solution d'arrêt dans les cupules.

Essuyer soigneusement le dessous des plaques. Lire la densité optique à 450-620 nm à l'aide d'un lecteur de plaques, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction.

d) Calculs et interprétations des résultats.

La présence ou l'absence des anticorps anti-VIH1 et ou VIH2 est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil calculée.

Calcul de la moyenne des absorbances du sérum de contrôle seuil

$$\text{DOR4} = \text{DO (B1)} + \text{DO (C1)} + \text{DO (D1)} / 3$$

Calcul de la valeur seuil (VS)

$$\text{VS} = \frac{\text{DOR4}}{10}$$

Validation de l'essai

Le sérum de contrôle négatif doit être inférieur à 70% de la valeur seuil : DORS inférieure à 0,7 VS. La moyenne des sérums de contrôle seuil doit être supérieure ou égale à 0,8 : DOR4 supérieure ou égale à 0,8.

Facultatif : le rapport DOR5/DOR4 doit être supérieur ou égal à 1,3. Les échantillons dont les absorbances sont inférieures à la valeur seuil sont considérés négatifs d'après le test de Genscreen HIV 1/2 Version 2. Les échantillons dont les absorbances sont égales ou supérieures à la valeur seuil sont considérés initialement positifs d'après le test Genscreen HIV 1/2 version 2.

Toutefois, les résultats situés juste au-dessous de la valeur seuil ($VS-10\% < DO < VS$) doivent être interprétés avec prudence et les échantillons correspondants doivent être testés à nouveau en double.

Limites du test

De très faibles taux d'anticorps peuvent ne pas être détectés lors d'infection récente, en conséquence un résultat négatif signifie que l'échantillon contrôlé ne contient pas d'anticorps détectables par le test 'Genscreen. Un tel résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection VIH1/VIH2. La variabilité des virus VIH1 (groupe M, groupe O) et VIH2 ne permet pas d'exclure la possibilité de réactions faussement négatives. Aucune méthode connue pour l'instant ne peut offrir l'assurance que le virus est absent. Toute technique ELISA hautement sensible peut produire des réactions faussement positives. Afin de spécifier la réaction, tout échantillon trouvé positif reproductible doit être soumis à un test de confirmation (Western blot par exemple).

5. IMMUNOCOMB II (ORGENICS, France) :

Le test utilisé était IMMUNOCOMBII® VIH-1 et VIH-2 Bispot de PBS ORGENICS.

a) Matériels et méthodes :

- Pipette de précision avec embout à usage unique pour la distribution de 50µl.
- Ciseaux
- Chronomètre de laboratoire ou montre
- Papier adsorbant

b) Principe :

La trousse IMMUNOCOMBII® VIH-1 et VIH-2 Bispot est un test immuno-enzymatique indirect en phase solide (EIA). La phase solide est un peigne de 12 dents, chaque dent étant sensibilisée à sa surface de trois points ou spots de réaction :

- Spot supérieur, anticorps de chèvre anti-immunoglobulines humaines servant de contrôle interne ;
- Spot médian, peptides synthétiques VIH-2 ;
- Spot inférieur, peptides synthétiques VIH-1.

Tous les réactifs nécessaires à la réalisation du test sont prêts à l'emploi et pré distribués dans le bac de développement qui est divisé en 6 compartiments (A-F) de 12 puits chacun, chaque compartiment correspondant à un réactif et à une étape du test.

c) Mode opératoire :

Avant d'entamer la distribution des sérums il est important de :

1. Equilibrer réactifs et échantillons à tester à la température ambiante et exécuter le test à la température ambiante.
2. Distribuer 50ul de chaque échantillon et contrôle dans les puits du compartiment A du bac de développement et homogénéiser ; jeter l'embout un conteneur de déchets contaminés.
3. Insérer le peigne dans le compartiment A et procéder comme indiquer dans ce tableau :

Tableau IX : Résumé du mode opératoire

Étape	Compartiment	Opération
Réaction antigène anticorps	A	Homogénéiser ; incubé 10 min ; absorber
Lavage	B	Agiter ; incubé 2 min ; absorber
Conjugué	C	Homogénéiser ; incubé 10 mn ; absorber
Conjugué	D	Agiter ; incubé 2 min ; Absorber
Lavage	E	Agiter ; incubé 2 min ; Absorber
Révélation	F	Homogénéiser ; incubé 10 mn
Réaction d'arrêt	E	Incuber 10 mn ; sécher à l'air.

Résultats et validation :

Pour confirmer le bon fonctionnement du test et valider les résultats les conditions suivantes doivent être remplies :

1. Le contrôle positif doit présenter trois spots sur la dent.
2. Le contrôle négatif doit présenter uniquement le spot supérieur ou spot de contrôle interne.
3. Tout échantillon testé doit présenter le spot de contrôle interne confirmant un dépôt correct de l'échantillon.

Si une de ces conditions n'est pas remplie, les résultats ne peuvent être validés. Dans ce cas, échantillons et contrôle doivent être retestés.

Lecture des résultats: Lorsqu'une dent affiche uniquement le spot supérieur de contrôle interne, l'échantillon correspondant n'est pas réactif pour les anticorps anti-VIH-letanti-VIH-2.

Un spot médian circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti-VIH-2.

Un spot inférieur, circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti-VIH-1.

Certains échantillons contenant des concentrations élevées en anticorps anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 peuvent occasionner des réactions croisées en affichant un spot secondaire faible associé à un spot principal plus intense correspondant à l'antigène homologue.

Tout résultat indiquant la présence d'anticorps anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 doit être confirmé par un test de confirmation sur un deuxième prélèvement.

6. DETERMINE HIV 1/2 (ABOTT, DIVISION DIAGNOSTIC, France)

a) Principe du test

Abbot Détermine est un test immuno chromatographique pour la détection qualitative des anticorps anti- VIH-1/2. L'échantillon est déposé sur la zone de dépôt de l'échantillon .Comme l'échantillon migre jusqu'à la zone du conjugué, il se reconstitue et se mélange avec le conjugué colloïde de sélénium-antigène. Ce mélange continue de migrer sur la phase solide jusqu'aux antigènes recombinants immobilisés et aux peptides synthétiques au niveau de la fenêtre -patient. Si les anticorps anti- VIH-1/2 sont présents dans l'échantillon, ils se lient à l'antigène du conjugué antigène- colloïde, de sélénium et à l'antigène de la fenêtre - patient en formant une ligne rouge.

Si les anticorps anti- VIH-1/2 sont absents, le conjugué antigène - colloïde de sélénium traverse la fenêtre patient sans donner de ligne rouge. La barre de contrôle de la procédure est incluse dans ce système de test afin d'assurer la validité du test.

b) Interprétation des résultats

Validation : Le contrôle de la procédure annotée (control) est inclus dans le système afin d'assurer la validité du test. Si la barre de contrôle ne vire pas au rouge à la fin du test, le résultat n'est pas valide et l'échantillon doit être ré analysé.

Résultat :

Positif : deux barres

Les barres rouges apparaissent dans la fenêtre - contrôle e t la fenêtre patient (control et patient) sur la bandelette.

Toute couleur rouge visible dans la fenêtre du patient doit être interprétée comme résultat positif.

Négatif : une barre

Une barre rouge apparaît dans la fenêtre contrôle (annotée « control ») la barre rouge de la fenêtre patient (annotée patient) n'apparaissant pas sur la bandelette.

