

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



UNIVERSITE
DE BAMAKO

République du Mali

Un Peuple - Un But - Une Foi



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

Année : 2009- 2010

N° 3...../

Thèse

**L'HEMOGRAMME ET LA NUMERATION DES
LYMPHOCYTES T CD4+ CHEZ LES MALADES
ATTEINTS DU SIDA SOUS CHIMIOETHERAPIE
ANTIRETROVIRALE A L'HOPITAL FOUSSEYNI
DAOU DE KAYES.**

Présentée et soutenue publiquement le 19 /11/2009
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie

Par : M. Boubacar TRAORE

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

Jury

Président :

Pr. Saharé FONGORO

Membres :

Pr. Benoit Y. KOUMARE

Pr. Soukalo DAO

Directeur de thèse : Pr. Ibrahim Izétiégouma MAIGA

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2009 - 2010

ADMINISTRATION

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA - PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR : DRISSA DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES

2^{em} ASSESSEUR : SEKOU SIDIBE - MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FADOMATA 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 Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique

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 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 (en détachement)
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
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 (en détachement)
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie - Réanimation
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophthalmologie (en détachement)
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophthalmologie
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	Ophthalmologie
Mr Boubacary GUINDO	ORL
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie Générale
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Adama Konoba 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	Ophthalmologie
Mr Drissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mme Kadiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
Mr Aladji Seydou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
Mr Ibrahim TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Lamine Mamadou DIAKITE	Urologie
Mme Fadima Koréïssy TALL	Anesthésie Réanimation
Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Tioukany THERA	Gynécologie
Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
Mr Boubacar BA	Odontostomatologie
Mme Assiatou SIMAGA	Ophthalmologie
Mr Seydou BAKAYOKO	Ophthalmologie
Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophthalmologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Ophthalmologie
Mr Adama GUINDO	Ophthalmologie
Mme Fatimata KONANDJI	Ophthalmologie
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
Mr Siaka SOUMAORO	ORL
Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
Mr Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobare DOUMBO
Mr Yénimégué ABON DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdourahmane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Chimie Générale & Minérale
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie – Mycologie
Chimie Organique
Immunologie
Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE
Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amagana DOLO
Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Mahamadou A. THERA
Mr Moussa Issa DIARRA

Histoembryologie
Bactériologie-Virologie
Parasitologie **Chef de D.E.R.**
Biologie
Entomologie Médicale
Malacologie, Biologie Animale
Bactériologie – Virologie
Parasitologie -Mycologie
Biophysique

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA
Mr Mounirou BABY
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheik Bougadari TRAORE
Mr Guimogo DOLO
Mr Mouctar DIALLO
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Boubacar TRAORE
Mr Djibril SANGARE
Mr Mahamadou DIAKITE
Mr Bakarou KAMATE
Mr Bakary MAIGA
Mr Bokary Y. SACKO

Chimie Organique
Hématologie
Biologie
Immunologie
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Biologie Parasitologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Parasitologie Mycologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Immunologie – Génétique
Anatomie Pathologie
Immunologie
Biochimie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOGO
Mr Mamadou BA
Mr Moussa FANE
Mr Blaise DACKOUCO
Mr Aldiouma GUINDO

Entomologie Moléculaire Médicale
Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Parasitologie Entomologie
Chimie Analytique
Hématologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA
Mr Somita KEITA
Mr Boubakar DIALLO
Mr Toumani SIDIBE

Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, **Chef de DER**
Neurologie
Radiologie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-entérologie – Hépatologie
Dermato-Léprologie
Cardiologie
Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Adama D. KEITA
Mr Sounkalo DAO
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Daouda K. MINTA

Pneumo-Phtisiologie (en détachement)
Médecine Interne
Radiologie
Médecine Interne
Radiologie
Néphrologie
Psychiatrie
Psychiatrie
Gastro-entérologie
Endocrinologie
Radiologie
Maladies Infectieuses
Pédiatrie
Maladies Infectieuses

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Habibatou DIAWARA
Mr Kassoum SANOGO
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 Ilo Bella DIALLO
Mr Mahamadou DIALLO
Mr Adama Aguisa DICKO
Mr Abdoul Aziz DIAKITE
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO
Mr Salia COULIBALY
Mr Ichaka MENTA
Mr Souleymane COULIBALY

Dermatologie
Cardiologie
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
Dermatologie
Pédiatrie
Pneumologie
Radiologie
Cardiologie
Cardiologie

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

Mme Rokia SANOGO
3. MAITRES ASSISTANTS

Pharmacognosie

Mr Yaya KANE
Mr Saïbou MAIGA
Mr Ousmane KOITA
Mr Yaya COULIBALY
Mr Abdoulaye DJIMDE
Mr Sékou BAH
Monsi BENGALY

Galénique
Législation
Parasitologie Moléculaire
Législation
Microbiologie-Immunologie
Pharmacologie
Pharmacie Hospitalière

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAIGA
Mr Jean TESTA
Mr Mamadou Sounkalo TRAORE
Mr Massambou SACKO
Mr Alassane A. DICKO
Mr Seydou DOUMBIA
Mr Samba DIOP

Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique, **Chef de D.E.R.**
Santé Publique
Santé Publique
Epidémiologie
Anthropologie Médicale

2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA
Mr Hamadoun SANGHO
Mr Hammadoun Aly SANGO
Mr Akory AG IKNANE
Mr Ousmane LY
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO
Mme Fanta SANGHO

Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Informatique Médecine
Santé Communautaire

3. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO
Mr Seydou DIARRA

Biostatistique
Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA
Mr Bouba DIARRA
Mr Salikou SANOGO
Mr Boubacar KANTE
Mr Souleymane GUINDO
Mme DEMBELE Sira DIARRA
Mr Modibo DIARRA
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA
Mr Mahamadou TRAORE
Mr Lassine SIDIBE
Mr Cheick O. DIAWARA

Botanique
Bactériologie
Physique (**Ministre**)
Galénique
Gestion
Mathématiques
Nutrition
Hygiène du Milieu
Génétique
Chimie Organique
Bibliographie

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA
Pr. Babacar FAYE
Pr. Mounirou CISS
Pr. Amadou Papa DIOP
Pr. Lamine GAYE
Pr. Pascal BONNABRY

Bromatologie
Pharmacodynamie
Hydrologie
Biochimie
Physiologie
Pharmacie Hospitalière

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACE

A ALLAH, Maître et Seigneur de l'univers pour m'avoir comblé de ses grâces infinis et m'avoir doté des connaissances que nuls autres ne pouvaient m'accorder. Veillez faire de ce travail une preuve pour moi le jour de la rétribution et non une preuve contre moi. Daignez faire de cet œuvre une guidance pour moi et pour toute la communauté musulmane. Acceptez-le de ma part.

A ma mère, Maïmouna dite Ouleymatou SAMAKE.

Chère Maman, tu as plantée un arbre et tu as arrosée cet arbre de ton sang, ton amour et tout ton cœur. Aujourd'hui cet arbre est grand et tend vers l'autonomie, mais jamais il ne saura se soustraire de ton amour si chaleureux et de ta présence qui lui donne la joie de vivre. Maman, tu es la joie de mon cœur, la prunelle de mes yeux et ma source de refuge. Merci maman pour tous tes gestes et tes nuits de veillées de prière pour mes réussites.

A mon père, Mamadou TRAORE.

Dad, tes gestes ont guidés mes pas depuis mon enfance, et tes soutiens ont cultivés en moi le désir de toujours surpasser les autres. C'est l'occasion pour moi de te dire grand merci, en te dédiant mon premier travail scientifique.

Merci Dad.

A ma grande mère, chérie Coumba COUME.

Mamy, tu as été plus qu'une grande mère pour moi. Tes souvenirs seront à tout jamais gravés dans ma mémoire. La pureté de ton cœur, ta générosité, ta gentillesse et surtout ton amour d'autrui, ont cultivés en moi autant de bons caractères. Veuillez recevoir, mamy mes chaleureuses remerciements et reconnaissances à travers ce dédicace.

A toutes la famille TRAORE et SAMAKE pour leurs soutiens.

Aux salafs salihines (pieux prédécesseurs) et toutes la communauté musulmane.

A la ligue Islamique des Elèves et Etudiants du Mali (LIEEMA).

A tous ceux qui souffrent du SIDA et à tous les orphelins du Sida.

REMERCIEMENTS

A mes amis (Aliou Lamine Coulibaly, Kalifa Coulibaly, Adama Sissoko, Adama Dembélé) et à leurs familles.

Vous avez été plus que des amis pour moi, vous êtes mes frères. J'ai toujours reçu vos conseils et assistances morales et financières.

A mon camarade de promotion et ami Abdoul Salam BAH.

Depuis le lycée jusqu'à l'université tu as été mon ami et mon camarade. Ma famille est devenue la tienne et tu ne m'as jamais manqué de respect. Je n'oublierai jamais les moments difficiles qu'on a passés ensemble depuis le lycée. Merci camarade et ami.

A la famille DJIRE et leur fille Aminata DJIRE.

Vous avez été ma seconde famille et vous m'avez considéré comme votre propre enfant. Grand merci pour votre gentillesse et votre générosité.

A mes frères et sœurs en Islam.

A tous mes frères et amis.

Aux membres du Bureau Exécutif National de la LIEEMA, aux comités LIEEMA de la FMPOS et de la FAST.

Au Dr Maïga Assitan Maïga et à tous les personnels de la Pharmacie Sagadjie à Kalaban coro notamment Sourakata DIAKITE, fatim Maïga et Oumou Sissoko.

Merci de votre collaboration et de votre gentillesse.

Aux Dr Daou Mamadou et Mamadou Maïga et à tous les personnels de la Pharmacie de la Mission à Kayes.

A tous les personnels de l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes notamment ceux du Laboratoire.

***A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail et à tous mes
enseignants depuis l'école JPK de Kati, passant par le lycée Mamby
SIDIBE de Kati à la FMPOS.***

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

- A notre maître et président du jury : Pr. Sahare FONGORO
 - ↳ Maître de conférences en Néphrologie à la FMPOS.
 - ↳ Chef adjoint du service de néphrologie et d'hémodialyse au CHU du Point G.
 - ↳ Chevalier de l'ordre du mérite de la santé.

Cher maître,

Si nous pouvons prophétiser vos nobles qualités, nous le ferons à juste titre.

En effets vos qualités humaines et d'hommes de science ne laisse personne indifférent.

Vous avez acceptés de présider le jury de cette thèse malgré vos multiples occupations cela prouve votre générosité et votre modestie.

Nous profitons de cette occasion pour évoquer votre grande pédagogie et votre ferme engagement pour transmettre vos immenses connaissances.

Cher maître, soyez assuré de notre profonde gratitude.

- A notre maître et juge : Pr. Sounkalo DAO
 - ↳ Maître de conférence en Maladie Infectieuses et tropicales à la FMPOS,
 - ↳ Investigateur clinique au Centre de Recherche et de formation (CEREFO) sur le VIH/Tuberculose à la FMPOS,
 - ↳ Président de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT).

Cher maître,

Vous nous faites un honneur, en acceptant d'être parmi les membres du jury.

Les qualités de vos travaux scientifiques, la grandeur de votre sens d'analyse et votre amour pour la recherche, font de vous une source d'inspiration et une référence pour la nouvelle génération de chercheur.

C'est un honneur pour nous d'avoir bénéficiés de vos expériences dans la réalisation de ce travail scientifique.

Soyez assuré, cher maître de notre profonde reconnaissance.

- A notre maître et juge : Pr. Benoît Y KOUMARE.
 - ↳ Maître de conférences en Chimie analytique à la FMPOS,
 - ↳ Spécialiste en Neuropharmacologie et en pharmacologie moléculaire,
 - ↳ Expert en analyse et en contrôle de qualité des médicaments,
 - ↳ Directeur Général du Laboratoire National de la Santé (LNS).

Cher maître,

Nous avons appréciés la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Cela témoigne de votre disponibilité et de votre souci pour la formation des jeunes. Nous avons pu apprécier vos qualités humaine et scientifique tout au long de notre séjour à la FMPOS. Permettez nous cher maître de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

- A notre maître et directeur de thèse : Pr. Ibrahim I MAIGA.
 - ↳ Maître de conférences en bactériologie, virologie à la FMPOS,
 - ↳ Chef de service du laboratoire de biologie médical au CHU du Point G.

Cher maître,

En nous confiant ce travail, vous nous avez faites un grand honneur.

Auprès de vous nous avons appris le travail bien fait, l'amour du prochain et surtout la modestie.

Votre rigueur scientifique, vos qualités humaines de même que votre totale disponibilité malgré vos multiples occupations, font de vous un maître apprécié.

Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC :	Abacavir.
ADN :	Acide desoxy ribonucléique.
Ag :	Antigène.
ARN :	Acide ribonucléique.
ARV :	Antirétroviraux.
AZT :	Zidovudine.
BAAR :	Bacille Acido- Alcalo Résistant.
BCR :	B cell receptor.
CCMH :	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
CD :	Cluster of Differentiation.
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
CMV :	Cytomégalovirus.
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène.
DDI :	Didanosine.
D4T :	Stavudine.
EDS :	Enquête Démographique et de Santé.
EFV :	Efavirenz.
ELISA :	Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay.
Eff :	Effectif
GB :	Globule Blanc.
GR :	Globule Rouge.
gp :	glucoprotéine.
HFD :	Hôpital Fousseyni Daou.
HGB :	Hémoglobine.
Ht:	Hématocrite.
HTLV:	Human T cell Leukemia Virus.
ICSH:	International Community Scientific of Hematology.
Ig :	Immunoglobuline.
IL :	Inter Leukine.

IMAARV :	Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux.
IMC:	Indice de Masse Corporelle
INRT :	Inhibiteur Nucléosidique de la Reverse Transcriptase.
INNRT :	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Reverse Transcriptase.
IP :	Inhibiteur de Protéase.
LCR :	Liquide céphalorachidien.
M0:	Période d'inclusion.
M6:	Sixième mois du traitement.
M12:	Douzième mois du traitement.
M18:	Dix huitième mois du traitement.
M24:	vingt quatrième mois du traitement.
NFS :	Numération Formule Sanguine.
NVP :	Névirapine.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
RT :	Reverse Transcriptase.
SIDA :	Syndrome Immunodéficience Acquise.
SIV:	Simian Immunodeficiency Virus.
TCR:	T cell receptor.
TGMH :	Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine.
VIH :	Virus d'Immunodéficience Humaine.
3TC :	Lamivudine.

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
OBJECTIFS :	3
OBJECTIF GENERAL :	3
OBJECTIFS SPECIFIQUES :	3
2. GENERALITES	4
2.1. DEFINITIONS	4
2.2. HEMOGRAMME	6
2.2.1. Conditions de prélèvement :	6
2.2.1. Numération sanguine	6
2.2.2. Formule sanguine	8
2.3. GENERALITES SUR LES LYMPHOCYTES	9
2.3.1. Origines	9
2.3.2. Classifications	9
2.4. GENERALITES SUR LE VIH	12
2.4.1. Classification des rétrovirus	12
2.4.2. Structure et organisation génomique du VIH	12
2.4.3. Variabilité génétique des VIH	14
2.4.4. Protéines constitutives des virus VIH	15
2.4.5. Stabilité physico-chimique des VIH	16
2.4.6. Cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte	16
2.4.7. Les cellules ciblent du VIH	18
2.4.8. Histoire naturelle de l'infection à VIH	19
2.4.9. Epidémiologie du VIH :	20
2.4.10. Physiopathologie du VIH	23
2.4.11. Diagnostic du VIH	25
2.4.12. Modes de transmissions du VIH et Préventions	30
2.4.13. Le traitement du VIH	34
2.5. GENERALITES SUR LES ARV	35
2.5.1. Historique des ARV	35
2.5.2. Classification chimique et Pharmacologique des ARV	36
MONOGRAPHIE DES ARV	39
2.6. Protocole National de Prise en charge du VIH : Schémas thérapeutiques National.	56
2.7. SUIVI des Patients sous Traitements ARV	57
2.7.1. Objectifs	57
2.7.2. Suivi clinique	57
2.7.3. Suivi Biologique	58
3. METHODOLOGIE	59
3.1. Type et Périodes d'étude	59
3.2. Cadre et lieu d'étude	59
3.3. Population d'étude	62
3.4. Variables d'études	63
3.5. Taille de l'échantillon	63
3.6. Protocole thérapeutique	63

3.7. Matériels.....	63
3.8. Méthodes de collecte des données	87
3.9. Saisie et traitement des données.....	87
3.10. Aspect éthique	87
3.11. Chronogramme des activités.....	88
4. RESULTATS	89
5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	100
6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	106
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	109
ANNEXES.....	114

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Le VIH est actuellement l'infection virale la plus préoccupante dans le monde compte tenu du nombre de décès qu'elle occasionne chaque année et du nombre de personnes infectées. [1]

On estime à 33,2 millions [30,6-36,1 millions] de Personnes Vivant 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], avec un total de 2,5 millions [1,8-4,1 millions] de nouveaux cas d'infections à VIH et un total de 2,1 millions [1,9-2,4 millions] de décès dus au SIDA [1].

On estime également que 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 aux services de prévention et de traitement de l'infection à VIH. La pandémie du VIH reste le défi infectieux le plus grave en matière de santé publique [1].

Le Mali est également touchée par ce fléau dû au VIH.

En 1987, 1% de la population au Mali était atteint du VIH dans les capitales régionales et le district de Bamako [4], et la prévalence globale estimée selon les résultats préliminaires EDS IV est de 1,3% dans la population générale, et les régions de Kidal (0,6%), Tombouctou (0,7%), Sikasso (0,7%) et Kayes (0,7%) possèdent les niveaux de prévalence les plus faibles. Cette séroprévalence est relativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. [2]

Les modes majeurs de transmission du VIH sont le contact sexuel, la contamination par le sang ou ses produits dérivés, et la transmission mère-enfant.

Au plan biologique, deux types, VIH-1 et VIH-2, ont à ce jour été identifiés, chaque virus à un organe ou un tissu dans lequel il se réplique spécifiquement [3]. Après identification du VIH, il a été établi que sa cible est la molécule CD4. Les lymphocytes T CD4 + ont une fonction auxiliaire et une action centrale dans les réponses immunitaires, leur déplétion entraîne des perturbations immunologiques dont découlera la plupart des anomalies cliniques [3].

Ce tropisme préférentiel du VIH a été démontré par la diminution du nombre de lymphocyte T CD4+ circulant dans le sang et dans les tissus des personnes infectées par le VIH [7].

Cette diminution est due à la destruction des lymphocytes infectés après la réplication du Virus [4].

Il est établi aujourd'hui que la numération des lymphocytes T CD4+ est l'examen central de la surveillance biologique de l'infection par le VIH. Le chiffre absolu des lymphocytes T CD4+ représente un élément pronostique et il est considéré même comme un élément prédictif de décès [5].

Au plan thérapeutique, le traitement des maladies opportunistes et l'introduction des antirétroviraux (ARV) ont considérablement amélioré le confort de vie des malades et prolongés leur vie [6].

Le seul moyen permettant d'éviter la déplétion des lymphocytes T CD4+, support de l'immunité cellulaire, est le traitement antirétroviral qui inhibe la réplication virale [4].

Cependant ces médicaments ont des effets indésirables parmi lesquels la modification des paramètres hématologiques et immunologiques des patients. Ceci impose un contrôle régulier de ces paramètres au cours de la chimiothérapie d'où l'intérêt de notre étude.

Nos hypothèses de recherches étaient:

- La chimiothérapie antirétrovirale améliore considérablement l'état général des malades atteints du SIDA ;
- La chimiothérapie antirétrovirale améliore considérablement l'immunité des malades atteints du SIDA ;
- La chimiothérapie antirétrovirale influe considérablement les paramètres hématologiques et immunologiques des malades atteints du SIDA.

▪ OBJECTIFS :

Les objectifs de notre étude étaient :

✓ OBJECTIF GENERAL :

Etudier l'hémogramme et la numération des lymphocytes T CD4+ chez les malades atteints du SIDA sous chimiothérapie antirétrovirale à l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes.

✓ OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Déterminer les paramètres hématologiques et immunologiques des malades atteints du SIDA sous chimiothérapie antirétrovirale avant le début de la chimiothérapie, au 6^{ème} et 12^{ème} mois, puis au 18^{ème} et 24^{ème} mois du traitement.
- Suivre l'évolution du taux des lymphocytes T CD4+ chez les malades du SIDA sous chimiothérapie antirétrovirale.
- Evaluer l'efficacité immunologique du traitement ARV

GENERALITES

2. GENERALITES

2.1. DEFINITIONS

▪ Hémogramme :

L'hémogramme est défini comme la numération des éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

Un hémogramme est réalisé à partir d'un prélèvement de sang veineux chez l'adulte, de sang capillaire chez le jeune enfant. Il comporte deux types d'analyse. L'un est quantitatif et décrit le nombre d'éléments, le taux d'hémoglobine, la concentration moyenne des globules rouges en hémoglobine, la valeur de l'hématocrite (pourcentage du volume des globules rouges par rapport au volume de sang total), et le volume globulaire moyen. L'autre est morphologique et décrit l'aspect des différentes cellules.

Cette numération permet de dépister de très nombreuses affections (anémies, inflammations, réactions immunitaires, etc...). [7]

Les hémogrammes sont aujourd'hui réalisés à l'aide d'appareils électronique automatisés, le recours à l'examen microscopique ne se fait qu'en cas d'anomalie détectée de l'appareil.

L'hémogramme apparaît donc comme le résultat de l'étude quantitative et qualitative des éléments figurés du sang [8]

▪ Les lymphocytes : [9]

Les lymphocytes sont les cellules effectrices de la réponse immunitaire. Celle-ci peut être :

✓ Réponse immunitaire spécifique de l'antigène (Ag): adaptative

Deux types de lymphocytes interviennent alors :

-lymphocytes B pour l'immunité humorale, ils possèdent un récepteur (R) spécifique à l'antigène: le récepteur B (Immunoglobuline = Ig)

-lymphocytes T pour l'immunité cellulaire, ils possèdent un récepteur (R) spécifique à l'antigène : le récepteur T ou TCR.

✓ Réponse immunitaire non spécifique: innée

Elle est assurée par les cellules naturels killers (NK).

Les lymphocytes sont des leucocytes mononucléaires de taille variable.

▪ **Le lymphocyte T CD4+**

Le lymphocyte T CD4+ est une sous population des cellules lymphocytaires ayant une fonction de coordinateurs centraux de la réponse immunitaire donnant lieu soit à une activation des lymphocytes B (réponse humorale) soit à celle des lymphocytes cytotoxiques (réponse cellulaire) ; ce sont donc des lymphocytes auxiliaires.[10]

Il apparaît donc clairement que la numération des lymphocytes T CD4 est une analyse permettant le dosage des lymphocytes auxiliaires CD3+ CD4+ et des lymphocytes cytotoxiques CD3+ CD8+ à l'aide d'un appareil électronique tel que le BD FACS count™.

▪ **La chimiothérapie :**

La chimiothérapie est la thérapeutique (moyens propre à guérir ou à soulager les malades) par les substances chimiques. [8]

On désigne par chimiothérapie : Tout traitement visant, à l'aide d'un ou plusieurs agents chimiques, à traiter une pathologie. Le terme s'applique plus particulièrement à certains traitements anticancéreux et anti-infectieux.

▪ **Les antirétroviraux :**

Les antirétroviraux sont des molécules qui ont une action contraire, une propriété inhibitrice ou contrariante des rétrovirus.

La chimiothérapie antirétrovirale est donc la thérapeutique par des substances chimiques qui s'opposent à l'action des rétrovirus notamment les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VH2).

Ils bloquent la multiplication du virus, mais ne le tuent pas. [8]

2.2. HEMOGRAMME : [10]

2.2.1. Conditions de prélèvement :

Prélèvement de sang veineux (en général au pli du coude). Le tube de sang contient un anticoagulant.

Il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Il n'y a pas de précaution particulière à observer.

2.2.1. Numération sanguine : Analyse quantitative de l'hémogramme

2.2.1.1. Intérêt du dosage :

La numération sanguine consiste à compter (grâce à des automates le plus souvent) les différents éléments cellulaires du sang à savoir : globules blancs ou leucocytes, globules rouges ou hématies, plaquettes sanguines et d'autres paramètres liés à ces éléments (taux d'hémoglobine, VGM, TCMH, CCMH).

Cet examen est essentiel pour apprécier un dysfonctionnement de la moelle osseuse ou des perturbations dites "périphériques" (anémies, augmentation des globules blancs en réponse à une attaque de l'organisme, problème de coagulation et consommation des plaquettes...). Il est associé généralement à une "Formule sanguine", qui est la partie qualitative (et non plus quantitative) de l'hémogramme.

2.2.1.2. Valeurs normales :

Tableau I : valeurs normales de la numération sanguine.

	3 à 10 ans	Femme	Homme
Hématies (millions /mm ³ =T/l)	3.5- 5.0	4.0 - 5.3	4.2 - 5.7
Hémoglobine (g /100 ml)	12.0 - 14.5	12.5 - 15.5	14.0 - 17.0
Hématocrite (%)	36 - 45	37 - 46	40 - 52
VGM (μ ³)	74 - 91	80 - 95	80 - 95
TCMH (pg)	24 - 30	28 - 32	28 - 32
CCMH (%)	28 - 33	30 - 35	30 - 35
Leucocytes (/mm ³ = G /l)	4500 - 13000	4000 - 10000	4000 - 10000
Plaquettes (/mm ³ = G /l)	150 - 400	150- 400	150- 400

Source : [http://www. Hémogramme numération sanguine/Analyses médicales/doetis simo.html](http://www.Hémogramme%20numération%20sanguine/Analyses%20médicales/doetis%20simo.html). consulté le 15/02/2009.

2.2.1.3. Variations pathologiques :

▪ **Anémies:**

Diminution du taux d'hémoglobine, accompagné d'une diminution du nombre des globules rouges. Les paramètres calculés (hématocrite, VGM, TCMH, CCMH) permettent de préciser le mécanisme en cause.

▪ **Anémie d'origine centrale (moelle osseuse) :**

insuffisance médullaire, cancer, leucémie, dysérythropoïèse

▪ **Anémie d'origine périphérique :**

hémolyse, hémorragie, carence en fer, anémie inflammatoire, saturnisme, hémodilution

▪ **Polyglobulies :**

Augmentation du nombre de globules rouges : Maladie de Vaquez, Polyglobulie réactionnelle, hypoxémique ou tumorale.

▪ **Hypoleucocytoses** (diminution du nombre de globules blancs) :

Certaines infections virales ou parasitaires, insuffisance médullaire, certaines anémies, troubles de répartition, origine toxique ou médicamenteuse, certains cancers et leucémies

▪ **Hyperleucocytoses** (augmentation du nombre de globules blancs) :

Infections bactériennes, syndromes inflammatoires, certaines parasitoses, nécroses tissulaires, cancers, syndromes myéloprolifératifs, certaines leucémies, réactions allergiques médicamenteuses

▪ **Thrombopénie** (diminution du nombre des plaquettes) :

Destruction des plaquettes (polytransfusés), hémodilution, atteinte virale, trouble immunitaire (maladie auto-immune, réaction allergique), coagulation intra-vasculaire, chirurgie avec circulation extra-corporelle, purpura, syndrome hémolytique et urémique de l'enfant, aplasie médullaire, hémopathie maligne, maladie constitutionnelle héréditaire (anomalie de May-Hegglin)

▪ **Thrombocytose** (augmentation du nombre des plaquettes) :

Splénectomie, Maladies infectieuses, Maladies inflammatoires, Maladie de Hodgkin, Réticulosarcomes, Interventions chirurgicales, Stress, brûlures graves, Cirrhose, pancréatite, atrophie splénique, Syndrome myéloprolifératif, Thrombocytémie essentielle.

2.2.2. Formule sanguine : Analyse qualitative de l'hémogramme

2.2.2.1. Intérêt du dosage :

La formule sanguine est toujours associée à la numération sanguine. Elle permet d'apprécier les éléments cellulaires du sang sous leur aspect qualitatif : morphologie, homogénéité de forme et de taille des globules rouges et des plaquettes d'une part, d'autre part, pourcentage de chaque catégorie de leucocytes (ramené en valeur absolue) : polynucléaires, lymphocytes et monocytes ; il est également possible de détecter d'éventuelles cellules normalement absentes du sang circulant (cellules provenant de la moelle osseuse). Cet examen est très important dans le dépistage de nombreuses hémopathies.

2.2.2.2. Valeurs normales :

Tableau II : valeurs normales de la numération sanguine

	Adulte	Valeur absolue/mm ³	Enfant	Valeur absolue/mm ³
Polynucléaires Neutrophiles	50 - 80	2000 - 8000	40 - 60	2000 - 6000
Polynucléaires Eosinophiles	1 - 4	40 - 400	1 - 4	100 - 500
Polynucléaires Basophiles	0 - 1	0 - 100	0 - 1	0 - 150
Lymphocytes	20 - 40	1000 - 4000	35 - 60	1500 - 7000
Monocytes	2 - 10	80 - 1000	2 - 10	100 - 1500

Source : [http:// www. Hémogramme numération sanguine/Analyses médicales/doctis simo.html](http://www.Hémogramme%20num%C3%A9ration%20sanguine/Analyses%20m%C3%A9dicales/doctis%20simo.html) consulté le 15/02/2009.

2.2.2.3. Variations pathologiques

Polynucléaires neutrophiles :

- Diminution : Certaines infections virales et parasitoses, ammapathies monoclonales, Aplasie médullaire, Anémie par carence en fer, acide folique ou vitamine B12, Leucémie aiguë, syndrome myélodysplasique, Agranulocytose d'origine toxique ou médicamenteuse, immunologique ou constitutionnelle, Hyperthyroïdie.
- Augmentation : Infections bactériennes à germes pyogènes, Certaines parasitoses, Maladies inflammatoires, Nécrose tissulaire (infarctus du myocarde, traumatismes), Cancers, Maladie de Hodgkin, Désordres métaboliques : goutte, urémie, éclampsie, Syndromes myéloprolifératifs,

Hémorragies et hémolyses, Intoxications : benzène, radiations, certains médicaments, Tabac.

Polynucléaires éosinophiles :

- Augmentation : Maladies allergiques, Parasitoses (surtout helminthiases), Lymphomes, Certaines maladies auto-immunes, Dermatoses,

Polynucléaires basophiles :

- Augmentation : Syndromes myéloprolifératifs, Hypothyroïdie, Colite ulcéreuse.

Lymphocytes :

- Diminution : Aplasie médullaire, Agranulocytose d'origine toxique, Corticothérapie et traitements immuno-suppresseurs, Irradiation étendue, Déficits immunitaires congénitaux, Maladie de Hodgkin.
- Augmentation : Physiologique chez l'enfant, Syndromes mononucléosiques, Infections aiguës virales ou bactériennes, Tuberculose, brucellose, Réaction allergique médicamenteuse, Maladies auto-immunes, Thyrotoxicoses, Hémopathie lymphoïde maligne.

Monocytes :

- Augmentation : Infections surtout chroniques, Réactionnelle face à neutropénie aiguë ou chronique (baisse des polynucléaires) Syndromes inflammatoires, Collagénoses, maladies de surcharge, Maladie de Hodgkin, myélome, myelofibrose, Leucémies myélo-monocytaires, Splénectomie, Présence d'éléments médullaires immatures : Syndromes myélo-prolifératifs (myélémie), Erythroblastose après splénectomie, hémolyse sévère, Myélofibrose, lymphomes myélomes, Métastases de cancers dans la moelle osseuse, Blastose sanguine dans leucémies aiguës .

2.3. GENERALITES SUR LES LYMPHOCYTES : [11-13]

2.3.1 Origines :

Comme toutes les cellules sanguines les lymphocytes sont d'origine hématopoïétique dont le précurseur est une cellule souche totipotente.

2.3.2. Classifications :

Les lymphocytes sont des leucocytes qui ont un rôle majeur dans le système immunitaire. En termes de structure et de fonction, on distingue deux lignées lymphocytaires différentes : les lymphocytes B et les lymphocytes T.

2.3.2.1. Les lymphocytes T

Egalement appelés thymocytes ou cellules T, ce sont une catégorie de lymphocytes qui jouent un grand rôle dans la réponse immunitaire primaire mais également secondaire. "T" est l'abréviation de Thymus, l'organe dans lequel leur développement s'achève. Elles sont responsables de l'immunité cellulaire : les cellules reconnues comme étrangères sont détruites par un mécanisme complexe.

2.3.2.1.1. Les lymphocytes T CD4+

Les lymphocytes T CD4+ sont des lymphocytes thymo-dépendants, aussi appelés auxiliaires/inducteurs ou encore helper/inducer. Le lymphocyte T CD4+ est le récepteur du CMH de classe II et aussi le récepteur principal du VIH. Chez l'adulte sain, le nombre total de lymphocytes se situe entre 1500 et 4000/mm³ de sang dont 70 % de lymphocytes T. Parmi ces derniers, on compte environ 60 % de lymphocytes T CD4+ et 40 % de lymphocytes T CD8+. Ainsi le taux normal de lymphocytes T CD4+ se situe entre 600 et 1200/mm³.

▪ Structure moléculaire de CD4

Le CD4 est une glycoprotéine transmembranaire de la superfamille des immunoglobulines constituée de 4 domaines. Le domaine II a un pont disulfure inhabituel à l'intérieur d'un feuillet β , et il n'y a pas de pont disulfure dans le domaine 3. Le domaine intracytoplasmique de CD4 est lié à au moins une tyrosine kinase, p56^{lck} et devient phosphorylé en cas d'activation cellulaire T.

▪ Expression cellulaire de CD4

Le CD4 apparaît sur les corticothymocytes où il est exprimé avec CD8. Plus tard, il reste sur environ deux tiers des lymphocytes T du sang périphérique et tissus lymphoïdes.

Le CD4 est aussi exprimé à un niveau plus faible, par les monocytes, les macrophages et certaines cellules dendritiques.

▪ Fonction

Ils jouent un rôle central au cours de la réponse immune, en apportant une aide :

- à la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B, anticorps permettant la lutte contre les infections virales et bactériennes,

- aux cellules cytotoxiques, importantes dans la défense contre les infections virales,
- à l'activation des macrophages, et donc à la phagocytose des parasites, des champignons et des bactéries intracellulaires.

Les lymphocytes T4 évoluant en CD4+ sont des intermédiaires de la réponse immunitaire et prolifèrent pour activer la quantité d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe sur la réponse. Les cellules T CD4+ jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire.

Elles organisent et stimulent les autres cellules du système immunitaire y compris les lymphocytes B et les cellules T CD8+.

2.3.2.1.2. Les lymphocytes T CD8+

Encore appelé Leu-2 ou T8, le lymphocyte T CD8+ est le récepteur des molécules du CMH de classe I.