Le résultat est non valide si la barre rouge n'apparaît dans la fenêtre contrôle. Ce résultat est aussi non valide si une barre rouge apparaît dans la fenêtre patient pas dans celle de la fenêtre contrôle.

Le test doit être recommencé si le problème persiste, contacter le « service clients Abbot »

REMARQUE :

Le résultat du test est positif même si la barre du patient est plus claire ou plus foncée que la barre contrôle

Limites de la méthode :

Le test Abbot HIV-1/2 est destiné à détecter les anticorps anti VIH-1 et VIH-2 dans le sérum, le plasma et le sang total humain. D'autres liquides biologiques risquent de fournir des résultats imprécis. L'intensité de la barre du patient n'est pas nécessairement corrélée avec le titre de l'anticorps se trouvant dans l'échantillon.

Un résultat négatif par Détermine VIH-1/2 n'exclut pas la possibilité d'une infection par le VIH. Un résultat faussement négatif peut être obtenu dans les circonstances suivantes :

- Faibles taux d'anticorps (début de séroconversion) en dessous de la limite de détection du test.

- Infection par un variant du virus moins facilement détectable par la configuration des tests Détermine VIH-1/2.

- Patient présentant des anticorps anti- VIH qui ne réagissent pas avec les antigènes spécifiques utilisés dans la configuration du test.

- Condition de traitement de l'échantillon provoquant une perte de polyvalence de l'anticorps anti- VIH.

- Echantillon prélevé sur des anticoagulants autres que l'EDTA. Pour ces différentes raisons, il faut prendre des précautions lors de l'interprétation des résultats négatifs. D'autres données cliniques (par exemple symptômes ou facteurs de risque) devront être utilisées en association avec le test.

Des résultats positifs devront être analysés à nouveau en utilisant une autre méthode et les résultats devront être évalués à la lumière de la clinique globale avant d'établir un diagnostic.

Des échantillons de sang total ou de plasma contenant des anticoagulants autre que l'EDTA peuvent donner des résultats incorrects.

• **MODE OPERATOIRE GENERAL**

Toutes les analyses ont été réalisées conformément au mode opératoire présenté sur la fiche technique contenue dans la trousse

• **PRECAUTIONS A PRENDRE LORS DE LA SEROLOGIE VIH**

- ✚ Ne pas utiliser de réactifs après date d'expiration
- ✚ Ne pas pipeter à la bouche
- ✚ Ne pas fumer, manger ou boire dans les zones où sont manipulés les échantillons à tester.
- Porter des gants à usage unique pour manipuler les échantillons et se laver soigneusement les mains après le travail
- Considérer que tous les échantillons et le matériel utilisé pour la réaction sont potentiellement infectants. Pour leur stérilisation et leur destruction, les meilleures méthodes sont l'autoclave à 121 °C pendant 60 min et l'incinération. Ne pas mettre de solution contenant l'eau de javel dans l'autoclave.
- Manipuler le sérum témoin de positivité comme s'il était capable de transmettre une infection même s'il a été chauffé à 56 °C pendant 30mn
- Pour chaque échantillon à tester, utiliser, une pipette à usage unique différente ou un embout différent.
- Les taches d'éclaboussures d'échantillons ou de réactifs sur la surface de travail doivent être soigneusement traitées, avant essuyage, à l'aide d'hypochlorite de sodium (5%) d'alcool à 70% ou d'un désinfectant à base d'iode.
- Les solutions d'arrêt contenant l'hydroxyde de sodium à des concentrations telles qu'elles peuvent être considérées comme potentiellement irritantes pour les yeux et la peau. En cas de contact, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau.
- Ne pas utiliser les produits après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.
- Ne pas mélanger les réactifs de lots différents
- Ramener les réactifs à tester à la température ambiante et remettre les réactifs entre 2 -8°C après utilisation
- Veiller à ce que un des réactifs et les échantillons soient homogènes avant utilisation
- Pour éviter toute contamination, ne pas toucher le haut des barrettes, le

bord des cupules, le liquide dans les cupules ou la sphère du conjugué avec les doigts ou avec les embouts de pipette.

Toutes les manipulations avec pipette doivent être effectuées avec un soin et une précision particulière. Eliminer toutes les bulles d'air dans les cupules en tapotant doucement

Une maintenance de routine du système aspiration /lavage est fortement recommandée afin d'éviter la contamination des échantillons entre eux

Manipuler tout le matériel utilisé comme s'il s'agissait de déchets biologiques dangereux.

Eviter la contamination microbienne des réactifs.

Eviter tout contact du tampon substrat, du chromogène et de la solution d'arrêt avec la peau et les muqueuses (risque de toxicité d'irritation et de brûlures).

• CONSIDERATIONS ETHIQUES ET DEONTOLOGIQUE

- Nul n'a été prélevé sans la lecture et la signature de la fiche de consentements éclairés ;
- Le respect de l'être humain a été de règle à chaque étape ;
- La confidentialité des résultats était assurée ;
- Les tests biologiques ont été réalisés gratuitement ;

Sans oublier l'orientation des cas positifs vers les centres de prise en charge.

Afin de prévenir toutes contaminations iatrogènes par les objets souillés de sang, chaque prélèvement sanguin a été effectué à l'aide d'instruments stériles neufs à usage unique.

Le port de gants était de rigueur pour le personnel travaillant sur ces échantillons.

• TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES :

Les données recueillies ont été saisies et analysées sur le logiciel **Epi-Info Version 2007 Fr.** du CDC d'Atlanta et de l'OMS.

Les tests ; **T test** et **Anova** ont été utilisés pour la comparaison de nos proportions, avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

RESULTS

RESULTATS

1- Caractéristiques sociodémographiques

Tableau X: Répartition des cas (Asymptomatique et SIDA) et des donneurs (VIH-) selon le sexe

Echantillon Sexe	VIH(-)		VIH+ Asymptomatique		SIDA	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Masculin	30	50	47	78,3	17	42,5
Féminin	30	50	13	21,7	23	57,5
Total	60	100	60	100	40	100
Sexe ratio (M/F)	1		3,6		0,7	

Le sexe masculin était majoritaire chez les VIH+ asymptomatiques soit 78,3%

Les femmes dominaient légèrement dans le groupe SIDA soit 57,8%.

Tableau XI : Répartition des cas (Asymptomatique et SIDA) et des donneurs (VHI-) selon l'âge

Echantillon Tranches d'âge (ans)	VIH(-)		VIH+		SIDA	
	Effectifs.	%	Effectifs	%	Effectifs	%
20-30	16	26,7	23	38,3	10	25
31-40	12	20	20	33,3	13	32,5
41-50	7	11,7	13	21,7	12	30
51-60	12	20	4	6,7	4	10
61 et plus	13	21,6	0	0	1	2,5
Total	60	100	60	100	40	100
Age moyen	45,1 ans ±17,6		35,2 ans ±9,1		38,6 ans ±10	

Les tranches d'âge 20-30 ans et 31-40 étaient plus représentées dans le groupe des séropositifs asymptomatique.

Les tranches d'âge 31-40 ans et 41-50 dominaient dans le groupe des malades atteints de SIDA.

Tableau XII : Répartition des donneurs (VHI-) selon les tranches d'âge et le sexe

Sexe Tranches d'âge VIH-	Masculin		Féminin		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
20-30	6	20	10	33,3	16	26,7
31-40	5	16,7	7	23,3	12	20
41-50	5	16,7	2	6,7	7	11,6
51-60	5	16,7	7	23,3	12	20
61 et plus	9	30	4	13,4	13	21,7
Total	30	100	30	100	60	100
Age moyen	48,4 ans ±17,6		41,4 ans ±17,3			

Toutes les tranches d'âges étaient représentées dans les deux sexes.