▪ **Structure moléculaire de CD8**

Le CD8 est un homodimère ou un hétérodimère de glycoprotéines transmembranaires appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Les deux chaînes de CD8, α et β ont chacune un seul domaine N-terminal, qui est séparé de la surface cellulaire par une glycoprotéine étendue, riche en résidus Proline, Serine et Thréonine, et portant de oligosaccharides liés en O. La région intracytoplasmique liée de CD8 α se lie à la tyrosine kinase, p56^{lck}, et devient phosphorylée en cas d'activation cellulaire T.

▪ **Expression cellulaire de CD8**

Comme CD4, CD8 apparaît précocement sur les thymocytes, et persiste plus tard sur environ un tiers des lymphocytes T périphériques des tissus lymphoïdes. La majorité des cellules T CD8+ expriment un homodimère α - α , dans lequel les deux chaînes sont liées par deux ponts disulfures. Quelques lymphocytes intra-épithéliaux des tissus muqueux expriment l'hétérodimère α - β .

▪ **Fonction**

Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle d'épuration, en détruisant les cellules déjà infectées.

L'expression de CD8 sur les lymphocytes du sang périphérique en cytométrie de flux apparaît classiquement bimodale. Les cellules CD4/CD8 ont la plus forte densité de

CD8 et apparaissent en tant que cellules « Bright », tandis que les cellules CD8 « dim » représentent une sous-population de cellules NK CD3-/CD8+.

L'évaluation du rapport CD4 sur CD8 (c'est-à-dire entre lymphocytes T auxiliaires et suppresseurs), normalement supérieur à 1, est très précieuse pour l'étude de l'état immunitaire d'un sujet (inversé dans le Sida).

2.4. GENERALITES SUR LE VIH:

2.4.1. Classification des rétrovirus:[13-14]

Actuellement la famille des rétrovirus, qui recouvre en fait toute particule virale possédant une transcriptase inverse, est divisée en trois sous familles selon des critères de pathogénie, mais aussi selon des paramètres phylogénétiques :

- *les Oncovirus* à ARN sont les rétrovirus les plus répandus. Ils sont associés à des tumeurs et à des leucémies. Les HTLV (*Human T cell Leukemia Virus*) notamment le HTLV-1 et HTLV-2 appartiennent à cette sous-famille.
- *les lentivirus* sont des virus qui provoquent des maladies à évolution lentes (pneumonies, désordres neurologiques) et qui sont cytopathogènes en culture. Les HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), ou VIH en Français, agent responsable du Sida, font partie de cette sous-famille ; deux types de virus ont été identifiés à ce jour : le VIH-1 et le VIH-2.
- *les Spumavirus* sont des virus identifiés chez de nombreux mammifères, mais ils ne sont associés à aucune pathologie connue chez l'homme et chez l'animales.

2.4.2. Structure et organisation génomique du VIH. [13-15]

2.4.2.1. Aspects structuraux :

Comme tous les rétrovirus, les VIH-1 et VIH-2 sont produits par bourgeonnement à la surface des cellules infectées. Mais la morphologie de la particule mature est unique. Le virus possède une enveloppe, une nucléocapside dense, excentrée, quelques fois en forme de trapèze ou de barreau. En microscopie électronique, les deux types de virus présentent une morphologie similaire.

Leur nucléocapside est constituée des protéines internes du virus, de l'enzyme nécessaire à sa réplication-la transcriptase inverse- et de l'ARN viral.

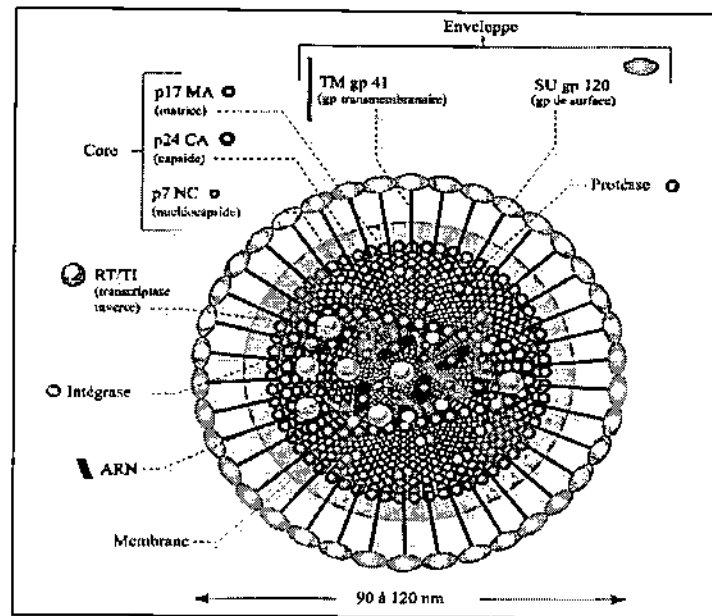


Figure 1: Structure du VIH-1 [10]

2.4.2.2. Organisation génétique des VIH-1. [13]

Le génome des rétrovirus est constitué d'au moins trois régions, appelées *gag*, *pol* et *env*, qui codent respectivement pour les antigènes de la nucléocapside, pour les enzymes nécessaires à la réplication virale et pour les protéines de surface de virion.

Une même séquence de taille variable (Long Terminal Repeat ou LTR) est présentée à l'extrémité de l'ADN proviral ; cette séquence, qui permet l'intégration du provirus dans le génome de la cellule hôte, contient les éléments promoteurs nécessaires à l'expression des gènes.

L'organisation du génome VIH est complexe puisque, en plus des trois gènes rétroviraux classique, il existe deux régions particulière, situées entre les gènes *pol* et *env*, et à la suite du gène *env*. Ces deux régions contiennent au moins six gènes viraux supplémentaires, dénommés *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* ou *vpx* et *nef*. Ces gènes supplémentaires sont, pour la plupart, impliqués dans des phénomènes de régulation de l'expression des protéines virales et, par là même, de la multiplication du virus. Ils semblent également modifier l'expression de certains gènes cellulaires, et donc provoquer une altération du fonctionnement des cellules de l'immunité touchées par le virus.

Cette structure génétique complexe est spécifique de la sous-famille des lentivirus.

Tableau III : Liste et fonction des gènes et produits des gènes des virus VIH1 et VIH2

Nom du gène	Virus	Ancienne terminologie	Protéines codées Précurseur mature	Codage ou fonction
Gag pol. env.	VIH1		P53-55, p40, p15 P160-180 ? gp160	P17, 24, 9, 6 P10 P51, 64 P34 gp120, gp41 Protéine de core Protéase Transcriptase Endonucléase/intégrase Protéines d'enveloppe
Tat Rev Vif Vpr Nef	VIH2	tat-3, art, trs sor, A, P, Q, R 3'orf, B, E, F		P14-15 P20 P23 P18 27 Régulation positive Régulation différentielle Facteur d'infectivité Inconnu Régulation négative (latence du virus ?)
Vpu	VIH1			P16 inconnu
Vpx	VIH2			P16 inconnu

2.4.3. Variabilité génétique des VIH : [13]

L'organisation génétique des VIH-1, VIH-2 et du SIV (*Simian Immunodéficiciency Virus*) est similaire.

Cependant, on note l'absence du gène *vpu* au sein du génome des VIH-2 et SIV, et la présence d'autre gène *vpx*. De plus, l'analyse comparative précise de chaque élément génétique de ces virus a montré que le VIH-2 était plus proche des virus simiens du macaque (SIV_{mac}) et du mangabé (SIV_{sm}) qu'il ne l'était du Virus humain VIH-1 et de son homologue chez les chimpanzés (SIV_{cpz}).

Ces variations génétiques entre les deux types de virus humains sont prédominantes dans certaines régions du génome viral telles que le gène *env*. C'est surtout le cas du domaine V3 de l'enveloppe du VIH-1, qui possède d'importantes fonctions biologiques et immunologiques.

Sur la base des distances génétiques, entre les VIH-1 retrouvés chez les patients, une classification des VIH-1 en trois groupes distincts, appelés M, N et O, a été établie.

Le groupe M (majoritaire) regroupe, jusqu'à présent, 9 sous-types VIH-1 (A, B, C, D, F, G, H, J et K). Globalement, au niveau mondial, ce sont les infections par le sous-type C qui sont majoritaire.

Les VIH-1 du groupe O (outlier), qui ont été identifiés au Cameroun et au Gabon, sont plus rare. Il en est de même des infections par les VIH-1 du groupe N, également identifiés au Cameroun.

Les VIH-2 sont également classés en sous-types génétiques distincts.

La diversité génétique est l'une des caractéristiques majeures de cette sous famille de virus.

L'un des obstacles à l'élaboration d'un vaccin efficace est donc représenté par ce phénomène de variabilité, qui n'est pas non plus sans conséquences sur la physiopathologie de la maladie et sur la prise en charge thérapeutique.

2.4.4. Protéines constitutives des virus VIH : [13]

A partir des gènes *gag*, *pol*, et *env*, des précurseurs polyprotéiques sont synthétisés dans la cellule infectée par, où sont clivés en protéines internes par une protéase virale et en protéines d'enveloppe par des protéases cellulaires.

Ainsi, les protéines codées par le gène *gag* du VIH-1 dérivent de précurseurs Pr160 *gag-pol*, Pr55 *gag* et Pr40 *gag*. Il s'agit des protéines de la nucléocapside, désignées p25, p18, et p13 selon leurs poids moléculaires respectifs, de 25, 18 et 13 kilodaltons. La protéine p13 est intimement associée à l'ARN viral et joue un rôle important dans l'encapsulation du génome dans la capsid virale.

Les protéines virales à activité enzymatique sont codées par le gène *pol* et proviennent de la polyprotéine Pr160 *gag-pol*. Ce sont des enzymes qui interviennent au cours du cycle répliatif : la transcriptase inverse p51-p68, l'endonuléase (ou intégrase) p34, et une protéase virale p12 (aspartyl protéase).

Les produits du gène *env* dérivent d'un précurseur Gpr160 *env*, glycosylé et clivé par des enzymes cellulaires en glycoprotéine transmembranaire (gp41).

Ces protéines enveloppe jouent un rôle important dans les phénomènes de reconnaissance virus cellules hôtes et dans l'effet cytopathogène *in vitro* des virus VIH.

Les protéines internes du virus VIH-2 ont un poids moléculaire légèrement modifié (p26, p16, et p12). Cependant, il existe des réactions immunologiques croisées entre les protéines internes des deux types de virus, conséquence d'épitopes communs entre chaque protéine codée par le gène *gag*. En revanche, les protéines d'enveloppe sont spécifiques de chaque type de virus de virus, voire chaque groupe de virus pour les VIH-. Ainsi, les réactions immunologiques croisées entre les glycoprotéines d'enveloppe des VIH-1 du groupe M et O, sont limitées. Elles le sont encore plus entre les protéines les protéines *env* des VIH-1 et VIH-2. La glycoprotéine externe du virus VIH-2 est une gp105 et sa protéine transmembranaire une gp36.

Cela n'est pas sans conséquence sur le diagnostic d'une infection VIH puisque celui-ci est essentiellement fondé sur la reconnaissance de ces protéines constitutives des VIH par les anticorps présents dans le sérum d'un sujet infecté.

2.4.5. Stabilité physico-chimique des VIH : [16]

Les VIH sont des virus fragiles, inactivés rapidement par les agents physico-chimiques tels que : l'eau de javel (solution 10%), alcool (70°C), l'exposition à des PH>10 ou < 6, le chauffage à 56°C pendant 30 minutes. A 20°C à haute concentration, ils pourraient survivre pendant 15 jours et près de 11 jours à 37°C.

2.4.6. Cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte : [14]

Le cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte comporte six étapes successives et ces principales étapes sont communes à tous les rétrovirus.

Étapes A : fixation

Cette étape correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule grâce d'une part aux glycoprotéines (gp120, gp41) présentes sur sa membrane et d'autre part aux récepteurs CD4 et corécepteurs (CXCR4, CCR5) de la cellule hôte. Cette étape constitue la cible des inhibiteurs de fusion.

Etape B : transcription (première étape de la synthèse de nouveaux virus)

Les informations génétiques du VIH étant sous forme d'ARN doivent subir une traduction en ADN pour intégrer le matériel génétique de la cellule.

C'est l'étape d'intervention des médicaments de la famille des INRT et des INNRT par inhibition de la transcriptase inverse.

Etape C : intégration

L'intégrase, une enzyme qui permet d'intégrer l'ADN issu de la transcription inverse à l'ADN cellulaire en coupant ce dernier et recollant avec l'ADN viral.

Etape D : synthèse,

Une étape assurée par les ARN messagers viraux qui portent les informations nécessaires à la synthèse du nouveau virus.

Etape E : maturation

Une troisième enzyme, la protéase découpe les protéines virales ainsi synthétisées leur permettant de s'associer à l'ARN pour former de nouvelles particules virales.

Cette enzyme est la cible des molécules de la famille des inhibiteurs de protéase.

Etape F : bourgeonnement

Au cours de cette étape, les virus formés dans l'étape précédente sortent de la cellule par bourgeonnement donnant ainsi naissance à de nouveaux virus capable d'infecter d'autres cellules.

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.

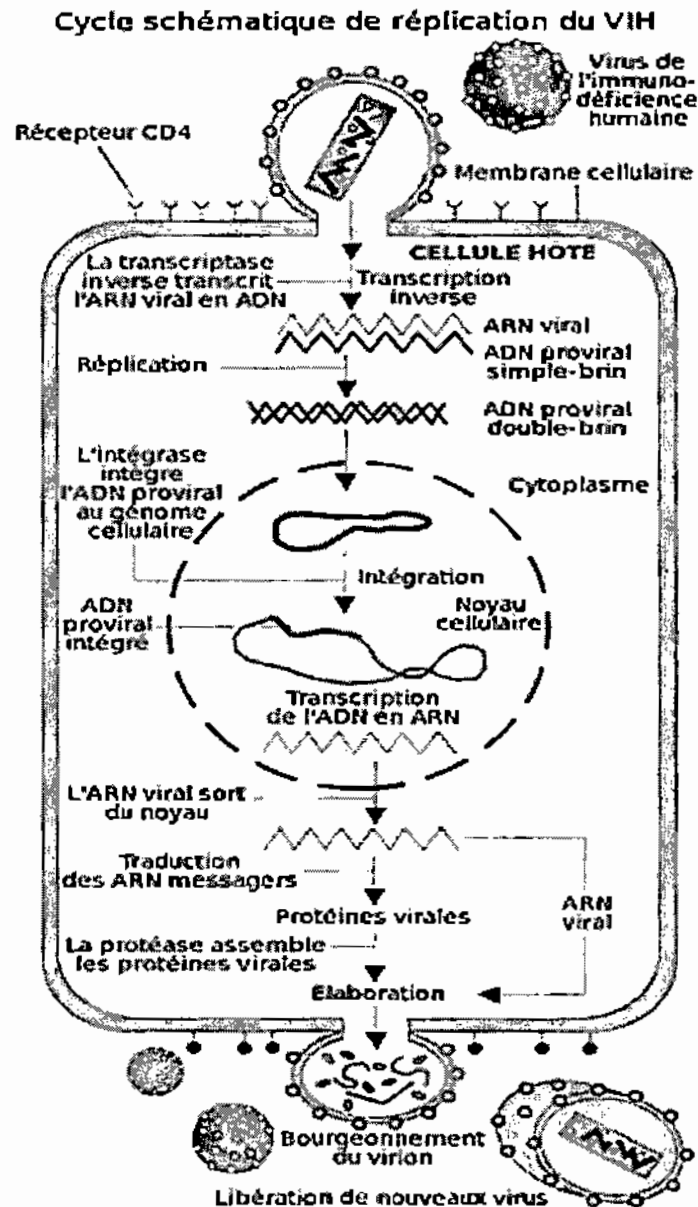


Figure 2 : Schéma de la réplication du VIH dans la cellule hôte [17].

2.4.7. Les cellules ciblent du VIH : [13-14,18-20]

Le virus du sida a un tropisme pour les lymphocytes des sous populations CD4+ qui jouent un rôle important dans l'initiation des réponses immunitaires. Il se produit une interaction de haute affinité entre la protéine gp120 de l'enveloppe virale et le marqueur membranaire de la cellule cible. Le VIH pénètre, s'y multiplie puis se déverse dans le sang lorsque le lymphocyte T CD4+ meurt. Il y a aussi comme cellules cibles les lymphocytes B immortalisés par le virus Epstein Barr, les macrophages, les astrocytes, les cellules capillaires endothéliales, les oligodendrocytes, les cellules de l'épithélium intestinal, les cellules

entérochromaphines intestinales, les cellules de Langerhans de la peau, les cellules de l'endocol, la prostate, les glandes salivaires qui possèdent à des degrés plus ou moins variables des molécules CD4.

2.4.8. Histoire Naturelle de l'infection à VIH : [21- 25]

L'infection à VIH est une infection chronique, elle se passe en quatre phases successives :

-**La primo infection** qui survient deux à six semaines après pénétration du virus dans l'organisme, sa présentation clinique est aspécifique. Le premier contact avec le virus est 50 à 90 % des cas, cliniquement muet, mais peut également se traduire par des symptômes.

-**Le stade asymptomatique** peut durer de nombreuses années.

L'immunodépression mineure peut apparaître entre 3 et 5 ans après infection. Les infections survenant à ce stade sont dues à des agents pathogènes agressifs à l'occasion d'un fléchissement même léger des défenses immunitaires.

-**L'immunodépression majeure** : Il apparaît des infections opportunistes qui sont majeures d'étiologies parasitaires, bactériennes ou virales.

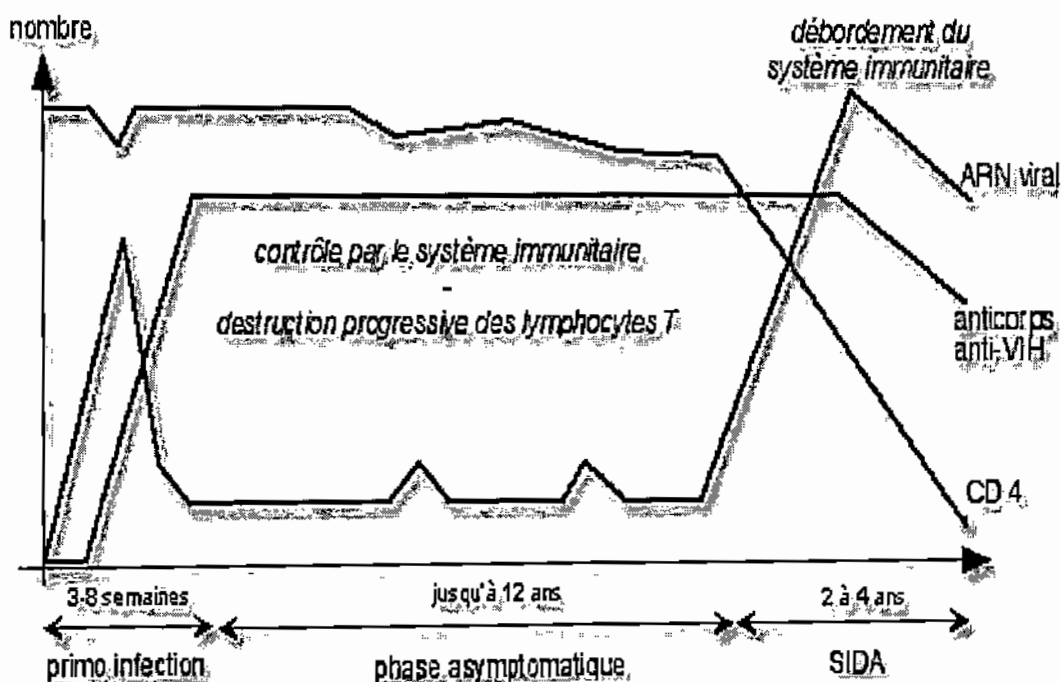


Figure 3 : Evolution du taux des lymphocytes T CD4+ au cours de l'infection à VIH SIDA [29]

2.4.9. Epidémiologie du VIH : [1]

- **Dans le monde :**

En 2007, les progrès méthodologiques relatifs aux estimations des épidémies de VIH, appliqués à une gamme élargie de données nationales, ont conduit à des modifications importantes du nombre estimé de personnes vivant avec le VIH à travers le monde.

On estime à :

33,2 millions [30,6 millions-36,1 millions] le nombre de personnes vivant 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 (ONUSIDA/OMS, 2006),

2,1 millions [1,9 million-2,4 millions] le nombre de décès dus au sida dans le monde, 76% d'entre eux sont survenus en Afrique subsaharienne,

2,5 millions [1,8 million- 4,1 millions] en 2007, dont plus des deux tiers (68%) en Afrique subsaharienne.

Les estimations du nombre de femmes et d'hommes infectés par le VIH ont connu un taux d'accroissement entre 2001 et 2007 et le ratio hommes/femmes est donc resté le même au niveau mondial parmi les personnes infectées. L'estimation de 13,8 millions [12,7 millions-15,2 millions] de femmes vivant avec le VIH en 2001 a augmenté de 1,6 million pour atteindre 15,4 millions [13,9 millions-16,6 millions] en 2007 ; les chiffres correspondants pour les hommes sont de 13,7 millions [12,6 millions-15,2 millions] en 2001 et 15,4 millions [14,3 millions-17,0 millions] en 2007. En **Afrique subsaharienne**, près de 61% des adultes vivant avec le VIH en 2007 étaient des femmes.

- **En Afrique :**

L'Afrique subsaharienne reste la région du monde la plus touchée par l'épidémie de sida. Plus de deux tiers (68%) de toutes les personnes infectées par le VIH vivent dans cette région où se sont produits plus de trois quarts (76%) de tous les décès dus au sida en 2007. On estime que 1,7 million [1,4 million-2,4 millions] de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH en 2007, ce qui porte à 22,5 millions [20,9 millions-24,3 millions] le nombre total de personnes vivant avec le virus. Contrairement à ce qui se passe dans d'autres régions, la majorité des personnes vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne (61%) sont des femmes.

- **En Afrique de l'Ouest et Afrique centrale :**

Dans la plupart des épidémies comparativement moins graves d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale, la prévalence nationale du VIH chez les adultes est restée globalement stable. Toutefois, des signes d'une baisse de la prévalence du VIH sont apparents dans un nombre croissant de pays, notamment en Côte d'Ivoire, au Mali et dans les zones urbaines du Burkina Faso. Dans ces pays, tout comme au Bénin, certains indices évoquent une évolution vers des comportements plus sûrs.

- **Au Mali :**

Les données les plus récentes pour le **Mali**, recueillies au cours d'une Enquête démographique et de santé en 2006, pourraient aussi indiquer un recul de l'épidémie. La prévalence nationale du VIH chez l'adulte y est estimée à 1,3% en 2006 (Ministère de la Santé du Mali, ORC Macro, 2007), ce qui est inférieur aux chiffres enregistrés lors d'une enquête analogue en 2001, qui avait estimé la prévalence nationale du VIH chez les adultes à 1,7% (2% parmi les femmes et 1,3% parmi les hommes) (Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé et al. 2002). Ici encore, la mortalité pourrait contribuer au déclin de la prévalence. Parmi les femmes enceintes qui fréquentent les consultations prénatales, la prévalence était de 3,4% en 2005, soit analogue à celle relevée les années précédentes (Ministère de la Santé du Mali, 2005)

**Tableau IV : Tableau récapitulatif de l'épidémie mondiale de sida
Décembre 2007**

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]

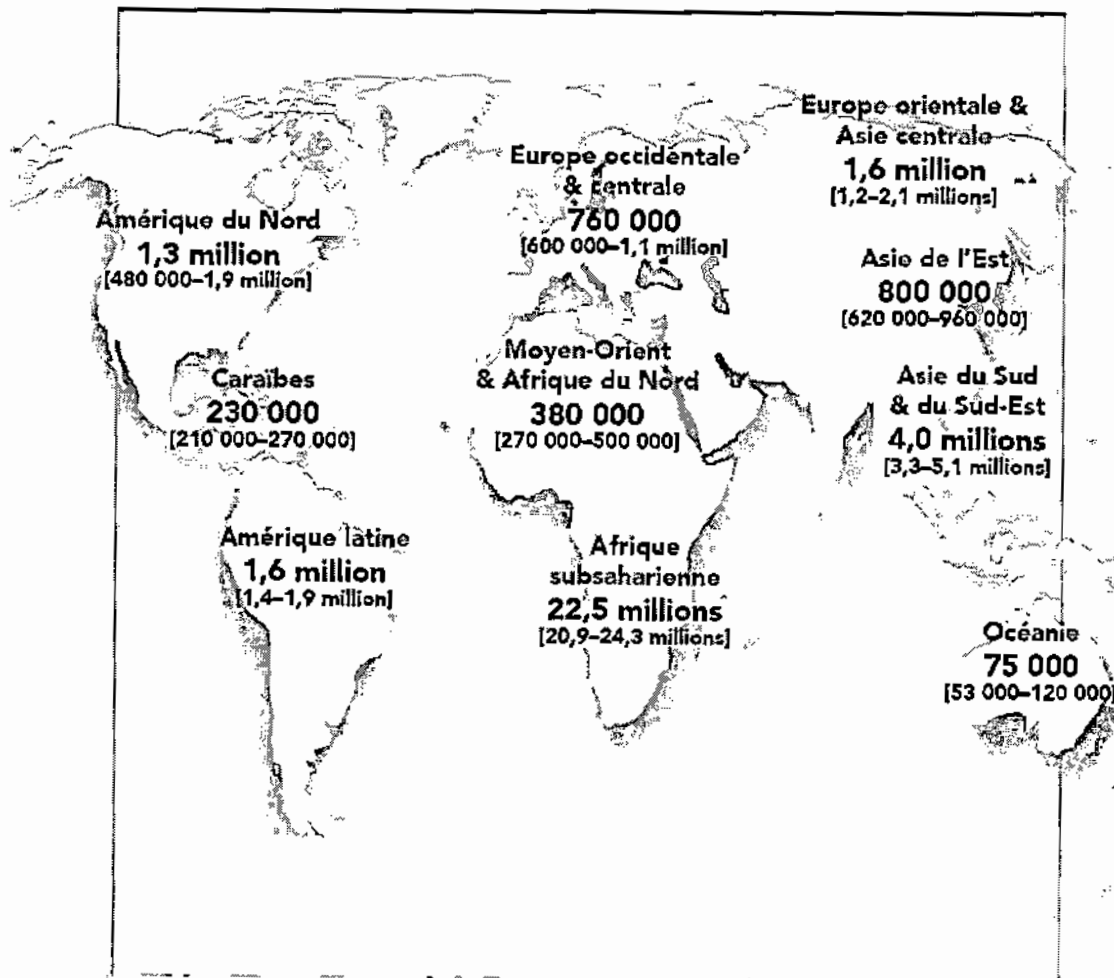
Décès dus au sida en 2007

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]

Source: ONUSIDA rapport 2007

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.

Figure 4 : Adultes et enfants vivants avec le VIH, estimations 2007 par régions géographique



Source : ONUSIDA, Point sur l'épidémie du Sida. Rapport 2007.

2.4.10. Physiopathologie du VIH :

2.4.10.1. Mécanismes des troubles immunologiques : [18,19, 25, 32, 33]

L'effet cytopathogène direct du virus est en cause pour un faible nombre de cellules puisque le génome viral n'est retrouvé que dans une cellule sur 10^4 à 10^5 . Au cours de l'infection à VIH on observe une lymphopénie CD4, la molécule CD4 fonctionnant comme un récepteur de haute affinité pour le gp 120 virale. La réplication virale dans les cellules activées que sont les molécules CD4 mémoires entraîne rapidement la mort cellulaire. Il semble bien que l'interaction spécifique de la gp120 et de la molécule CD4 joue un rôle important. Cette interaction conduit en particulier à la formation de cellules géantes multinucléées (ou syncytia) qui sont le résultat de la fusion de cellules infectées, mais aussi de dizaines de cellules CD4+

non infectées, par l'intermédiaire du gp 120 exprimée à la surface des cellules produisant le virus. La durée de vie de ces cellules géantes ne dépasse pas 48 heures. Ce processus amplifie considérablement la diffusion du virus et son effet cytopathogène. Il explique en partie la destruction progressive des lymphocytes T CD4+ in vivo, alors que moins de 1 sur mille lymphocytes répliquent le virus à un moment donné chez le porteur du VIH. La réplication virale dans les cellules activées entraîne rapidement la mort cellulaire. Parallèlement à la libération des virions matures, les cellules infectées lysées relarguent des protéines virales solubles, ce qui contribue à amplifier des désordres immunologiques.

- **Pathogénie des lésions [21, 24]**

De multiples facteurs semblent jouer un rôle dans l'évolution lente de la maladie induite par le VIH. Parmi ceux-ci les phénomènes consécutifs aux interactions virus-hôte et virus-cellule apparaissent primordiaux et leur complexité reflète celle décrite pour la régulation de cette réplication virale. En dépit de la réponse immunitaire de l'hôte, l'infection à VIH est persistante. La réplication constante du virus in vivo se traduit par un renouvellement rapide et permanent de nouveaux virus circulants (environ 10^9 virions/l) dont résulterait l'accroissement régulier de la charge virale tissulaire et circulante observée au cours de l'infection. Cette charge virale est considérée comme responsable de la disparition progressive des lymphocytes T CD4+ par des mécanismes directs (effet cytopathogène du VIH pour les cellules TCD4+) et indirecte (perturbation de l'hémostase et l'activation chronique des cellules immunocompétentes).

2.4.10.2. Déplétion lymphocytaire [21,32, 33-36]

Le signe majeur de déficit immunitaire est représenté par la lymphopénie T CD4+. Cette déplétion résulte du fait que le VIH stimule le système immunitaire à fabriquer des quantités considérables de nouveaux lymphocytes T CD4+ qu'infectent au fur et à mesure les nouvelles particules virales. C'est la sous population T CD4+ qui s'accroît en pourcentage jusqu'à devenir largement majoritaire parmi la population T CD4+. A la longue, l'envahissement des capacités du système immunitaire aboutit à l'immunodépression profonde. Le déficit immunitaire engendré par le VIH est donc à la fois quantitatif et fonctionnel. Au cours de la déplétion lymphocytaire les lymphocytes T CD4+ de type naïf (CD4 5RA 62L) et de phénotype

mémoire (CD4 5RO) diminuent mais avec une perte plus rapide des lymphocytes T CD4+ de type naïf. Il favorise donc la survenue d'infections opportunistes et le décès d'autant plus que le nombre et la fonctionnalité des lymphocytes T CD4+ ne permet pas au système immunitaire de tenir face aux germes.

2.4.10.3. Mécanisme des troubles cliniques :

L'activation chronique du système immunitaire sans être capable de contrôler durablement l'infection, favorise la réplication du VIH. Celui-ci échappe progressivement aux défenses qui lui sont présentées et augmente progressivement sa charge virale suivant ainsi régulièrement son action immunosuppressive jusqu'au SIDA et à la mort. [37]

2.4.11. Diagnostic du VIH :

2.4.11.1. Diagnostic clinique : [38]

Ce diagnostic est basé sur un certain nombre de critères (signes) qui sont répartis en signes majeurs et mineurs. Cette définition clinique est surtout valable en zone tropicale où l'adulte et l'enfant de moins de 15 ans présentent des spécificités. Elle garde toute sa valeur si toute autre cause connue de maladies signes ou symptômes, a été formellement exclue : cancer, malnutrition sévère, autre étiologie.

Tableau V : Signes mineurs et majeurs du VIH : Résumé de la définition de Bangui

	Adulte	Enfant <13ans
Signes majeurs	<ul style="list-style-type: none"> - perte de poids > 10 % en 1 mois - Diarrhée > 1 mois - fièvre prolongée > 1 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - fièvre récidivante > 1 mois - candidose buccale récidivante - infection pulmonaire récidivante
Signes mineurs	<ul style="list-style-type: none"> - toux chronique > 1mois -lymphadénopathie généralisée - infection herpétique - fatigue permanente - sueurs nocturnes - candidose buccale et/ou vaginale - herpès génital récurrent - cancer du col agressif à HPV 	<ul style="list-style-type: none"> Diarrhée chronique > 1mois - perte de poids, retard de croissance - lymphadénopathie généralisée - toux chronique > 1 mois -tuberculose extra pulmonaire - pneumocystose pulmonaire - infection maternelle à VIH

2.4.11.2. Diagnostic biologique

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) provoque une infection chronique de l'organisme humain. Cette infection fait coexister dans l'organisme le virus présent à l'état libre ou intégré dans le génome des cellules infectées, et la réponse immunitaire dirigée contre lui, en particulier les anticorps sériques. Le diagnostic biologique de l'infection à VIH repose donc sur :

- **Des méthodes sérologiques ou indirectes**, fondées sur la détection des anticorps spécifiques dirigés contre le VIH. Ce sont des méthodes simples et accessibles et dans la majorité des cas, elles suffisent pour affirmer le diagnostic de l'infection par le VIH.
- **Des méthodes directes** ; se font sur la mise en évidence du virus, par multiplication en culture cellulaire, par détection immunologique ou

moléculaire, il est indiqué dans les situations d'échec du diagnostic indirect, en particulier pendant la fenêtre sérologique de la primo-infection. Elles sont onéreuses et ne s'appliquent pas au dépistage de masse. Les techniques de détection du VIH ont été adaptées pour permettre la quantification de la charge virale et la caractérisation plus précise des virus présents dans l'organisme. Ces techniques de quantification et de caractérisation virales ont de larges applications dans le suivi des sujets infectés parallèlement à l'essor des traitements antiviraux.

Les protéines virales sont immunogènes, c'est-à-dire inductrices d'anticorps chez le sujet infecté. Ces anticorps sont considérés comme des marqueurs de l'infection par les virus. De nombreuses méthodes sont utilisables pour leur dépistage.

2.4.11.2.1. Diagnostic Indirect :

Les méthodes de diagnostic Indirect sont très nombreuses.

- **L'immunofluorescence**

C'est une technique de confirmation efficace. Elle utilise une substance fluorescéine (isothiocyanate de fluorescence). Elle est très sensible mais difficile à standardiser, susceptible d'interprétation erronée, de préparation délicate et se prête mal au dépistage de routine.

- **Tests immuno enzymatiques**

C'est la technique la plus usuelle et toujours utilisée en première intention pour la recherche des anticorps anti-VIH : ELISA

- ✓ **Technique directe ou « Sandwich »**

C'est un test très sensible qui permet la détection de tous les anticorps anti-VIH quelle que soit leur spécificité (antigag, antienv). Il entraîne une perte de spécificité et nécessite d'éviter la fixation sur la phase solide d'anticorps humains dépourvus d'activité anti-VIH.