Tableau XIII : Répartition de l'âge des séropositifs asymptomatiques en fonction du sexe

Sexe Tranches d'âge VIH+Asymptomatique	Masculin		Féminin		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
20-30	16	34	7	53,8	23	38,3
31-40	17	36,2	3	23,1	20	33,3
41-50	13	27,7	1	7,7	14	23,4
51-60	1	2,1	2	15,4	3	5
61 et plus	0	0	0	0	0	0
Total	47	100	13	100	60	100
Age moyen	35,6 ans ±17,6		41,4 ans ±17,3			

Le VIH+ asymptomatique dominait dans la tranche d'âge 20-30 chez les femmes soit 53,8%, alors que chez les hommes les tranches d'âge 31-40 ans et 20-30 constituaient plus de la moitié des hommes.

Tableau XIV : Répartition des cas de SIDA selon les tranches d'âge et le sexe

Sexe Tranches d'âge(SIDA)	Masculin		Féminin		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
20-30	2	11,8	8	34,8	10	25
31-40	6	35,3	10	43,3	16	40
41-50	7	41,2	3	13,2	10	25
51-60	2	11,7	2	8,7	4	10
61 et plus	0	0	0	0	0	0
Total	17	100	23	100	40	100
Age moyen	39,8 ans \pm 8,09		37,06 ans \pm 8,41			

Les tranches d'âge 41-50 ans et 31-41 ans représentaient 76% des hommes atteints de SIDA.
Chez les femmes malades, la tranche d'âge 20-30 ans et 31-40 représentaient 78,1%.

2- Concentration sérique moyenne des hormones thyroïdiennes (T3, T4 et TSH) chez les trois groupes d'étude

Tableau XV : Répartition de la concentration sérique moyenne de T3 selon le groupe d'étude



VIH - N=60	279,8 ± 209,4	24 et 754
VIH+ asymptomatique N=60	263,26 ± 206,6	0,2 et 790
Sida N=40	1491,23 ± 168,2	556,1 et 5000

Test statistique (T test)

VIH - et VIH + asymptomatique	p= 0,847
VIH - et SIDA	p= 0,0000001
VIH + asymptomatique et SIDA	p= 0,0000001

Taux normal T3 : 15 – 750 ng/dl

Il existe une différence statistiquement significative entre les taux moyens de T3 chez les sujets VIH - et les sujets VIH + asymptomatique ou les sujets atteints de SIDA.

Le taux de T3 est plus élevé chez les patients atteints de SIDA.

Tableau XVI : Répartition de la concentration sérique moyenne de T4 selon le groupe d'étude



VHI - N=60	16,28 ± 17,3	0,5 et 28,8
VIH+ asymptomatique N=60	16,28 ± 10,5	1,3 et 76,7
Sida N=40	50,33 ± 32,2	9,6 et 120

Test statistique (T Test)

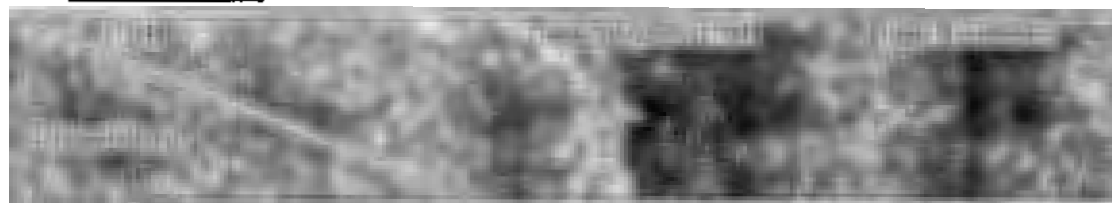
VIH- et VIH+ asymptomatique	p= 0,842
VIH- et SIDA	p= 0,000012
VIH+ asymptomatique et SIDA	p= 0,000012

Taux normal T4 : 4,4 – 10,8 µg/dl

Il existe une différence statistiquement significative entre les taux moyens de T4 chez les individus VIH- et les sujets atteints de SIDA ou les séropositifs asymptomatiques.

La concentration sérique moyenne de T4 était plus élevée chez les sujets atteints de SIDA.

Tableau XVII : Répartition de la concentration sérique moyenne de TSH selon le groupe d'étude



VHI-	7,7	0,1 et 28,4
N=60	± 6,8	
VIH+ asymptomatique	5,78	0,1 et 21,6
N=60	± 5,1	
Sida	16,21	1,3 et 51,1
N=40	±14,4	

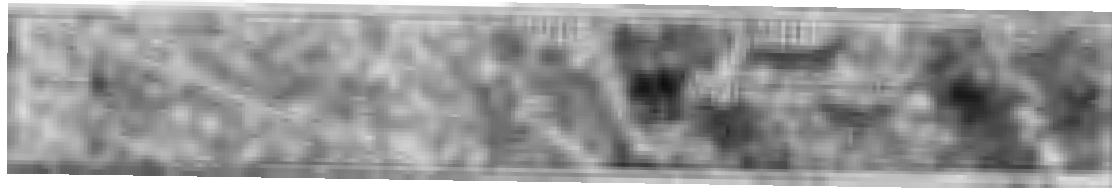
Test statistique (T Test)

VIH- et VIH+ asymptomatique	p= 0,804
VIH- et SIDA	p= 0,0195
VIH+ asymptomatique et SIDA	p= 0,0053

Taux normal TSH : 0,39 – 6,16 mIU /L

Le taux moyen de TSH était significativement plus élevé chez les individus atteints de SIDA que chez les autres groupes d'étude.

Tableau XIII : Répartition de la concentration sérique moyenne de T3 selon le sexe et selon le groupe d'étude



Masculin	263,5 ± 197,4	249,5 ± 189,4	1044,2 ± 1258
Féminin	296,1 ± 223,03	312,9 ± 263,1	1379,5 ± 908,2

Test statistique (T Test)

Sexe masculin : VIH- et SIDA p= 0,0017

Sexe féminin : VIH- et SIDA p= 0,000017

Taux normal T3 : 15 – 750 ng/dl

Le taux moyens T3 des malades atteints de SIDA était significativement élevé chez les hommes par rapport aux femmes.

Tableau XIX : Répartition de la concentration sérique moyenne de T4 selon le sexe et selon le groupe d'étude



Masculin	18,3 ± 8,5	16,9 ± 11,3	40,7 ± 31,2
Féminin	14,2 ± 9,07	13,7 ± 7,2	51,3 ± 33,6

Test statistique (T Test)

Sexe masculin : VIH- et SIDA p= 0,575

Sexe féminin : VIH- et SIDA p= 0,672

Taux normal T4 : 4,4 – 10,8 µg/dl

Les différences de taux sérique moyen de concentration de T4 observée chez les hommes et les femmes n'étaient pas statistiquement significatives.

Tableau XX : Comparaison de la concentration sérique moyenne de TSH selon le sexe et selon le groupe d'étude



Masculin	6,9 ± 6,8	5,8 ± 5,2	14,8 ± 15,6
Féminin	8,4 ± 6,9	5,5 ± 4,5	17,2 ± 13,6

Test statistique

Sexe masculin : VIH- et SIDA p= 0,857

Sexe féminin : VIH- et SIDA p= 0,536

Taux normal TSH : 0,39 – 6,16 mIU /L

La différence entre le taux moyens de TSH observée au niveau des trois groupes et selon le sexe n'était pas statistiquement significative.

Tableau XXI : Répartition de la concentration sérique de T3, T4 et TSH selon l'échantillon



Sérologie négative	279,8	16,2	1,1
N=60	± 209,4	± 8,1	± 6,8
Sérologie positive	754,4	29,9	9,9
N=100	± 914,8	± 27,5	± 11,1

Tests statistiques (T Test)

Moyenne de T3: VIH-, les VIH+ asymptomatiques et les malades atteints de SIDA p= 0,0081

Moyenne de T4: VIH-, les VIH+ asymptomatiques et les malades atteints de SIDA p= 0,949

Moyenne de TSH: VIH-, les VIH+ asymptomatiques et les malades atteints de SIDA p= 0,825

La différence entre le taux moyen de T3 observée au niveau des séronégatifs et des séropositifs était statistiquement significative.

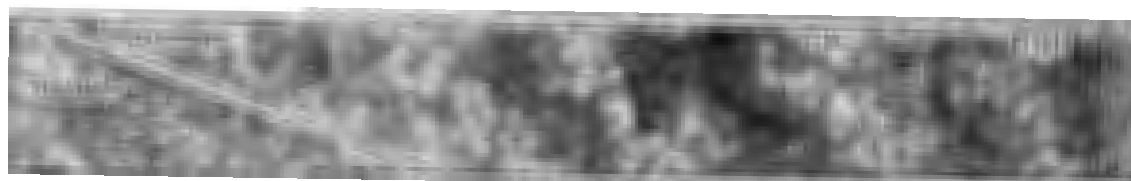
Tableau XXII : Répartition de la concentration sérique moyenne de T3, T4 et TSH selon le stade évolutif de la maladie

Séropositifs asymptomatiques		263,2	10,4	5,1
N=60		± 206,7	± 10,5	± 5,1
	stade 1	895,1	38,4	14,1
SIDA		± 250,6	± 30,9	± 13,5
N=40	stade 2	1551,9	48,8	21,1
		± 871,5	± 29,8	± 16,5
	stade 3	2562,1	77,12	10,4
		± 1553	± 25,9	± 8,2

La différence des taux moyens de T3 était considérablement significative entre les différents stades du SIDA : $p=0,00006$. (ANOVA est le test statistique utilisé)

Il existait une différence statistiquement significative du taux sérique de T3 observée entre les séropositifs asymptomatiques et le stade 1 du sida : $p= 0,0000001$. (T Test est le test statistique utilisé)

Tableau XXIII : Répartition de la concentration sérique de T3, T4 et TSH selon le statut thérapeutique des malades



Sous ARV	2279,5 ± 1384	64,9 ± 34,3	12,9 ± 11,7
Sans ARV	1017,2 ± 316,6	41,5 ± 28,02	18,1 ± 15,7

Test statistique (T Test)

Moyenne T3 : Sous ARV et Sans ARV $p=0,000037$

Moyenne T4 : Sous ARV et Sans ARV $p=0,018$

Moyenne TSH : Sous ARV et Sans ARV $p=0,971$

Sous traitement ARV le taux moyen T3 était statistiquement plus élevé chez patients traités que chez non traités.

Sous traitement ARV le taux moyen T4 était statistiquement plus élevé chez patients traités que chez non traités.

Le taux moyen TSH n'était pas statistiquement plus élevé entre les deux groupes.

Tableau XXIV : Répartition de la concentration sérique moyenne de T3 d'échantillon selon les tranches d'âge.

Moyenne T3 Tranches d'âge	VIH -	VIH + Asymptomatique	Sida
20-30 ans	263,5 ± 189,6	295,6 ± 221,1	1467,5 ± 643,5
31-40 ans	307,6 ± 218,6	249,7 ± 209,8	1450,2 ± 1054,04
41-50 ans	142,28 ± 135,5	219,8 ± 184,4	1811,7 ± 1469,7
51-60 ans	353,9 ± 272,3	307,6 ± 232,07	846,8 ± 224,8
61 ans et plus	279,9 ± 179,2	-	992 ± 0,00

Test statistique (T test)

VIH- et SIDA $p= 0,0000001$

VIH+Asymptomatique et SIDA $p= 0,0000001$

Il existe une différence statistiquement significative du taux moyen de T3 entre les tranches d'âge des sujets VIH- et sujets asymptomatiques ou des sujets atteints de SIDA.

Le taux moyen de T3 est plus élevé dans la tranche d'âge (41- 50 ans) des patients atteints de SIDA.

Tableau XXV : Répartition de la concentration sérique moyenne de T4 d'échantillon selon les tranches d'âge

Moyenne T4 Tranches d'âge	VIH -	VIH + Asymptomatique	Sida
20-30 ans	17,70 ± 9,08	16,2 ± 6,3	71,4 ± 37,3
31-40 ans	17,3 ± 8,6	16,9 ± 15,6	38,4 ± 21,9
41-50 ans	15,2 ± 4,7	17,1 ± 8,08	55,45 ± 16,8
51-60 ans	12,9 ± 10,3	8,3 ± 3,9	27,1 ± 3,9
61 ans et plus	17,2 ± 10,04	-	25 ± 0,00

Test statistique (T test)

VIH- et SIDA $p= 0,0037$

VIH+asymptomatique et SIDA $p= 0,0154$

Il existe une différence statistiquement significative du taux moyen de T4 entre les tranches d'âge des sujets VIH- et sujets asymptomatiques ou des sujets atteints de SIDA.

Tableau XXVI : Répartition de la concentration sérique moyenne TSH d'échantillon selon les tranches d'âge

Moyenne TSH Tranches d'âge	VIH-	VIH+ Asymptomatique	Sida
20-30 ans	8,4 ± 6,5	5,1 ± 4,5	11,1 ± 7,5
31-40 ans	7,6 ± 9,4	5,9 ± 5,4	22,7 ± 17,5
41-50 ans	3,9 ± 4,8	6,7 ± 5,8	10,1 ± 10,3
51-60 ans	8,4 ± 5,5	5,3 ± 4,2	23,5 ± 19,5
61 ans et plus	8,1 ± 6,9	8,1 ± 6,9	25,9 ± 0,00

Test statistique (T test)

VIH- et SIDA $p= 0,634$

VIH+ Asymptomatique et SIDA $p= 0,0546$

La différence entre le taux moyen de TSH observée au niveau des tranches d'âge des trois groupes n'était pas statistiquement significative.

Tableau XXVII : Répartition des patients atteints de SIDA selon les tranches d'âge

Echantillon (SIDA) Tranches d'âge	Sous ARV		Sans ARV		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
20 – 30 ans	6	60	4	40	10	25
31 – 40 ans	3	23	10	77	13	32,5
41 – 50 ans	5	42	7	58	12	30
51 – 60 ans	0	0	4	100	4	10
61 ans et plus	1	100	0	0	1	2,5
Total	15	37,7	25	62,5	40	100

Dans la tranche d'âge 20 – 30 ans 60% des patients atteints de SIDA étaient sous ARV tant dis que dans la tranche d'âge 31 – 40 ans 23% des patients étaient sous ARV et dans la tranche d'âge 41 – 50 ans 42% des patients étaient sous ARV.