- ✓ **Technique de compétition**

Les anticorps anti-VIH de l'échantillon à tester entrent en compétition avec les anticorps du conjugué (sérum anti-VIH marqué par une enzyme). Ce test donne moins de faux positifs et est le plus simple à réaliser, par contre il ne permet pas de révéler avec la même sensibilité tous les types d'anticorps présents dans le sérum du sujet infecté.

✓ **ELISA VIH-2**

Il existe des trousse spécifiques ELISA VIH-2 pour la détection des anticorps anti-VIH-2 par réaction croisée entre VIH-1 et VIH-2 basée sur le principe « Sandwich ».

✓ **Test de deuxième génération**

C'est une nouvelle génération de réactifs qui a permis d'augmenter la performance des tests de détection des anticorps de première génération. Si les tests de première génération permettent de déceler une séropositivité globale vis-à-vis du VIH, la deuxième génération permet quant à elle de rechercher et de doser séparément les anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH.

Les techniques ELISA peuvent être utilisées dans le sang et dans d'autres liquides biologiques de l'organisme.

C'est une méthode simple, sensible, spécifique, rapide destinée au dépistage de grandes séries de sérum. Elle peut être réalisée actuellement par tous les biologistes au moyen des trousse commercialisées.

▪ **Technique d'agglutination**

Certains tests sont basés sur le principe de l'agglutination passive : des bulles de polystyrène ou des hématies humaines servent de support aux protéines virales naturelles ou produites par génie génétique du VIH. Ces protéines, mises en présence d'anticorps anti-VIH, forment un réseau d'agglutination visible à l'œil nu sur lame (test au latex) ou sur plaque de micro agglutination.

C'est un test qui utilise un virus marqué par un radio-isotope actif (en général la cystéine 35).

Cette technique révèle préférentiellement les anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe. Du coup elle est un complément d'information pour les échantillons sériques d'interprétation délicate en Western blot. C'est donc un test de confirmation très sensible.

La RIPA est un test coûteux, long et d'emploi délicat réservé à quelques laboratoires agréés.

▪ **Western blot = immuno transfert**

Il est aujourd'hui, la technique de référence pour la confirmation d'une séropositivité VIH. La technique de transfert par capillarité de l'ADN sur nitrocellulose a été décrite en 1975 par SOUTHERN E M d'où Southern-blot.

Plus tard elle fut appliquée aux protéines d'où Western blot.

C'est une technique aisément réalisable dans bon nombre de laboratoires grâce à la commercialisation des bandelettes prêtes à l'emploi qui écarte les étapes délicates de préparation de l'antigène, de l'électrophorèse et du transfert.

C'est cependant, une méthode longue et coûteuse.

D'autres tests de dépistage et de confirmation (3ème génération), sont utilisés actuellement. Ils permettent de détecter des anticorps anti-VIH plus précocement que les ELISA de « 2ème génération ». Ainsi une séroconversion typique peut être décrite un jour après le pic d'antigénémie. On distingue :

- sérodiagnostic différentiel des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2
- détection des anticorps neutralisants
- détection des IgM anti-VIH.

NB : soulignons les limites de dépistage de l'infection VIH chez les enfants de moins de 18 mois nés de mère séropositive d'où la nécessité de tests directs pour affirmer l'infection dans ce groupe d'âge.

2.4.11.2.2. Diagnostic direct :

On lui fait recours surtout dans les situations où le diagnostic indirect est un échec.

▪ **Hybridation in situ**

Elle permet de mettre en évidence l'ADN ou l'ARN produit par utilisation d'une sonde marquée radio activement.

Elle consiste après extraction de l'ADN des lymphocytes, à transférer celui-là dans un système in vitro qui amplifie spécifiquement les séquences du VIH par l'intermédiaire d'une enzyme : la TAQ polymérase.

- **L'isolement du virus**

C'est une technique lourde dont les indications diagnostiques doivent être soigneusement pesées et réservées à des protocoles d'études particulières ou en cas d'échec des méthodes évoquées ci-dessus. Historiquement c'est grâce à cette technique qu'on a pu identifier le VIH.

La culture virale a un intérêt diagnostique chez les enfants nés de mères séropositives et est la méthode de référence pour le suivi thérapeutique. Par contre elle est coûteuse en temps et en moyens et impose des conditions de sécurité codifiée.

Au total, on constate que peu de virus bénéficient d'un arsenal de méthodes diagnostiques comme le VIH. Cependant aucune de ces méthodes n'apparaît encore pleinement satisfaisante pour un diagnostic précoce et sûr.

Les techniques sérologiques usuelles permettent un diagnostic de certitude mais dans les cas difficiles, l'emploi combiné et judicieux de plusieurs techniques tranche.

2.4.12. Modes de transmissions du VIH et Préventions :

2.4.12.1. Modes de transmissions du VIH :

Les actes de la vie quotidienne ne représentent aucun risque de transmission du VIH. Si le VIH a été isolé dans la plupart des liquides sécrétés par l'homme, seuls le sang, les produits sanguins, le sperme et les sécrétions cervico-vaginales ont été incriminées dans la transmission des VIH. [39-41]

- **Transmission sexuelle**

Si au début de l'épidémie la plus part des cas de SIDA recensé étaient des homosexuels, en Afrique, aux Caraïbes et dans de nombreux pays en voie de développement, la transmission hétérosexuelle représente le mode de contamination dominant [26]. Cela est du à des facteurs socio-économiques tels que la pauvreté et l'augmentation sans cesse croissante de la prostitution.

Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales ou rectales lorsqu'elles rentrent en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. Lors d'une pénétration vaginale, le risque de transmission est supérieur d'un homme séropositif vers une femme séronégative à celui qui existe d'une femme

séropositive vers un homme séronégatif surtout lorsque la femme est en règle. La pénétration anale multiplie ce risque par trois [42].

La contagiosité d'un porteur du VIH est variable dans le temps, car la quantité de virus présente dans les sécrétions sexuelles est fonction de l'état, latent ou non de ce dernier. Cela explique qu'un porteur du virus puisse contaminer plusieurs personnes dans un laps de temps, à l'inverse d'autres porteurs ne contaminent pas leur partenaire, malgré une vie sexuelle sans protection pendant des mois, des années. C'est ce qui expliquerait la forte contagiosité du VIH-1 par rapport au VIH-2 [61].

- **Transmission sanguine :**

C'est la voie la plus directe de transmission, on distingue deux modes :

- ✓ **La transmission par des objets souillés** (aiguille, lames, seringues, couteaux)

Le partage de seringues entre les toxicomanes est l'un des facteurs essentiels de l'extension de l'épidémie du VIH dans plusieurs régions du monde : Russie et Europe orientale, Inde et Indonésie, Chine, les Etats Unis, le Proche et le Moyen Orient.

Ce mode concerne essentiellement les consommateurs de drogues injectables par voie intraveineuse. Il représente aux Etats Unis la deuxième voie de contamination après celle des relations sexuelles entre homosexuels [42].

Au 1er février 1988 ; 17% des 50 000 cas signalés par le CDC d'Atlanta étaient représentés par des sujets hétérosexuels utilisateurs de drogues [59], 8% étaient des homosexuels toxicomanes.

Ce mode de transmission est également incriminé en Afrique par l'utilisation de seringues, d'aiguilles ou de lames usagées [43] lors de scarifications, de circoncisions et d'excisions.

Bien que rares, les contaminations professionnelles (infirmiers, médecins, biologistes, etc.) par inoculation accidentelle de sang contaminé par le VIH, les piqûres accidentelles avec des aiguilles contaminées par le sang frais existent également.

✓ **La transmission par transfusion sanguine :**

Les premiers cas de SIDA furent décrits en 1982 aux Etats Unis chez les hémophiles après les homosexuels [44].

L'instauration du dépistage systématique des dons de sang a considérablement réduit le risque de transmission. Néanmoins il subsiste une " fenêtre " chez des donneurs prélevés dans les semaines ou les mois suivant une contamination qui peuvent ne pas avoir encore développé d'anticorps anti-VIH détectables.

▪ **Transmission verticale**

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse :

In utero : dans les semaines précédant l'accouchement dans un tiers des cas ;

Intra partum : au moment de l'accouchement dans deux tiers des cas.

La période d'allaitement présente également un risque d'infection pour l'enfant estimé entre 5 et 7 % [39].

Le taux de transmission materno-fœtale du VIH-1, en l'absence de traitements ARV est de 18 à 25 %, et ce quelque soit le mode de contamination de la mère ou son origine géographique ; contrairement au VIH-2 où le risque de transmission de la mère à l'enfant serait de l'ordre de 1% [39].

▪ **Autres modes de transmission :**

Même s'il a été retrouvé dans la salive, les urines, les larmes, le liquide céphalo-rachidien et le liquide broncho alvéolaire ; la transmission du VIH n'est cependant pas automatique à cause de la faible concentration de virus présent dans ces liquides et de la présence éventuelle de composants inactivant les virus.

Pour ces liquides, le risque de transmission est théorique et les cas anecdotiques publiés ne permettent jamais d'écarter la possibilité de souillure du liquide impliqué par le sang.

La possibilité de transmission par les insectes hématophages a été écartée [39].

2.4.12.2. Préventions du VIH :

La prévention de la transmission du SIDA a été l'une des préoccupations majeures des décideurs nationaux et internationaux ; et ce pour qu'il ne balaye pas le monde comme d'autres maladies virales l'ont fait dans le passé. Cette prévention de la transmission du VIH repose sur deux approches :

- l'éducation permettant d'éviter des situations qui favorisent un risque de transmission,

- la prévention physique de l'infection.

Parmi ces moyens de prévention on peut évoquer :

- **Transmission sexuelle :** elle peut être réduite en évitant les pratiques sexuelles dangereuses.

C'est pourquoi il est conseillé l'usage de préservatifs au cours de chaque rapport et surtout en restant fidèle d'où la notion de la triade : Fidélité, Abstinence et Préservatif.

Ces mesures couplées à la notion de dépistage précoce de la maladie permettent de réduire la transmission partout où elles ont été encouragées.

- **Transmission par les objets souillés :**

Elle peut être réduite par l'utilisation de seringues et d'aiguilles jetables, et dans le cadre d'un système d'échange de matériel utilisé contre du matériel stérile.

Mais cela est difficile chez les toxicomanes car les toxicomanes se signaleraient en venant retirer les seringues ; c'est pourquoi il convient de lutter efficacement contre la toxicomanie. [45]

- **Transmission transfusionnelle :** la première façon de réduire la transmission est de sélectionner des donneurs à faible risque par :
 - ✓ l'identification des donneurs à faibles risque
 - ✓ l'exclusion des donneurs dangereux
 - ✓ la promotion de l'auto exclusion grâce à la sensibilisation des donneurs [45].

- **Prévention de la transmission Mère-enfant (PTME) :**

La TME du VIH-1 peut survenir pendant la grossesse, pendant l'accouchement et pendant la période post natale par l'allaitement maternel. En l'absence d'intervention spécifique visant à réduire la TME, ce risque cumulé chez des enfants

nés de mère infectée par le VIH et allaités pendant plus d'un an varie de 25 à 45%, tandis qu'il a été estimé entre 10 à 30% chez des enfants non allaités dans les pays industrialisés.

Les facteurs de risque maternels de TME incluent essentiellement la charge virale plasmatique élevée, l'accouchement par la voie basse, surtout en cas de manœuvres obstétricales traumatiques et des ruptures prolongée des membranes. La prématurité est également un facteur de risque de transmission pendant la période *pré* et *intra partum*, par l'intermédiaire possible de la chorioamniotite. L'allaitement peut représenter jusqu'à 40% du risque de TME.

La PTME est assurée par la prise par la mère d'une monothérapie antirétrovirale (ARV) de zidovudine (ZDV), initiée par la voie orale pendant la grossesse entre la 14^e et la 34^e semaine de gestation, continuée par voie intraveineuse pendant le travail, puis à nouveau par voie orale chez le nouveau-né durant ses six premières semaines de vie.

Le risque de TME postnatale par le lait maternel commence dès le début de l'allaitement. Cependant, la transmission postnatale est difficile à distinguer de la de la transmission *per-partum* pour des raisons diagnostiques. Les enfants nés de mères infectées par le VIH ayant reçu des ARV en *per-partum* sont à risque de transmission postnatale tant que l'exposition à l'allaitement au sein est maintenue. L'allaitement artificiel pourra dans ce cas être un moyen de PTME postnatale. [46]

2.4.13. Le traitement du VIH :

2.4.13.1. Objectifs :

Le traitement antirétroviral vise à rendre indétectable la charge virale plasmatique du VIH pour permettre la restauration immunitaire. [47]

2.4.13.2. Intérêts : [47]

- ✓ l'amélioration de la qualité de vie du patient
- ✓ l'accroissement de la survie du patient.
- ✓ la diminution des hospitalisations
- ✓ la diminution de la mortalité et de la morbidité
- ✓ la réduction de la fréquence des infections opportunistes.

2.4.13.3. Principes : [48]

C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignants.

Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP).

Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour les pays.

Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement prés qualifiés par OMS (organisation mondiale de la santé).

2.5. GENERALITES SUR LES ARV :

2.5.1. Historique des ARV :

La Zidovudine (AZT) premier Anti-Rétroviral à être mis sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses).

Son activité Anti-rétrovirale (sur le virus du frein) fut démontrée en 1975 ; son activité contre le VIH a été démontrée au National Center Institutes (USA) puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987.

Molécule simple dérivée de la thymine, en traite de la laitance de hareng, la zidovudine a bénéficié rapidement de mode de production moins coûteux, à partir de D- Xylose [51].

En 1987, la Food and Drug Administration (FDA) aux USA a homologué l'AZT.

Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduites (Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine).

Les principaux problèmes rencontrés avec tous ces produits, y compris l'AZT sont leur activité limitée, leur toxicité, et l'apparition de résistances avec le temps ce qui diminue leur intérêt.

En 1996 une autre famille d'anti-rétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie ;

En effet la trithérapie anti-rétrovirale a donné des résultats impressionnants à court terme, réduisant du coût, de la morbidité, de la mortalité et offrant réellement aux personnes vivant avec le VIH l'espoir d'une vie meilleure et plus longue [48].

En conséquence ces associations thérapeutiques sont devenues la règle d'or du traitement ARV.

2.5.2. Classification chimique et Pharmacologique des ARV :

2.5.2.1. Définition :

Les ARV constituent un groupe de médicaments anti-infectieux et antiviraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [14].

Ces médicaments sont destinés à diminuer la réplication virale.

Les ARV bloquent la multiplication du virus, mais ne le tuent pas.

Aucune molécule n'est à ce jour virucide [49]

2.5.2.2. Classifications : [50-55]

Les ARV sont classés en trois classes :

- Les Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse (ITI) : Il existe deux classes d'inhibiteurs de la transcriptase inverse :
 - ✓ les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
 - ✓ les inhibiteurs nucléosidiques analogues de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse.
- Les Inhibiteurs de Protéase (IP) ou anti-protéase,
- Les Inhibiteurs de Fusion.

2.5.2.2.1. Les Inhibiteurs Nucléosidiques analogues de la Transcriptase Inverse (INTI) :

Ils sont dérivés des nucléosides naturels et sont actifs sur le VIH1 et VIH2. Ils sont considérés comme des pros drogues car ils sont triphosphorylés par les enzymes cellulaires en métabolites actifs analogues aux nucléosides naturels afin d'être incorporés à la transcriptase inverse dans l'ADN pro viral en formation. Sous cette forme triphosphorylée, ils inhibent la transcriptase inverse par inhibition de

l'élongation de l'ADN en se substituant aux nucléosides normaux : leur demi-vie est courte. On distingue :

La zidovudine, la didanosine, la Stavudine, Lamivudine, l'Emtricitabine, la Zalcitbine, l'Abacavir, l'Adéforvir, etc.

2.5.2.2. Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) :

Ils sont de structure et de chimie différente des analogues nucléotidiques. Ils sont inactifs sur le VIH2. Ils ne sont pas pro drogues et ne sont pas triphosphorylés comme les INTI. Ils se fixent directement sur le site catalytique de l'enzyme en l'inhibant. Leur demi-vie est longue, ils sont presque exclusivement métabolisés par le foie. On distingue : la névirapine (NVP), l'Efavirenz (EFV) et la délavidine.

2.5.2.3. Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse:

Au plan chimique, les inhibiteurs nucléotidiques de la TI sont des molécules structurellement proches des INTI mais qui possèdent déjà une phosphorylation. Un seul médicament appartient actuellement à cette catégorie : le Ténofovir

2.5.2.4. Les Inhibiteurs de Protéase (IP)

Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH.

Ils agissent au stade tardif de la réplication virale. Ils sont actifs sur le VIH1 et le VIH2 et sont directement actifs sans passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire. Ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action de la protéase (enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales). L'accès de la molécule au site actif de la protéase nécessite que des précurseurs polypeptidiques aient été préalablement synthétisés par les cellules ayant intégré l'ADN proviral. L'inhibition de cette étape clé de la réplication virale conduit à la production de virions défectifs qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Les différentes molécules, on distingue :

L'Indinavir, le Ritonavir, le Saquinavir et le Nelfinavir.

2.5.2.2.5. Les Inhibiteurs de Fusion : [45]

Il bloque l'interaction entre la GP41 et la membrane des cellules cibles. Administré en monothérapie chez des patients lourdement prétraités ; il entraîne une réduction transitoire de la charge virale.

La seule molécule disponible dans cette classe est l'ENFUVIRTIDE : (fuzéon)

MONOGRAPHIE DES ARV [55]

Zidovudine (AZT)

C'est un analogue nucléosidique de la thymidine. L'AZT est le premier INTR dont l'efficacité a été prouvée en 1987.