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

VII. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

1. METHODOLOGIE

Cette étude transversale portant sur la variation du taux d'hormone thyroïdienne au cours de l'infection par le VIH chez les patients séropositifs asymptomatiques, séronégatifs vis-à-vis du VIH, et chez les patients malades du SIDA, est une première expérience au Mali. La rareté d'information à ce sujet a été un bon motif de ce travail. L'objectif était d'apporter des informations descriptives sur les manifestations cliniques chez les patients infectés par le VIH.

Ce travail a ciblé les différents stades évolutifs de l'infection par le VIH. Nous avons inclus des volontaires tous venant du CNTS, de l'hôpital du Point G et du Groupe médical de Bamako, qui ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude. Nous avons obtenus au total 160 échantillons correspondant à la quantité de réactifs que nous avons achetée.

Les échantillons ont été prélevés dans des tubes secs et acheminés au laboratoire du Groupe Médical de Bamako dans les deux heures qui ont suivi le prélèvement.

Après la confirmation du statut sérologique et l'examen du stade évolutif de la maladie, nous avons procédé à une répartition définitive en trois grands groupes : les séronégatifs ; les séropositifs asymptomatiques et les malades du SIDA.

Nous avons dosé les concentrations sériques de T3, T4 et TSH dans chacun des trois groupes de la même façon par la même technique, par le même lot de réactifs et par le même individu. Nous n'avons pas pu utiliser les tests de troisième génération (FT3, FT4 et TSHus) à cause de la difficulté à les obtenir.

2. LES RESULTATS GLOBAUX

A°) Caractéristique sociodémographique

Répartition des cas (VIH Asymptomatique et SIDA) et donneurs (VIH-) selon les sexes.

L'analyse du **Tableau X** montre que le nombre d'homme et de femme qui constitue notre population d'étude est égal chez les donneurs bénévoles séronégatif vis-à-vis du VIH c'est-à-dire 50% d'hommes, 50% de femmes, tandis que chez les simples positifs nous avons 78,3 % d'hommes et 21,7% de femmes. Cependant chez les personnes malades du SIDA nous constatons qu'il y a 57,5% de femmes contre 42,5% d'hommes.

Cette répartition est le fait du hasard. Elle n'a dépendu que du nombre de chaque type de patients présents au niveau de l'hôpital et des structures de recrutement de volontaires au moment de l'étude.

Répartition des cas (VIH Asymptomatique et SIDA) et des donneurs (VIH-) selon l'âge

Dans le **Tableau XI** les trois groupes de l'échantillon ont été repartis selon des tranches d'âge de dix ans.

La tranche d'âge la plus représentée chez les donneurs bénévoles séronégatifs est celle de 20-30 ans soit 26,7%. Chez les séropositifs asymptomatiques les tranches d'âge les plus représentées sont les 20-30 et les 31-40 ans avec respectivement 38,3% et 33,3%. Chez les malades atteints du SIDA les tranches d'âge les plus représentées sont 31-40 et 41-50 ans avec respectivement 32,5% et 30%. Ces observations montrent que les jeunes de 20 à 30 ans sont majoritairement représentés dans le groupe séronégatif et le groupe séropositifs asymptomatiques vis-à-vis du VIH alors que les adultes de 41 à 50 dominent chez les malades atteints du SIDA.

L'âge moyen chez les donneurs bénévoles séronégatifs est de 45,1ans, 35,2ans chez les séropositifs asymptomatiques et 38,6ans chez les malades atteints SIDA.

Chez les donneurs bénévoles séronégatifs les tranches d'âge sont différemment représentées selon sexe. (**Tableau XII**)

Dans le groupe des séropositifs asymptomatique, la tranche d'âge de 20-30 ans domine chez les femmes avec 53,8%. (**Tableau XIII**).

Dans le groupe des malades atteints du SIDA les tranches d'âge les plus représentées sont 31-40 et 41-50 ans chez les hommes soit respectivement 35,3% et 41,2%.

Les tranches d'âge de 20-30 et 31-40 sont les plus représentées chez les femmes soit respectivement 34,8% et 43,3%. L'âge moyen des sujets atteints SIDA est de 41 ans (**Tableau XIV**). Loignon et al ayant effectué une étude similaire sur 80 patients du SIDA ont trouvé une moyenne d'âge de 45 ans [55]

B°) Les résultats biologiques

Distribution de la concentration sérique moyenne de T3 en fonction de l'échantillon

L'analyse du **Tableau XV** montre que la concentration sérique moyenne de T3 est **279,8** ng/dl chez les donneurs bénévoles séronégatifs vis-à-vis du VIH ; elle est de **263,2** ng/dl chez les séropositifs asymptomatiques du VIH tandis qu'elle est à **1491,23** ng/dl chez les malades atteints du SIDA.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le taux sérique moyen T3 chez les séronégatifs vis-à-vis du VIH et les séropositifs asymptomatiques avec **P= 0,847**.

Un résultat similaire avait été obtenu par **DOBS et al**. Ces auteurs ont aussi trouvé qu'il n'y a pas de différence du taux sérique T3 entre les séropositifs asymptomatiques et les séronégatifs vis-à-vis du VIH [47]

Cependant nous avons observés qu'il existe une différence statistiquement significative du taux sérique moyen de T3 entre les séronégatifs, et les malades atteints du SIDA avec **P= 10⁻⁷**. La même remarque a été signalée par **GRINSPOON et al** [51]. Le taux élevé de T3 chez les malades du SIDA est-il dû au stade évolutif de l'infection ou au traitement antirétroviral subi par le patient ? Y a-t-il une hyperthyroïdie chez ces patients. L'analyse du taux de TSH sérique peut nous donner des informations plus précises à ce sujet. Mais d'examiner le taux de TSH nous avons comparé les sujets masculins et féminins de notre échantillon.

En effet le **tableau XVIII** révèle que la concentration sérique moyenne de T3 observée chez les hommes est significativement plus élevée que chez les femmes.

Distribution de la concentration sérique moyenne en T4

L'analyse du **tableau XVI** montre aussi que la concentration sérique moyenne de T4 est plus élevée chez les malades atteints du SIDA que chez les sujets séronégatifs. Le test statistique Test Student montre que la différence observée est significative avec **P= 0,000012**.

La même différence du taux moyen sérique de T4 existe entre les séropositifs asymptomatiques, et les malades atteints du SIDA.

En 1989- 1990 **Lopresti ; Lambert et al** ont montré que les concentrations sériques de T4 sont très élevées chez les sujets atteints de SIDA. [48.49]

Cependant chez les asymptomatiques et les séronégatifs vis-à-vis du VIH, la concentration de T4 ne montre pas de variation significative.

Distribution de la concentration sérique moyenne TSH

De l'analyse du **tableau XVII**, il ressort que les concentrations sériques de TSH sont normales ou ne sont que légèrement au dessus de des normes comparativement aux concentrations de T3 et T4. L'augmentation de la concentration sérique de TSH est surtout visible chez les malades atteints du SIDA. Le même constat est fait par **Loignon et al** chez cinq des 20 sujets malades. [55]

Distribution de la concentration sérique moyenne T3, T4 et TSH selon le stade évolutif de la maladie

L'analyse du **Tableau XXII** montre que le taux sérique moyen de T3 est statistiquement différent d'un stade évolutif à un autre de la maladie. Le test multiparamétrique de Anova a confirmé statistiquement les différences observées avec **P= 0,0006**.

En 2006, **Pearce** a fait remarquer qu'il y a une augmentation anormale du taux sérique de T3 chez les patients à des stades avancés de la maladie du SIDA. [56].