▪ Présentation :

- Gélules à 100 mg et 250 mg boîte de 100 gélules ;
- Comprimés pelliculés à 300 mg ; boîte de 60
- Solution buvable à 50 mg / 5ml, flacon de 200 ml et 100 ml.
- Solution injectable dosée à 200mg/20ml flacon de 20ml.

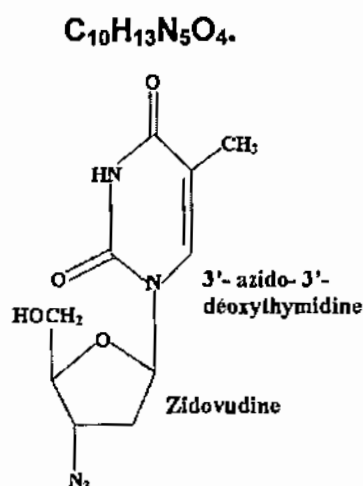


Figure 5 : structure chimique de l'AZT

▪ Indications :

- Infection de l'adulte et de l'enfant ;
- Traitement PTME du VIH ;
- Prophylaxie après exposition.

▪ Posologie :

- Chez l'adulte elle est habituellement de 600 mg/jour en 2 prises (300 mg toutes les 12 heures). En cas d'insuffisance rénale la posologie est adaptée à la clairance de la créatinine.

->26 ml / mn

300 mg / 12h

-<25 ml / mn

150 mg / 12h

- Chez l'enfant de 3 mois la posologie initiale est de 180 mg/m² de surface corporelle toutes les 6 heures :
- Femme enceinte (après 14 semaines de grossesse) 600 mg/jour au début du traitement, 2 mg/kg IVD (intra veineuse directe) en bonus puis, 1mg/kg/heure jusqu'au clampage du cordon.

- **Effets secondaires :**
 - **Clinique :** ce sont des nausées, asthénie, anorexie, céphalées, douleurs abdominales, fièvre, insomnie, paresthésies, rash cutané et des vomissements. Les atteintes musculaires sont essentiellement les myalgies dont il faut surveiller la survenue par le dosage sanguin des CPK (Créatinine Phospho-Kinase). La lipodystrophie est parfois observée.

 - **Biologique :** La toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : Anémie, leucopénie à type de neutropénie. Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux des lymphocytes CD4+ est inférieur à 100/ul ou lorsqu'il existe des troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé au cours du traitement.

- **Interactions médicamenteuses.**

L'aspirine, la cimétidine, la codéine et l'indométacine sont utilisées de façon prolongée, inhibent la glucuronoconjugaison augmentant ainsi l'incidence des effets indésirables.

Le proboscidién augmente la demi-vie de l'AZT avec un risque de rash. Son utilisation concomitante avec les médicaments néphrologiques tels que (l'amphotéricine B, la pentamidine IV, le cotrimoxazole etc..), nécessite une surveillance. Le ganciclovir, les anticancéreux et la pyriméthamine augmentent la toxicité hématologique.

- **Interactions alimentaires :** bonne absorption digestive (60 à 70%) peut être prise pendant ou en dehors des repas.

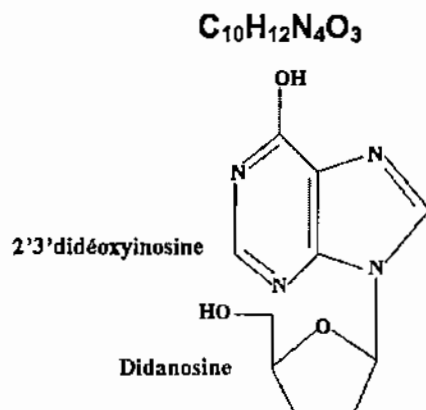
- **Pharmacocinétique :**
 - ½ vie intracellulaire = 3 heures.
 - Absorption digestive 60-70%.

- Glucuroconjugaison (50 à 80%).
- Elimination rénale.
- **Contre-indications :** hypersensibilité au produit, Troubles hématologiques sévères et Association à la Stavudine.

Didanosine (DDI)

C'est un analogue nucléosidique de la désoxy-adénosine.

- **Présentation :**
 - Comprimés à 25mg, 50mg, 100mg, 150mg et 200mg, boîte de 60 ;
 - gélules à 125mg, 200mg, 250mg, 400mg, boîte de 30 ;
 - Poudre pour suspension buvable, flacon de 2 et 4g ;
 - Flacon pour perfusion à 200mg / ml



9-[5-(hydroxyméthyl) oxalan-2-yl]-3H-purin-6-one

Figure 6: Structure chimique de la DDI

- **Indications :**
 - Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant,
 - Prophylaxie après exposition.
- **Posologie :**
 - **Adulte :** poids - > 60kg : 400mg / jour en une ou deux prises :
<60kg : 250mg / jour en 1 ou 2 prises :
 - En cas d'insuffisance rénale,** adapter à la clairance de la créatinine

26-49 ml / mn	125-200 mg – jour
<25 ml / mn	50-100 mg / jour
- **Enfant > 25kg :** 200mg / jour en 1 ou 2 prises.
25kg : 10mg /kg en 1 ou 2 prises.

▪ **Effets secondaires**

- **Clinique** : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, asthénies, perte de poids, hépatites, pancréatites, neuropathies périphériques etc.
- **Biologique** : altération de la fonction hépatique : hyperruricémie : élévation des amylases et des lipases sériques.

▪ **Interactions médicamenteuses :**

La zalcitobine la Stavudine, le chloramphénicol et l'éthambutol potentialisent les neuropathies périphériques. La pentamidine IV augmente le risque de pancréatite.

Le Ritonavir, le ganciclovir et le Ténofovir interfèrent avec la DDI.

▪ **Interaction Alimentaires :**

Gélules gastro-résistantes : absorption diminuée de 20% par les repas à prendre 2 heures avant et 2 heures après un repas, avec au moins 100ml d'eau.

▪ **Pharmacocinétique :**

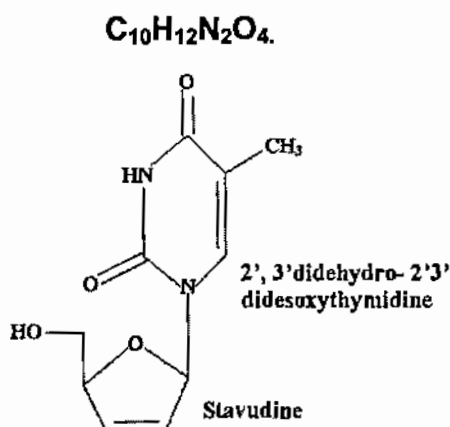
- $\frac{1}{2}$ vie intracellulaire = 25-40 heures.
- Elimination rénale pour 50%

▪ **Contre-indications** : allergie connue à l'un des constituants, association avec la DDC et la D4T.

LA STAVUDINE

■ **Présentation :**

- Gélules à 15mg, à 20mg, 30mg, 40mg, boîte de 56 et 60 gélules :
- Poudre pour solution orale à 1mg / ml, flacon de 200ml.



1-[5-(hydroxymethyl)-2, 5-dihydrofuran-2-yl]-5-methyl-1H-pyrimidine-2, 4-dione

Figure 7 : structure chimique de la D4T

- **Indications :** Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 mois.
- **Posologie :**
 - **Adulte > 60kg ou plus :** 80mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures :
 - **Adulte < 60kg :** 60mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures.
 - **Si insuffisance rénale,** adapté à la clairance de la créatinine.

26-49- 43 -ml / mn	30-40mg / jour
< 25ml / mn	15-20mg / jour
 - **Chez l'enfant >3 mois :-** poids < 30kg : 2mg / jour en 2 prise ;
poids >30kg : posologie adulte de moins de 60kg.
- **Effets Secondaires :**
 - **Clinique :** neuropathies périphériques dose dépendante (15 à 20%), pancréatite (2 à 3%), mitochondriopathies observées après un traitement prolongé de manifestation variées : asthénie, hépatite, pancréatite, neuropathies etc.
 - **Biologique :** augmentation des aminotransférases, neutropénie et thrombopénie.

▪ **Interactions médicamenteuses.**

La zalcitbine, l'isoniazide, le nitrofurantoine, les anticancéreux, la DDI, le dapson, l'isoniazide, le métronidazole etc., potentialisent les neuropathies périphériques. La doxorubicine, inhibe l'activation de la D4T. Il y a un risque accru de pancréatite en association avec la pentamidine IV.

La cimétidine, le cotrimoxazole, la ranitidine et le triméthoprime interfèrent avec la D4T.

▪ **Interactions alimentaires.**

Absorption 86%, un peu diminuée par les aliments à prendre à jeun au moins 1 heure avant les repas.

▪ **Pharmacocinétique.**

- ½ vie intra cellulaire 3h30mns.
- Elimination 40% rénale.

- **Contre- indications: Allergie** à la Stavudine ou à l'un des excipients, association avec la zidovudine, association avec la doxorubicine, neuropathies sévères.

LA LAMIVUDINE (3TC)

C'est un analogue nucléotidique de la cytosine, énantiomère négatif de la 2 Désoxy-3 thiocytidine.

▪ **Présentation :**

- Comprimés pelliculés à 150 mg, boîte de 60 comprimés :
- Solution buvable à 10mg / ml flacon de 100ml et de 200ml.

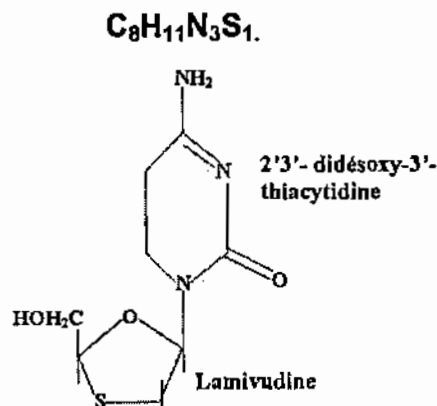


Figure 8: structure chimique de le 3TC

▪ **Indications :**

- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant :
- Prophylaxie après exposition :
- Hépatite B chronique active.

▪ **Posologie :**

- **Adulte** : 300mg / jour en 2 prises de 150mg (toutes les 12 heures).
- **Si insuffisance rénale** : adapter la posologie à la clairance de la créatinine.
 - 26-49ml / mn 150mg / jour
 - < 25ml / mn 150mg puis 25 à 50mg /jour
- **Enfant** : 4 mg / kg en 2 prises toutes les 12 heures.

▪ **Effets secondaires** : la Lamivudine est, en général bien tolérée.

- **Clinique** : mitochondriopathies observées parfois après un traitement prolongé de manifestations variées ; hépatites, pancréatites, neuropathies etc.
- **Biologique** : anémie et neutropénie (surtout si association à l'AZT).

▪ **Interactions médicamenteuses :**

Il existe une compétition entre l'emtricitabine, la DDC et la 3TC pour la phosphorylation. L'amprenavir et la Ténofovir baissent les concentrations de la Lamivudine. La citémidine, le cotrimoxazole, le triméthoprime et la ranitidine élèvent de 40% l'aire sous la courbe de 3TC avec accroissement des effets secondaires. Il est déconseillé d'associer le foscarnet et le ganciclovir au 3TC.

▪ **Interactions alimentaires.**

Absorption de 80 à 85% à prendre pendant ou en dehors des repas.

▪ **Pharmacocinétique :**

- $\frac{1}{2}$ vie intracellulaire = 12 heures :
- Elimination rénale.

▪ **Contre Indications :**

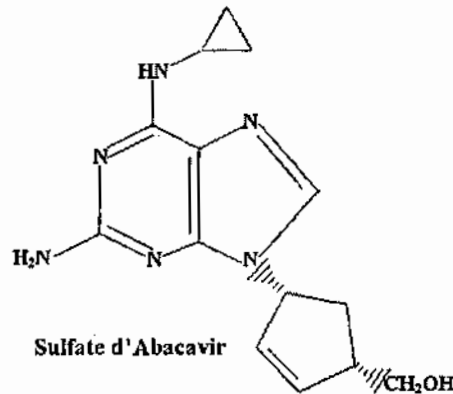
Allergie connue à l'un des constituants, association à la Zalcitabine.

L'ABACAVIR (ABC)

C'est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse.

▪ **Présentation :**

- Comprimés à 300mg, boîte de 60 comprimés :
- Solution buvable à 20mg / ml, flacon de 240 ml.



[(1R)-4-(2-amino-6-(cyclopropylamino) purin-9-yl)-1-cyclopent-2-enyl] méthanol

Figure 9 : structure chimique de l'ABC

- **Indications** : Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent.
- **Posologie** :
 - **Adulte** : 600mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures :
 - **En cas d'insuffisance hépatique** : adapter les doses :
 - Légère : 300mg X2 /jour
 - Modérée : le traitement est à éviter
 - Sévère : contre-indiqué
 - Adolescent de plus de 12 ans** : 16mg / kg /jour en 2 prises.
- **Effets secondaires** :
 - **Clinique** : réactions allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvres, vomissements et diarrhées ; troubles respiratoires et musculaires.
 - **Biologique** : Lymphopénie, élévation de la créatinémie, élévation de la créatinine phosphokinase.
- **Interactions médicamenteuses** :

En cas d'association à la méthadone, les doses de celle-ci doivent être augmentées car l'ABC baisse les concentrations de la méthadone de 22%.

La Lopinavir, le phénobarbital, la rifampicine, le Ritonavir sont des inducteurs de la glucuroconjugaison, ils peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de l'ABC.

▪ **Interactions alimentaires :**

Absorption 83%, peut être prise au cours ou en dehors des repas.

▪ **Pharmacocinétique.**

- ½ vie intracellulaire = 3,3 heures

- Catabolisé par le foie

- Elimination urinaire à 83%

▪ **Contre indications :**

Allergie connue à l'un des constituants : insuffisance hépatique sévère, grossesse, allaitement et insuffisance rénale terminale.

Association : AZT+3TC

- **Présentation :** Comprimés contenant 150mg de Lamivudine + 300mg de Zidovudine, boîte de 60 comprimés.
- **Indications :** Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.
- **Posologie :** 1 comprimé toutes les 12 heures.

Association : AZT+3TC+ABC

- **Présentation :** Comprimés contenant 300mg de Zidovudine+150mg de Lamivudine+300 mg d'Abacavir, boîte de 60 comprimés.
- **Indications :** Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.
- **Posologies :** 1 comprimé toutes les 12 heures.

Association : D4T+ 3TC+NVP

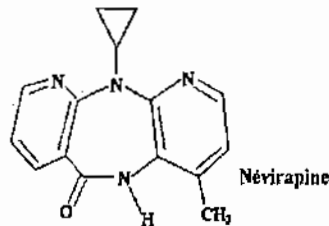
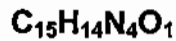
- **Présentation :** comprimés contenant 30 ou 40mg de Stavudine +150mg de Lamivudine +200mg de névirapine, boîte de 60 comprimés.
- **Indications :** infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.

LA NEVIRAPINE (NVP)

C'est un dérivé de la dipyridodiazépinone.

▪ **Présentation :**

Comprimés à 200mg, boîte de 60 ; suspension buvable 50mg / 5ml flacon de 240ml et de 100ml.



11-cyclopropyl-5, 11-dihydro-4-méthyl-6H-dipyrido [3, 2-b: 2, 3'- f] [1, 4] diazépino-6-one

Figure 10: structure chimique de la NVP

- **Indications :** infection à VIH1 de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans, de l'enfant de plus de 2 mois et du nourrisson dès la naissance, la grossesse
- **Posologie :**
 - **Adulte :** 200mg / jour en une prise pendant 14 jours (phase initiale) puis 400mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures, dose définitive.
 - **Enfant - <8 ans :** 4 mg / kg pendant 14 jours, puis 7 mg / kg 2 fois / jour.
 - **>8 ans :** 4 mg / kg pendant 14 jours, puis 14mg / kg 2 fois / jour.
- **Effets secondaires :**
 - **Clinique :** Rash cutané pouvant être sévère (y compris le syndrome de stevens-johnson fatal), céphalées, fièvre, nausées et vomissements.
 - **Biologique :** anomalie des paramètres fonctionnels hépatiques dans les 6 premiers mois.
- **Interactions médicamenteuses:** La concentration de Kétoconazole diminue de 63% en association, avec la NVP, en revanche celle de la NVP augmente de 15 à 28% par inhibition du CYP3A. La rifampicine baisse les concentrations de la névirapine de 68%. D'autres inhibiteurs du CYP3A tels que la cimétidine, les azolés élèvent la concentration de NVP. Le

claritromycine, le phénobarbital, l'Efavirenz et le dexaméthasone interfèrent avec la névirapine.

▪ **Interactions alimentaires.**

L'absorption digestive est de 90% ; et elle peut être prise pendant ou en dehors des repas.

▪ **Pharmacocinétique :**

- Métabolisé par le cytochrome P450
- Elimination urinaire 80%, 10% fécale

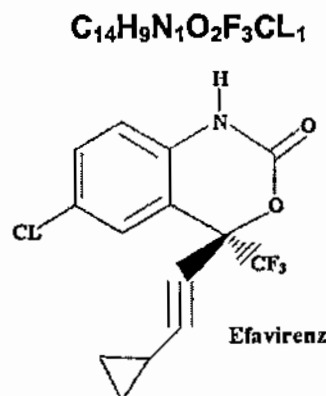
▪ **Contre indications :**

Allergie connue à un des constituants, insuffisance rénale ou hépatique ; association avec le Kétoconazole et la rifampicine.

L'EFVIRENZ (EFV)

C'est un inhibiteur spécifique non nucléosidique de la transcriptase inverse, sans activité sur le VIH2 ni sur les DNA polymérases humains.

- **Présentation :** Gélules à 600mg boîte de 30 gélules, à 200mg boîte de 90, Solution buvable à 30mg /ml, flacon de 180 ml



(S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1, 4-dihydro-4-(trifluoromethyl) - 2H-3, 1-benzoxazin-2-one

Figure 11 : structure chimique de l'EFV

- **Indications :** infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent, et l'enfant de Plus de 3 ans,
- **Posologie :** Gélules ; 600mg /jour en une prise au coucher.
Solution orale : 720 mg (=24 ml)

▪ **Effets secondaires :**

- **Clinique :** Eruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles neurologiques (vertiges, insomnies, troubles de l'attention, somnolences), troubles psychologiques (cauchemars, dépression aiguë, idées suicidaires), troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales).
- **Biologique :** élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

▪ **Interactions médicamenteuses**

Les substrats du CYP3A tels que le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, les inhibiteurs calciques, les opiacés ont des effets majorés en présence de l'Éfavirenz. Eviter l'association avec la delavirdine des inhibiteurs calciques, le diltiazem, car elle entraîne l'aggravation des effets indésirables. Il existe des interactions avec l'amprenavir, l'atazanavir carbamazépine, dexaméthasone etc.

▪ **Interactions alimentaires**

Absorption un peu augmentée par les repas, peut être pris pendant ou après les repas.

▪ **Pharmacocinétique :**

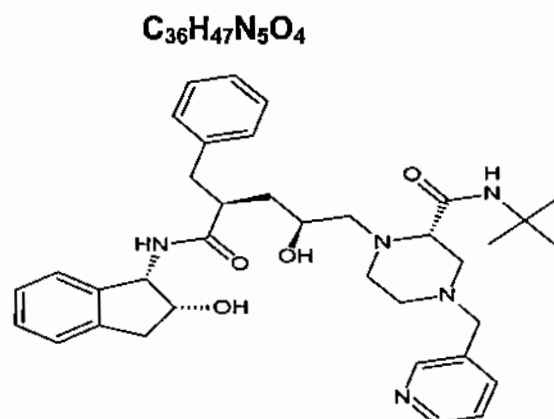
- $\frac{1}{2}$ vie plasmatique = 45 à 55 heures
- Métabolisé par le cytochrome P450
- Elimination 14-34% urinaire 16-61% Fécale

- **Contre indications :** La grossesse, allergie connue à l'un des constituants ; insuffisance hépatique et rénale ; l'allaitement, association avec les substrats du CYP3A (dérivés de l'ergot de seigle, le cisapride, le midazolam et le triazolam).

L'INDINAVIR (IDV)

▪ **Présentation :**

Gélules à 200mg, boîte de 360 gélules ; gélules à 400mg, boîte de 18, 90, 180 gélules



1-[2-hydroxy-4-[(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-H-inden-1-yl) carbamoyl]-5-phenyl-pentyl]-4-(pyridin-3-ylmethyl)-N-tert-piperazine-2-carboxamide

Figure 12 : structure chimique de l'IDV

- **Indications** : infection à VIH de l'adulte.
- **Posologie** : 2400mg / jour en 3 prises de 800mg toutes les 8 heures.
- **Effets secondaires** :
 - **Clinique** : Troubles digestifs à type de nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, sécheresse de la peau et lithiase des voies urinaires possibles.
 - **Biologique** : Hyperbilirubinémie non conjuguée, une augmentation des triglycérides et du cholestérol.
- **Interactions médicamenteuses.**

La rifampicine, la rifabutine, l'amprenavir et le prednisone baissent les concentrations de l'Indinavir ; son association contre est indiquée avec les substrats du CYP3A tels que : le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, car il y a une potentialisation de leurs actions. Autres interactions : les antiulcéreux, l'acyclovir etc.
- **Interactions alimentaires.**

Absorption rapide à jeun, diminuée de 80% par les repas surtout gras, sauf si association avec le Ritonavir ou le Nelfinavir.

Apprendre à jeun 1 heure avant et 2 heures après les repas. Boire 1,5 à 2 litres d'eau / jour.

▪ **Pharmacocinétique.**

- ½ vie plasmatique = 1h30mn-2 heures ;
- Métabolisé par le cytochrome P450 3A4 ;
- Elimination biliaire.

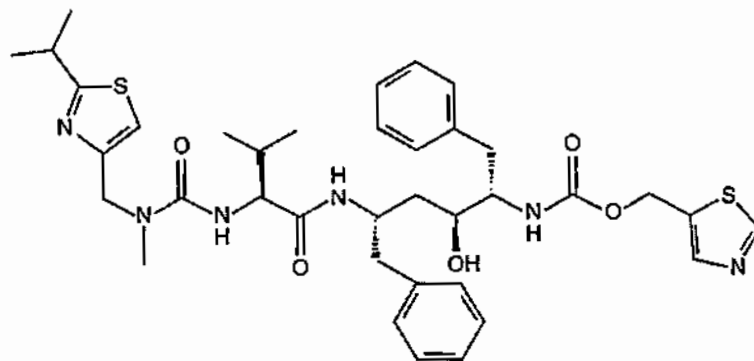
▪ **Contre indications :**

Hypersensibilité au produit, insuffisance rénale et hépatique ;
Association déconseillée avec le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle.

LE RITONAVIR (R)

▪ **Présentation :**

- Gélules à 100 mg, boîte de 84 gélules ;
- Solution buvable à 80mg / ml.



Ritonavir

(±)-1-(benzo[δ] [1,3] dioxol-5-yl)-N-methylpropan-2-amine

Figure 13 : structure chimique du Ritonavir

- **Indications :** infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.
- **Posologie :** dose croissante les 14 premiers jours.

- **Adulte :** J1 : 300 mg x 2 / jour.

J2 – J3 : 400mg x 2 / jour.

J4 : 500 mg x 2 / jour

J5 et suivants : 600 mg x 2 / jour.

- **Enfant :** 250 mg / m² x 2 / jour et augmenter de 50mg tous les 2-3 jours jusqu'à 700 mg / m² / jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être associé à un autre IP ce qui permet une action aussi efficace et une diminution du nombre des prises et des comprimés.

Exemple avec l'Indinavir ; 800mg / jour en deux prises d'Indinavir et de Ritonavir 200 mg x 2 / jour.

▪ **Effets Secondaires :**

- **Clinique :** digestifs : nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales. Troubles neurologiques (paresthésies péribuccales, neuropathies périphériques).
- **Biologique :** augmentation de l'activité des aminotransférases, des gammas GT, des triglycérides, du cholestérol, des CPK, et de la bilirubine.

▪ **Interactions médicamenteuses :**

La rifampicine diminue l'efficacité du produit en baissant sa concentration de 35%. Le piroxicam, la quinidine, les dérivés de l'ergot de seigle, le cisapride, le dextropropoxyphène sont potentialisés par le Ritonavir. Autres interactions : le Kétoconazole, le phénobarbital, les antiacides, la zidovudine, le paracétamol etc.

▪ **Interactions alimentaires :**

Absorption favorisée par les repas (+ 15%) à prendre pendant les repas.

▪ **Pharmacocinétique :**

- $\frac{1}{2}$ vie plasmatiques = 3h30mns-5 heures.
- Métabolisé par le cytochrome P450
- Elimination biliaire.

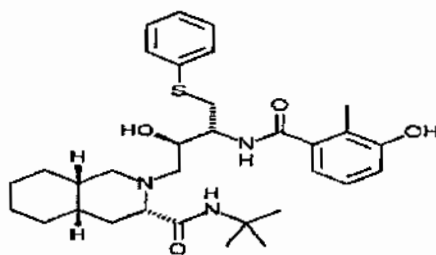
▪ **Contre indications :**

Allergie à l'un des constituants, insuffisance hépatique sévère, le cisapride, la rifabutine, les dérivés de l'ergot de seigle, le triazolam sont contre indiqués.

LE NELFINAVIR

▪ **Présentation :**

Gélule à 250 mg boîte de 60, poudre à 50 mg / ml, flacon de 144 g.



2-[2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoyl) amino-4-phenylsulfanyl-butyl]-N-tert-butyl-1, 2, 3, 4,4a, 5, 6, 7, 8,8a- decahydroisoquinoline-3-carboxamide

Figure 14 : structure chimique du Nelfinavir

- **Indications** : infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.
- **Posologie** :
 - Adulte : 750 mg x3 / jour ;
 - **Enfant de plus de 13 ans** ; 25 à 30 mg / kg x 3 / jour.
 - **Enfant de 2 à 13 ans** ; 25 à 30 mg / kg x 3 / jour.
- **Effets secondaires** :
 - **Clinique** : diarrhées, nausées, vomissements, rash cutanés, hématome chez hémophile.
 - **Biologique** : élévation des CPK, des transaminases et du cholestérol
Neutropénie, hyperglycémie etc.
- **Interactions médicamenteuses** :

La rifampicine baisse son efficacité. Le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, l'hydroquinidine sont potentialisés avec ce produit. Autres interactions : La cimétidine, la claritromycine, le prednisone, le fluconazole etc.
- **Interactions alimentaires** :

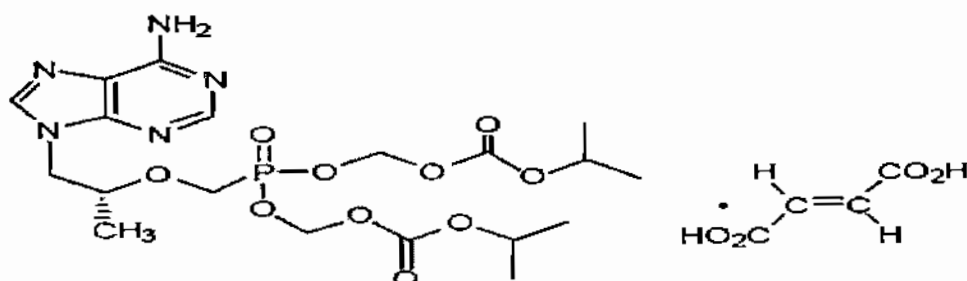
L'absorption est augmentée par les aliments, à prendre au cours des repas.
- **Pharmacocinétique** :
 - $\frac{1}{2}$ vie plasmatique = 3h30mn – 5 heures
 - Métabolisé par le cytochrome P450
 - Elimination biliaire.

- **Contre indications :** hypersensibilité à l'un des constituants.

La prise concomitante avec terfénaire (antihistaminique) peut donner une arythmie mortelle, le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, la rifampicine sont contre indiqués.

TENOFOVIR : Disoproxil fumarate (TDF).

Le Ténofovir est le premier analogue nucléotidique, mis sur le marché en 2002.



1-(6-ainopyrin-9-yl) propan-2-yloxymethylphosphoniacide.

Figure 15 : structure chimique du Ténofovir

- **Mécanisme d'action :** C'est une pro drogue analogue nucléotidique de l'adénine, un pseudo nucléoside mono phosphorylé qui subira une double phosphorylation au lieu d'un tri phosphorylation (comme les INTI) avant d'être actif sur le virus. En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléotides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveau virus.
- **Présentation :** Il se présente sous forme de comprimés pelliculés de 300 mg (correspond à 245 mg de Ténofovir disoproxil, soit 136 mg de Ténofovir).
- **Indications :** Elle est une alternative en cas d'effets secondaires à la Stavudine.
Il n'a pas d'indication chez l'enfant, l'adolescent, ni la femme enceinte.
- **Posologie :** Elle doit être adaptée selon le niveau de clairance de la créatinémie rénale :
 - Clairance ≥ 50 ml/min : 300 mg/jour (24h)

- Clairance = 30- 49 ml/ min : 300 mg/2jour (48)
- Clairance = 10- 25 ml/min : 300 mg/3jour (72 à 96h)
- Sous dialyse = 300 mg après 12h de dialyse.

- **Administration** : Elle se fait lors des repas.
- **Pharmacocinétique** : La demi-vie intracellulaire de ce médicament est de l'ordre de 50 heures sur des cellules mononuclées au repos et d'environ 10 heures sur des cellules stimulées in vitro. Ceci permet de réduire le nombre de prises orales.
- **Effets secondaires** : Ce médicament a peut d'interactions avec les diverses iso enzymes des cytochromes P 450. En revanche ce médicament a une toxicité tubulaire rénale bien établi par des travaux expérimentaux sur plusieurs espèces animales. Ainsi il peut donc provoquer des effets néphrotoxiques divers, provoquer des tubulopathies proximales (exceptionnellement un syndrome de FANCONI), des hypophosphatémies modérées et fluctuantes.

On peut aussi observer des troubles gastro intestinaux légers ou modérés.

- **Contres indications** :
Hypersensibilité connue à l'un des constituants de produit ;
Enfants, adolescents, femmes enceintes (manques de données).
- **Recommandation** : Lors de l'utilisation de ce médicament il est recommandé de surveiller les fonctions rénales (créatinémie et phosphatémie).

2.6. Protocole National de Prise en charge du VIH : Schémas thérapeutiques National. [33]

Schémas de première ligne pour le VIH 1

Il associe deux inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivant

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Acide Citrate Dextrose (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

Traitement de 2ème ligne

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté,

Chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

Le schéma de 2^e ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

Lamivudine (3TC) + Didanosine* (DDI) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

2.7. SUIVI des Patients sous Traitements ARV : [54-57]

2.7.1. Objectifs :

Cette surveillance permettra non seulement d'évaluer l'efficacité du traitement, essentiellement sur des marqueurs biologiques et virologiques mais également la surveillance clinique des effets indésirables, l'accompagnement de l'observance et son optimisation.

2.7.2. Suivi clinique :

La fréquence des consultations ultérieures sera fonction de l'état clinique du patient (plus fréquente au stade SIDA) et des effets indésirables.

2.7.3. Suivi Biologique :

Le suivi biologique comportera un bilan biologique de référence notamment, une NFS, glycémie, créatinémie, cholestérolémie, triglycéridémie, transaminases, amylasémie à la recherche d'éventuels effets secondaires du traitement.

Les paramètres biologiques les plus importants sont la charge virale et le taux de CD4. La charge virale plasmatique doit diminuer et devenir indétectable par les techniques les plus sensibles actuellement utilisées dans les 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement.

L'élévation médiane du taux de CD4 est de 100-200/mm³ dans la première année quand la réponse au traitement est optimale. La réponse objectivée par le nombre de CD4 peut être retardée par la réponse virologique et les deux réponses sont parfois discordantes.

METHODOLOGIE

3. **METHODOLOGIE :**

3.1. **Type et Périodes d'étude :**

Il s'agissait d'une étude longitudinale, rétrospective de Janvier 2007 à Décembre 2007 et prospective de Janvier 2008 à Décembre 2008.

3.2. **Cadre et lieu d'étude :**

Notre étude a été menée au laboratoire d'analyses biomédicales de l'Hôpital Fousseyni DAOU de Kayes (HFDK).

L'hôpital Fousseyni DAOU de Kayes est un établissement public Hospitalier créé par la loi n°03-020 du 14 juillet 2003 dont les modalités d'organisation de fonctionnement sont définies par le décret n°03-339 /P-RM du 7 Août 2003 modifiées par le décret n°06-188/ P-RM du 26 Avril 2006.

Il est l'une des plus anciennes formations sanitaires du Mali. Il a été créé en 1883 par les militaires français lors de la pénétration française dans l'Ouest Africain.

Il avait pour vocation de prodiguer les premiers soins aux blessés de guerre des conquêtes coloniales avant leur évacuation sur le Sénégal ou la France.

Il devient hôpital secondaire en 1959, puis est érigé en hôpital régional en 1969.

En 1991, il est baptisé Hôpital Régional Fousseyni DAOU du nom de l'un de ses anciens Médecins Directeurs brutalement arraché à notre affection.

3.2.1. **Organisation et Gestion de l'Hôpital Fousseyni Daou de Kayes:**

3.2.1.1. **Organisation :**

L'hôpital s'étend sur une superficie de douze hectares avec une capacité de 113 lits. Il est constitué de 14 pavillons, 9 logements d'astreintes et d'annexes (bloc buanderie/ cuisine, centre de formation, 6 chambres de passage, 1 morgue et 1 garage).

▪ **Les Services et prestations :**

En plus des services administratifs et financiers, l'hôpital FD de Kayes est l'hôpital de référence de la région où consultent des spécialistes qui dispensent les prestations dans les domaines suivants : Médecine Générale, Gynécologie obstétrique, Urologie, Dermatologie – Vénérologie/ USAC/ Prise en charge de

PVVIH, Ophtalmologie, Pédiatrie, Urgences, Odontostomatologie, ORL, Imagerie Médicale (Radiographie, Échographie), Traumatologie, Chirurgie, Anesthésie Réanimation, Kinésithérapie, Appareillage Orthopédique et Rééducation fonctionnelle (CAORF), Biologie médicale et Pharmacie Hospitalière.

3.2.1.2. Gestion :

L'HFD est géré par un comité de direction et de cinq commissions et comités consultatifs créés par la loi, à savoir : la Commission Médicale d'Établissement (CME), la Commission des Soins Infirmiers et Obstétricaux (CSIO), le Comité Technique d'Établissement (CTE), le Comité d'Hygiène et de Sécurité (CHS) et le Comité Thérapeutique (CT).

Le comité de direction est composé du directeur général nommé par le ministre de la santé, du directeur général adjoint, du président de la CME, du surveillant général, et d'un représentant du CTE.