L'augmentation anormale du taux sérique des hormones thyroïdiennes, T3 et T4 serait liée à la production des anticorps anti-récepteurs de la TSH et, ou des infections opportunistes au cours de l'évolution de la maladie SIDA. [57, 58]

Distribution de la concentration sérique de T3, T4 et TSH selon le statut thérapeutique des malades

Les taux moyens de T3 et T4 sont significativement plus élevés chez les malades sous traitement anti-rétroviral par rapport aux malades sans traitement avec respectivement **P=0,000037** et **P=0,018**. Par contre le taux moyen sérique de TSH n'est pas significativement élevé entre les deux groupes.

Cette élévation de la concentration sérique T3 au cours de l'infection par le VIH peut être dû aux molécules antirétrovirales utilisées chez les malades du SIDA.

En effet, selon une équipe parisienne et canadienne [55, 59] le dysfonctionnement thyroïdien est un problème courant chez certains malades sous multithérapie antiretrovirale.

Distribution de la concentration sérique de T3, T4 et TSH de l'échantillon selon les tranches d'âge.

Après l'analyse des **tableaux XXIV, XXV et XXVI**, nous observons qu'il existe une différence statistiquement significative des taux sériques moyens de T3 et de T4 des patients séronégatifs et des séropositifs asymptomatiques par rapport aux patients atteints de SIDA selon les tranches d'âge. Cependant la différence du taux sérique moyen de TSH des patients séronégatifs et des séropositifs asymptomatiques et ou des patients atteints de SIDA n'est pas statistiquement significative selon les tranches d'âge avec $p=0,634$ $p=0,0546$.

Nous remarquons que le taux sérique moyen de T3 est anormalement plus élevé dans la tranche d'âge des **41- 50 ans** des patients atteints du SIDA avec une valeur moyenne de **1811,7 ng/dl**.

L'analyse du **tableau XXVII** nous donne plus d'information sur la variation des valeurs sériques moyennes de T3 entre les tranches d'âge des patients atteints du SIDA. En effet à l'issue de l'analyse du **tableau XXVII** nous constatons que :

Dans la tranche d'âge 20 – 30 ans 6 patients sont sous ARV ; dans la tranche d'âge 31- 40 ans, 3 patients sont sous ARV ; dans la tranche d'âge 41 – 50 ans 5 patients sont sous ARV. Dans la tranche d'âge 51-60 il n'y a pas de patient sous ARV alors que chez les 60 ans et plus il y a qu'un seul patient sous ARV.

Nous avons pu observer que l'âge n'est pas la cause de l'augmentation du taux sérique des hormones thyroïdiennes. Cette augmentation pourrait être causée par la thérapie ARV, car chez les patients sous traitements le taux sérique des hormones est très élevé (**tableau XXIII**)

D'autres études sur le dysfonctionnement thyroïdien au cours de l'infection par le VIH, menées par **Loignon et al** au Canada en 2002 ; **Hirsch et al** en 2004 à Baltimore ; **Battegay et al** en 2006 à Maryland, révèlent que l'augmentation thyroïdienne est plus importante chez les patients sous traitements ARV. [55, 60,61]

CONCLUSION ET RECOMMANDATION

VIII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1. CONCLUSION

De juin 2007 à juillet 2008 nous avons mené une étude transversale sur la concentration des hormones thyroïdiennes (T3, T4, et TSH) chez les sujets infectés par le VIH. Notre étude a porté plus spécifiquement sur les séropositifs asymptomatiques, les malades de SIDA et les donateurs bénévoles de sang séronégatifs vis-à-vis du VIH.

Au total nous avons travaillé sur 160 échantillons dont 60 appartenaient aux séropositifs asymptomatiques vis-à-vis VIH, 40 étaient des sujets atteints de SIDA et 60 concernaient les donateurs volontaires séronégatifs vis-à-vis du VIH.

A l'issue de l'analyse des résultats obtenus nous avons pu observer que :

- ✦ La concentration sérique moyenne de T3 était anormalement plus élevée chez les malades atteints de SIDA avec une valeur de **1491,23 ng /dl**.
- ✦ Elle était normale Chez les séropositifs asymptomatiques et les séronégatifs avec des valeurs moyennes respectives de **263,26** et **279,8 ng/dl**.
- ✦ Un taux sérique moyen de T4 anormalement plus élevé chez les malades avec **50,33µg/dl**.
- ✦ La concentration sérique moyenne de TSH était normale chez les séropositifs asymptomatiques et les séronégatifs.
- ✦ Un taux sérique moyen de TSH anormalement élevé a été décelé chez les malades atteints de SIDA.
- ✦ Le taux sérique moyen de T3 des malades était anormalement plus élevé chez les hommes que les femmes
- ✦ Le taux sérique de T3 et T4 augmente en fonction des stades évolutifs de la maladie.
- ✦ Les malades sous traitement ARV avaient des taux sériques moyens de T3 et T4 anormalement plus élevés que ceux qui ne sont pas sous traitement ARV.

Cette étude transversale révèle clairement que le dysfonctionnement thyroïdien est un problème courant chez les malades atteints du SIDA sous multithérapie à l'hôpital du Point G. Cependant, la ou les causes de ce dysfonctionnement restent à préciser dans une autre étude ciblant les inhibiteurs de la protéase et les analogues nucléosidiques

2. Recommandations

Recommandation au Hôpitaux

- ❖ Favoriser des études sur le dysfonctionnement thyroïdien observé chez les patients atteints de SIDA afin d'éclaircir les causes.
- ❖ Inclure le dosage des hormones thyroïdiennes dans les fiches d'analyses des personnes vivant avec le VIH/SIDA qui est un bon indicateur des perturbations métaboliques.
- ❖ Pratiquer le dosage des hormones thyroïdiennes au cours de l'infection par le VIH.

Recommandation au Autorités sanitaires

- ❖ Inclure dans le paquet de prise en charge des patients sous ARV le dosage des hormones thyroïdiennes comme élément de suivi.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

REFERENCE BIBLIOGRAPHIE

1. **CASSUTO J-P, PESCE. A. QUARANTA J-F** le SIDA 5^e Ed. presses universitaires de France, paris, 1994 ; N2332, 91-117.
2. **Montaigner L Rozenbaum, Gluckman J-C** SIDA et infection par VIH- flammation médecine science, paris, 1989.
3. **SERWADDA D; MUGERWA R D; SEWANKAMBO N.K et al;** slim disease: a new disease in Uganda and association with HTLV-III infection. *Lancet*, 1985; 849-852.
4. **HELLERSTEIN .K; KAHN J; MUDIE H; et al;** current approach to the treatment of human immunodeficiency virus - associated weight loss : pathology serology consideration and emerging management strategy : 17,17-33.
5. **KATLER P ; WANG J ; PIESON N Jr ;** Baby composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrom. *Am j. lin, nut*, 42,1255-1265
6. **CHLEBOWSKI R T** -significance of altered nutritional status in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); 1985; *Nutr. Center*, 785-91.
7. **Ysseldyke L.-** Nutritional Complications and incidence of malnutrition among AIDS patients; 1991; *J. Am. Diet. Assoc.*, 91, 217-218.
8. **Melchior C; Salomon D; Rigaud D. et al** resting energy expenditure is increased in stable, malnourished HIV infected patients; 1991 *Am. J clin* ; 53,437,441.
9. **LEON PARLEMUTER ; JEAN LOUIS THOMAS-** Abrégé endocrinologie connaissances et pratique 5^e Ed Masson, paris 1987, 2003 ISBN : 2-294-01046-9 .
10. **MIRKO D G.**
Histoire du SIDA. 2^{ème} édition. Paris : Payet 1989-1990. 2^{ème} édition. 392 P
11. **SONIGO P, ALIZON M.**
Les virus HIV. In: L'objectif médical. Le SIDA. Edition Afrique noire francophone. Spécial et hors série, paris Décembre 1989 : PP 6-20
12. **CISSE B I** infection à VIH/SIDA, le point sur la recherche vaccinale. thèse, pharmacie, FMPOS 04-P-24 Bamako.
13. **ONUSIDA/ OMS** le point sur l'épidémie de SIDA rapport spécial sur la prévention du VIH : décembre 2007
14. **ONUSIDA/OMS** le point sur l'épidémie de SIDA : décembre 2006
15. **Central statistical office macro international inc.** (2007) Swaziland demographic and health survey 2006-2007; Preliminary report. juin. Clavetions.

16. **Department of health South Africa (2007).** National HIV and syphilis antenatal prevalence survey, South Africa (2006). Pretoria
17. **OMS (2003).** Rapport sur la santé dans le monde 2003- façonner l'avenir. Genève ISBN 9242562432
18. **OMS/USAID : compétence en counseling en matière de VIH/SIDA au MALI, Août 2006.**
19. Synthèse des rapports de l'analyse de la situation de l'épidémie du VIH-IST et de la réponse nationale au Mali (PNLS-Mali octobre 1999)
20. **Rapport ISBS 2000 et 2003 CSLS**
21. **MOHAMED A, ISAKA N, FLABOU B.**
Test de dépistage du VIH. In : Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), Direction Nationale de la Statistique et de l'informatique (DNSI) et ORC Macro.2002. Enquête Démographique et de Santé au Mali 2001. CalVeron, Maryland, USA: CPS/MS, DNSI et ORC Macro. Pp 279-287
22. **BARRE S.**
Virologie fondamentale de l'infection à VIH tiré de GIRARD P. M et AL-SIDA Edition Doin Paris 1998.
23. **ALIZON M, CLAVELF.** Les VIH de leurs découvertes a leur analyse moléculaire. Paris 1998 ; In SIDA et infection par le VIH.
24. **J-P CASSUTO, A.PESCE ;J-F. QUARANTA** SIDA et infection par le VIH 3^e Ed Masson paris 1989-1986 ISBN : 2-225-85341-x
25. **CLAVELF, GUETARD.D, BRUN-VEZINET F et al** – isolation of a new retrovirus from West African patient with AIDS 1986 Science 223,343-346.
26. **Gereti AM - HIV-1 subtype epidemiology and significant for HIV management cur opin infect dio, 2006.**
27. **Gueudin M, Simon F.** plasma RNA viral load in HIV1 group O infection by real time PCR.
28. **JAFFAR S van der LOEFF MS, EUGEN OLSEN J et al.** Immunological predictors of survival in HIV type 2 infected rural, villagers in Guinea Bissau.
29. **Pr. Flabou** Etude des caractéristiques du VIH dans les cours de la virologie 5^e pharmacie Bamako 2006.
30. **<http://www.HIV-sida.com>**
31. **<http://WWW.CAT.INIST.fr>** Apoptose et sida : Mécanismes impliqués dans la destruction du système immunitaire et influence des thérapies antirétrovirales

32. Aide mémoire ONUSIDA juillet 2000
33. Rapport ONUSIDA / MALI Compétence en counselling en matière de VIH/SIDA Bamako Août 2006.
34. [http : WWW. Wikipedia.com](http://www.Wikipedia.com) : Signes cliniques de l'infection par le VIH
35. J.-P. LACOUR (Nice), P. SAIAG (Boulogne Billancourt), P. MOREL (Paris, St Louis), Ph. BERNARD (Reims) : Manifestations cutané-muqueuses de la primo-infection à VIH Paris 2002.
36. QUARANTA J.-F., TICCHIONI M., VIVINUS-NEBOT M et al. — Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). 1ere partie : Anomalies hématologiques 1991 ; Feuilles de Biologie, 32, 13-17.
37. DORMONT J. — Prise en charge des personnes atteintes d'infection par le VIH, Paris, 1993 ; Médecine Sciences Flammarion.
38. QUARANTA J.-F., TICCHIONI M., VIVINUS-NEBOT M. et al. — Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). 3^e partie : Le bilan immunohématologique de surveillance. Feuilles de Biologie, 32, 17-23. 1991.
39. QUARANTA J.-F. — Thrombopénie VIH : détection des IgG liées aux plaquettes par une technique ELISA de type « sandwich » - Relations avec les autres anomalies immunitaires Paris, 1987 ; Mémoire du diplôme d'études et de recherche en biologie humaine, mention Immunopathologie.
40. OMS : TB/VIH manuel clinique/ équipe de rédaction Anthony Harries, dermat maber et stephen Graham 2^e édition
41. AMEISEN J.-CS — Programmed cell death (apoptosis) and cell survival regulation: relevance to AIDS and cancer 1994; AIDS, 8, 1197-1213.
42. GIROD © la thyroïde -données morphologique et histophysiological ; SIMEP Ed Lyon 1968 P91-120, in leçon sur les glande endocrines
43. THOMOPOULOS P. PRODUCTION DES HORMONES THYROIDIENNES ET LEUR REGULATION ; Paris, 1989 ; Rev prati 48 : 1987-87.
44. HALL R Fluctatin thyroid function clinical endocrinology : 1992, 36 214-216
- 45 [http//www. Pharcorama.com](http://www.Pharcorama.com) – hormone thyroïdiennes T4 et T3 publication 2006.
46. FREYCHET (P) mise au point sur le rôle de l'hormone thyreostimulante hypophysaire et « long acting thyroid stimulator » dans les maladies de Basedow France, Gaz. Med., 1970 ; 77 ; 4195-4205.
47. DOBS A.S., DEMPSEY M.A., LADENSON P.W. et al. — Endocrine disorders in men Infected with human immunodeficiency virus. Arn. J. Med., 1988; 84, 611-616.

48. **LoPRESTI J.S., FRIED J.C., SPENCER C.A. et al.** — Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.* 1989, 10, 970-975.
49. **LAMBERT M. ZECH F., DE NAYER P. et al.** — Elévation of sérum thyroxin-binding globulin (but not of cortisol-binding globulin and sex hormone-binding globulin) associated with the progression of human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.* 1990, 89, 748-751,
- 50 **TANG W.W., KAPTEIN E.M.** — Thyroid hormone levels in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. *West J. Med.* 1989;151, 627-631.
51. **GRINSPOON S.K., BILEZIKIAN J.P.** — HIV disease and the endocrine System. *N.E. N.Engl Med.*, 1992; 19, 1360-1365.
52. **HOMMES M.J.T., ROMIJN J.A., GODFRÉD M.H. et al.** — increased resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism*, 1990; 39, 1186-1190.
53. **BATTAN R., MARIUZ P., RAVIGLIONE M.C. et al.** — Pneumocystis carinii infection of the thyroid in a hypothyroid patient with AIDS: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 72, 724-726.
54. **DIAMETRA S.r.l.** Headquarter: Via Garibaldi, Belgique, 2008; 18 – 20090 SEGRATE (MI) Tel. 0039-02-2139184 – 02-26921595 – Fax 0039-02-2133354. Email: info@diametra.com
55. **Loignon M, Martin M and Toma E.** High rate of thyroid autoimmunity and dysfunction in HIV-infected adults receiving highly active antiretroviral therapy. Abstract 80.
56. **Pearce EN.** Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ* 2006; 332:1369-73
57. **Sellmeyer DE, Grundfeld C.** Endocrine and metabolic disturbance in human immunodeficiency virus infection and the acquire deficiency syndrome *Endocr Rev* 2006; 17: 518-32.
58. **Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE.** Thyroiditis. *N Engl j Med* 2003 ;348:2646-55
59. **Bruno Fève, Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)** Dysfonctionnements thyroïdiens au cours de l'infection à VIH ; 1^{er} avril 2005 (Journée de réflexion scientifique)
60. **Hirsch H H, Kaufman G, Sendi P, Battegay M.** Immune reconstitution in HIV – infected patients. *Clin infect Dis* 2004;38: 1159 - 66
61. **Battegay M, Drechsler H.** Clinical spectrum of the immune restoration inflammatory syndrome. *Curr opin HIV AIDS* 2006; 1: 56 – 61.

ANNEXES

X. ANNEXES

Fiche d'enquête :

Thème : Exploration biologique du fonctionnement thyroïdien chez les patients infectés par le VIH.

Fiche d'enquête N°/...../...../

Date :200....

Lieu :

1 : Groupe Médical de Bamako

2 : Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS)

3 : Service des maladies infectieuses du Centre Hospitalo-universitaire du Point "G"

1- Etude sociodémographique

N° d'immatriculation :

Sexe :

Age /...../

(M) masculin

(F) féminin

Situation Matrimoniale :

1 : Marié

2 : Célibataire

3 : Divorcé

4 : Veuf (ve)

Profession :

1 : fonctionnaire

2 : ouvrier

3 : élève

4 : domestique

5 : chômeur

6 : militaire

7 : autres

2- Résultats des Examens Biologiques :

2-1 Résultats du taux sérique des hormones thyroïdiennes

T3 : ng/dl

T4 : µg/dl

TSH :mIU/dl

2-2 Résultats de la Sérologie VIH

* Genscreen HIV 1/2 V2: /...../

1-Présent

2-Absent

* Sérotypes à immunocomb II bispot: /...../

1-VIH-1

2-VIH-2
3-VIH-1+2

Sida déclaré /...../

1-Oui
2-Non

* Stade de SIDA :..... 1-2-3-4

* 2 Signes majeurs /...../ 1- oui 2- non

* Les signes Majeurs : Perte de poids supérieur à 10%
Diarrhée chronique supérieur à un mois
Fièvre prolongée supérieur à un mois

* 1 Signe mineur /...../ 1-oui 2- non

* Les signes mineurs : Toux supérieur à un mois
Lymphadénopathie généralisée
Infection herpétique
Fatigue permanente
Sueurs nocturnes
Candidose buccale ou vaginale
Herpes génitales récurrentes
Cancer du col agressif à HPV

Consentement éclairé :

J'accepte librement sans aucune contrainte de faire don de mon sang dans le but de ce projet de Thèse en pharmacie. J'accepte que les avantages et les risques liées à cette étude m'ont été expliqués la possibilité m'a été donnée de me retirer à n'importe quel moment de cette étude et sans conséquences sur mon suivi et mon traitement médical.

L'intéressé

L'investigateur

Témoin

Fiche technique et Résumé :

Nom: DOUMBIA

Prénom: Boubacar

Titre de la thèse: Exploration biologique du fonctionnement thyroïdien chez les patients infectés par le VIH

Année: 2007 – 2008

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie

Résumé :

Le dysfonctionnement thyroïdien est un problème courant chez les malades atteints de SIDA. Cela est particulièrement accentué chez les patients sous thérapie antiretroviral.

A l'hôpital du Point G, nous avons comparé les taux d'hormones thyroïdiennes observés chez les sujets séronégatifs vis-à-vis du VIH, les asymptomatiques et les malades atteints de SIDA.

Nous avons mené une étude transversale sur 160 sujets. Les taux d'hormones thyroïdiens de ces sujets ont été dosés par les méthodes immuno-enzymatique et colorimétrique de T3, T4 et TSH.

A l'issue de notre étude nous avons obtenus les résultats suivants :

- ✚ Le taux sérique moyen de T3 et de T4 était anormalement plus élevé chez les malades atteints de SIDA
- ✚ Le taux sérique moyen de TSH était anormalement plus élevé chez les malades atteints de SIDA.
- ✚ Le taux sérique moyen de T3 et de T4 augmentait anormalement en fonction du stade d'avancement de la maladie du SIDA.
- ✚ Les taux sériques moyens de T3 et de T4 étaient anormalement très élevés chez les patients sous traitement ARV.
- ✚ Les taux sériques moyens de T3, T4 et de TSH étaient normaux chez les séropositifs asymptomatiques et les séronégatifs vis-à-vis du VIH

Abstract

TITLE: Biological exploration of thyroid function in HIV- infected patients

The thyroid dysfunction is a regular trouble for the AIDS patients. This is particularly true for the patients under HAART.

At the hospital of Point G, we have compared the observed dosage of thyroids hormone of HIV-uninfected, HIV asymptomatic and AIDS patients. We have conducted a crosschecking study on 160 subjects. The thyroïdal hormone rate has been dosed with the colorimetric immuno-enzymatic method of T3, T4 and TSH.

The following results have been obtained at the end of our study:

- The average rate in serum of T3 and T4 in serum, was abnormally higher for the AIDS patients
- An average rate of TSH in serum was, abnormally higher for the AIDS patients
- The average rate of T3 and T4 in serum was abnormally increasing relatively to the advancement level of the AIDS disease.
- The average rate of T3 and T4 in serum, was strongly higher for the patients under HAART treatment
- The average rate of T3, T4 and TSH in serum was normal for the asymptomatic and HIV- uninfected patients.

Key words: Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients, T3, T4, TSH,

QUESTIONNAIRE TYPE ADMINISTRE AUX DONNEURS DE SANG DU CNTS DE BAMAKO

Pour être donneur de sang il faut remplir les conditions ci-après :

Hommes :

- ✚ Etre âgé au moins de 18 ans ;
- ✚ Ne pas être âgé de plus de 60 ans ;

- ✚ Avoir au moins 55 Kilogrammes comme poids ;

- ✚ N'avoir pas effectué un don de sang les 3 derniers mois, ou été hospitalisé,

- ✚ Ne pas être sous traitement pour certaines maladies telles que le diabète et

l'hypertension,

- ✚ Accepter l'examen physique avant le don de sang,

- ✚ Avoir un bon examen clinique après la visite du médecin de collecte ;

- ✚ Accepter de recevoir les résultats des tests biologiques de validation du don de sang,

Femmes : Pour les femmes, en plus des critères ci-dessus cités chez

L'homme il faut :

- ✚ Ne pas être en cycle menstruel ;
- ✚ Ne pas entrain d'allaiter un enfant ;
- ✚ Ne pas être enceinte

Ce sont autant de mesures qui visent à réduire la transmission des maladies infectieuses par la transfusion sanguine au CNTS de Bamako.

SERMENT GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers les malades et sa dignité humaine.

En aucun cas je ne me consentirais à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et de favoriser les actes criminels

Que les hommes m'accordent leurs estime si je suis fidèle à ma promesse

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

Je le jure.