Quant à la gestion financière de l'hôpital, elle est assurée par la direction administrative et financière dirigée par un directeur administratif et financier nommé par le ministre des finances, qui occupe par ailleurs les fonctions du DGA.

Les différents services, quant à eux, sont gérés par des chefs services secondés par des majors de services, tous nommés par le DG.

3.2.2. Missions de l'hôpital Fousseyni Daou de KAYES

Les missions de l'HFD de Kayes sont :

- Participer à la mise en œuvre de la politique nationale de santé sur l'étendue du territoire et spécifiquement dans la région de Kayes.
- Produire des soins d'urgence et de référence, de qualité et au moindre coût
- Participer à la formation initiale et continue des professionnels de santé
- Participer à des travaux de recherche dans le domaine médical
- Adapter l'hôpital aux nouvelles données économiques, politiques et techniques dans une perspective d'autonomie.

3.2.3. Présentation du laboratoire d'analyses biomédicales de l'HFD de Kayes :

3.2.3.1. Situation géographique :

Le laboratoire d'analyses biomédicales est situé dans l'enceinte de l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes à proximité de la mosquée.

3.2.3.2. Missions :

Le laboratoire d'analyses biomédicales de l'HFD de Kayes a pour missions :

- Assurer les analyses médicales et biomédicales.
- Assurer le dépistage et le sérotypage du VIH.
- Assurer le suivi biologique et virologique des patients sous ARV.
- Participer aux activités biologiques du PNLP, PNLT et HCNLS.
- Participer aux activités du CNTS à travers la transfusion sanguine dans la région de Kayes et la sécurité transfusionnelle.
- Participer à la formation continue des techniciens de santé.

3.2.3.3. Organisation :

Le laboratoire d'analyses biomédicales de l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes est organisé en différentes sections : la section de sérologie, la section de biochimie, la section de parasitologie et de bactériologie, la section d'hématologie et d'immunologie ; et la banque de sang.

On note également l'existence d'une salle des prélèvements.

3.2.3.3.1. La section sérologie : elle assure les examens sérologiques du sang parmi lesquels on peut citer : le sérodiagnostic de Widal, de l'antigène HBs, la sérologie de la toxoplasmose, la réaction de Bordet Wassermann (BW), l'ASLO, le test UCG, et la sérologie HIV.

3.2.3.3.2. La section biochimie : Elle assure le dosage de la glycémie, des triglycérides, du cholestérol, de l'urée, de la créatinine, de la bilirubine totale ; et la détermination de l'activité sérique de l'amylase et des transaminases (ALAT et ASAT).

3.2.3.3.3. La section hématologie et immunologie : Assure la numération Formule sanguine (NFS), la détermination de la Vitesse de sédimentation (VS), du Temps de saignement (TS), du temps de coagulation (TC), la numération des Lymphocytes T CD4+, et le groupage sanguin ABO rhésus par la méthode de Beth- Vincent.

NB: Notre travail a été réalisé dans cette section.

3.2.3.3.4. La section parasitologie et bactériologie : Elle effectue la coloration de Ziehl-Neelsen en vue de porter le diagnostic de la tuberculose, les gouttes épaisses pour le diagnostic du paludisme, la recherche d'albumine et du sucre dans les urines.

Elle effectue également les examens cyto bactériologiques des urines, des selles, des liquides d'ascite, des prélèvements vaginaux et du liquide Céphalo- rachidien (LCR).

3.2.3.3.5. La banque de sang : Elle assure la transfusion sanguine et la sécurité transfusionnelle.

3.2.3.3.6. La section des prélèvements : Elle assure le prélèvement des échantillons et elle est tenue par des techniciens de laboratoire.

3.2.3.4. Gestion :

Le laboratoire d'analyses biomédicales est géré par une pharmacienne chef de service. Elle est secondée dans ses tâches par un major de service.

Les différentes sections sont gérées par des techniciennes de laboratoire formées et bénéficiant des formations de perfectionnement, mais il est important de noter que la section de parasitologie et bactériologie est tenue par un assistant médical de biologie.

La banque de sang est dirigée par un pharmacien délégué du CNTS.

3.3. Population d'étude :

Il s'agissait des patients infectés par le VIH/SIDA, âgés de plus de 15 ans, initiés à la chimiothérapie antirétrovirale en janvier 2007 et suivis à l'hôpital Fousseyni DAOU de Kayes.

3.3.1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude : toutes les PVVIH âgées de plus de 15 ans, initiées à la chimiothérapie antirétrovirale en janvier 2007, suivies à l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes et ayant bénéficiées d'un bilan biologique (Numération et formule sanguine, numération des lymphocytes T CD4+) avant le début des ARV, au 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème} et au 24^{ème} mois du traitement

3.3.2. Critères de non inclusion :

N'ont pas été incluses dans notre étude :

- Toutes PVVIH naïves de chimiothérapie antirétrovirale,
- Toutes PVVIH non suivies à l'hôpital Fousseyni DAOU de Kayes,

- Toutes PVVIH soumis à la chimiothérapie antirétrovirale, âgées de moins de 15 ans.
- Toutes PVVIH initiées à la chimiothérapie antirétrovirale à l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes en dehors de la période d'étude .

3.4. Variables d'études :

Ce sont :

- **Les données socio-démographiques** : âges, sexe, profession, statut matrimonial et résidence.
- **Les examens cliniques des malades** : stade clinique OMS, indice de Karnofsky, état général, indice de masse corporelle et signes cliniques existant au début du traitement.
- **Le traitement antirétroviral** : éducation thérapeutique initiale reçue, le schéma thérapeutique utilisé et la ligne thérapeutique.
- **Le résultat des analyses** : type de VIH, taux de CD4, CD8, CD4/CD8 et résultat de l'hémogramme.

3.5. Taille de l'échantillon :

Pour estimer la taille de l'échantillon, nous avons choisi un niveau de confiance t à 95% (valeur type de 1.96) et une marge d'erreur m à 5% (valeur type de 0.05).

La prévalence estimative p étant de 0,7% dans la région de Kayes selon l'EDS IV, la taille estimative de notre échantillon calculée par la formule $n = t^2 \times p(1-p)/m^2$ est de 11 cas.

Pour une large représentativité de notre échantillon, nous avons retenus les 21 nouveaux patients initiés en janvier 2007.

3.6. Protocole thérapeutique:

Nous avons adoptés le protocole national de prise charge du VIH chez l'adulte comme le protocole thérapeutique.

3.7. Matériels :

3.7.1. Matériels et nécessaires pour prélèvement :

- Chaises,
- Gants stériles
- Garrots,

- Seringues à usage unique,
- Tubes avec anti- coagulant (EDTA),
- Portoirs,
- Coton hydrophile,
- Alcools,
- Bic feutre (marqueur indélébile),
- Eau de javel à 12°chlorométrique.

3.7.2. Technique de numération des lymphocytes T CD4, et CD8 :

3.7.2.1. Matériels et réactifs :

- **Réactifs :**
 - ✓ FACSrinse
 - ✓ FACSCount reagent
 - ✓ FACSclean
 - ✓ FACSflow
 - ✓ Solution de fixation des réactifs
 - ✓ Réactifs bille de contrôle (Zéro/faible/moyen/fort)
- **Matériels :**
 - ✓ Cytomètre de flux FACSCount
 - ✓ Portoirs de tubes d'échantillons pour les prélèvements
 - ✓ Marqueurs indélébiles
 - ✓ Pipette électronique pour FACSCount
 - ✓ Gants de protection
 - ✓ Cônes jaunes pour pipette
 - ✓ Chronomètres
 - ✓ Bac d'eau de javel
 - ✓ Eau distillée
 - ✓ Portoirs de cônes pour pipettes
 - ✓ Vortex
 - ✓ Poubelles
 - ✓ Station d'incubation
 - ✓ Station de perçage de paires de tubes de réactifs et des billes de contrôle
 - ✓ Papier thermique pour FACSCount
 - ✓ Ordinateur pour saisie et impression des résultats d'analyse

1- Identifier deux paires de tubes de réactifs comme suit :

Paire 1: CD = Zéro ; CD8 = faible

Paire 2: CD4 = moyen ; CD8 = fort

2- Passer les 2 paires au vortex en position droite pendant 5 secondes,

3- Passer les 2 paires au vortex en position renversée pendant 5 secondes,

4- Ouvrir les tubes de réactif à l'aide de la station de perçage,

5- Mélanger le sang total normal en retournant le tube 5 fois,

6- Ajouter par pipetage 50 µl de sang normal dans chaque tube,

7- Reboucher les tubes et passer-les au vortex en position droite pendant 5 min,

8- Laisser incuber de 60-120 min à température ambiante et à l'obscurité, déboucher les tubes et ajouter 50 µl de solution de fixation dans chaque tube par pipetage,

9- Reboucher les tubes et passer-les au vortex pendant 5 s en position droite. On peut conserver les échantillons marqués sur la station de travail pendant au maximum 12 h à température ambiante (20 à 25 °C) avant d'y ajouter les billes de contrôle,

10- Placer la paire avec billes de contrôle marquée (fort dans la zone de contrôle de la station de travail,

11- Déboucher les tubes de réactifs (ceux de l'étape 10),

12- Passer la paire zéro/faible au vortex et ajouter par pipetage 50 µl de billes de contrôle « zéro » dans le tube marqué zéro,

13- Ajouter par pipetage 50 µl de contrôle « faible » dans le tube CD8 marqué faible, puis reboucher la paire de tube,

14- Passer la paire moyen/fort au vortex et ajouter par pipetage 50 µl de billes de contrôle « moyen » dans le tube CD4 marqué moyen,

15- Ajouter par pipetage 50 µl de billes de contrôle « fort » dans le tube CD8 marqué « fort »,

16- Analyser avec le système FACSCount dans les deux heures qui suivent l'addition des billes de contrôle.

3.7.2.3.2. Saisie des informations sur les contrôles et les réactifs

1- Appuyer sur la touche (control) de l'écran du FACSCount,

2- Entrer le numéro de lot des billes de contrôle (8 chiffres), entrez les valeurs pour chaque contrôle : faible, moyen et fort,

- 3-Appuyer sur la touche « confirm »,
- 4-Entrer le numéro de lot de réactifs (8 chiffres),
- 5-Entrer les valeurs de billes de références CD4 et CD8 correspondant au lot de réactifs,
- 6-Appuyer sur la touche « confirm »,
- 7-Entrer le numéro d'identification (la date dans notre cas) du contrôle normal.

3.7.2.3.3. Analyse des contrôles

- 1- Passer d'abord au vortex la première paire de tubes (CD4 zéro et CD8 faible) en position droite pendant 5 s,
- 2- Déboucher le tube CD4+ zéro et placez la paire de tubes dans le porte échantillon, le tube de CD4+ zéro étant en position d'analyse,
- 3-Appuyer sur la touche « Run »,
- 4-Après analyse, reboucher le tube CD4+ zéro; débouchez les tubes CD8 +faible et replacer la paire de tubes dans le porte échantillon, le tube de CD8+ faible étant en position d'analyse,
- 5- Appuyer sur la touche « Run »,
- 6- Après analyse, reboucher le tube CD8+ faible,
- 7- Recommencer les étapes 1 à 6 avec la seconde paire d'échantillons contrôle (CD4+ moyen et CD8+ fort). Jeter les réactifs dans un récipient convenant au matériel biologique potentiellement dangereux.

3.7.2.3.4. Préparation et analyse des échantillons biologiques :

3.7.2.3.4.1. Préparation des échantillons :

NB : C'est toujours la pipette FACSCount qui est utilisée pour pipeter le sang et la solution de fixation. Il faut également changer d'embout à chaque pipetage.

- 1- Inscrire le numéro d'identification du patient sur l'étiquette de la paire de réactifs,
- 2- Passer la paire de tubes au vortex, en position renversée pendant 5 s,
- 3- Passer la paire de tubes au vortex en position droite pendant 5 s,
- 4- Ouvrir les tubes à l'aide de la station de perçage,
- 5- Mélanger le tube de sang total du patient en renversant 5 fois,
- 6- Ajouter par pipetage 50 µl de sang total du patient dans chaque tube,
- 7- Reboucher les deux tubes et passer-les au vortex en position droite pendant 5 s,

8- Laisser incuber de 60 à 120 min à température ambiante (20 à 25 °C) à l'obscurité,

9- Déboucher les tubes et ajouter par pipetage 50 µl de solution de fixation dans chaque tube,

10- Reboucher les tubes et passer-les au vortex en position droit pendant 5 s,

11- Analyser l'échantillon avec le système FACSCount dans les 48 h suivant sa préparation. Stocker les échantillons dans la station de travail à température ambiante (20 à 25 °C) jusqu'au moment de leur analyse sur l'appareil, les agitez au vortex pendant 5 s bouchons en haut, juste avant de lancer l'analyse.

3.7.2.3.4.2. Saisie des informations sur le patient, sur les réactifs

1- Appuyer sur la touche « sample » de l'écran du FACSCount,

2- Entrer le numéro de lot du réactif et les valeurs de billes (ou validez les valeurs existantes),

3- Appuyer sur « confirm »,

4- Entrer le numéro d'identification du patient.

3.7.2.3.4.3. Analyse des échantillons biologiques

1- Passer la paire de tubes contenant les réactifs au vortex en position droite pendant 5s,

2- Déboucher le tube CD4 et placer la paire de tube de réactifs dans les portes échantillons, le tube CD4 étant en position d'analyse,

3- Appuyer sur la touche « Run »,

4- Sortir la paire de tubes et reboucher le tube CD4, déboucher le tube CD8 et remettre la paire de tubes dans le porte échantillon, le tube CD8 étant en position d'analyse,

5- Appuyer sur la touche « Run »,

6- Sortir la paire de tubes et reboucher le tube CD8. Jeter les deux tubes de réactifs dans un récipient convenant aux matériels biologiques potentiellement dangereux.

3.7.2.4. Limites de la technique : Facteurs de variation des résultats

3.7.2.4.1. Facteurs physiologiques

Plusieurs facteurs déterminent les variations du nombre de lymphocytes et ne peuvent pas faire l'objet d'un ajustement car ils affectent diversement les populations lymphocytaires et les sujets.

Le nombre de lymphocytes du sang subit des variations importantes au cours du nyctémère. Ces variations sont importantes pour la population des lymphocytes TCD4+, on a une valeur minimale entre 8 et 12 h du matin, une augmentation progressive au cours de la journée et un maximum entre 20 h et 24 h.

Pour ces cellules, la valeur de la numération au moment du pic peut augmenter de 60% par rapport à la valeur circadienne minimale.

De faibles anomalies du cycle circadien des lymphocytes T CD4+ ont été mises en évidence au cours de l'infection par le VIH.

Des variations saisonnières ou même hebdomadaires peuvent également intervenir mais elles sont moins importantes.

Suivant l'âge de 0 à 16 ans des variations considérables de la numération lymphocytaire sont observées. Les nouveau-nées ont une hyper lymphocytose majeure entre 2000 et 4000 lymphocytes totaux /mm³ jusqu'à 2 ans environ. Cette lymphocytose décroît après 2 ans pour atteindre les taux adultes autour de 4 ans.

Les différences observées selon le sexe sont en général assez faibles.

Enfin, l'exercice physique peut faire augmenter le nombre absolu de lymphocytes T CD8+.

3.7.2.4.2. Facteurs pathologiques et médicamenteux

Les maladies infectieuses qui compliquent souvent l'évolution de l'infection à VIH, modifient significativement la lymphocytose et la répartition des populations lymphocytaires.

Il faut y prêter attention au cours de l'interprétation d'un résultat chez un malade hospitalisé.

Les infections virales provoquent une augmentation importante et transitoire du nombre de lymphocytes T CD4+, tandis que les infections microbiennes en particulier, les infections à *Cryptococcus neoformans* et la tuberculose, peuvent déterminer une diminution durable du nombre de lymphocytes T CD4+.

La liste des médicaments susceptibles de modifier les résultats des tests reste à établir.

La lymphopénie consécutive à la corticothérapie est importante en cas de traitement court, elle l'est moins en cas de traitement au long cours.

3.7.3. Technique de l'hémogramme : **ABX Micro 60**

3.7.3.1. Matériels et réactifs :

- **Réactifs** : 3 réactifs ou 1 pack de réactifs
 - ✓ Diluant :MINIDIL LMG ABX (10 litres)
 - ✓ Détergent :MINICLEAN ABX (1 litre)
 - ✓ Lyse :MINILYSE (1L) ABX ou
.....MINILYSE LMG (1 litre) ABX ou
.....ALPHALYSE 360 ABX (0,36 litre) ou
.....LYSEBIO ABX (0,4 ou 1 litre)
 - ✓ Tous réactifs :MINIPACK LMG ABX (4,2 litres)
- **Matériels** :
 - ✓ Une salle de Prélèvement
 - ✓ Un automate Horiba ABX diagnostic Micro 60.
 - ✓ Gant de protection
 - ✓ Marqueurs indélébiles
 - ✓ Imprimante ABX.
 - ✓ Papiers d'impression des résultats.
 - ✓ Un rotateur.
 - ✓ Portoirs échantillons.

3.7.3.2. Principe de mesure des numérations :

3.7.3.2.1. GR/PLA :

Les numérations GR et PLA sont mesurées selon le principe de variation de l'impédance électronique.

Cela signifie qu'un champ électronique est généré autour d'un micro orifice à travers lequel passent les cellules sanguines. Les cellules créent une résistance dans le champ électronique lors de leur passage à travers le micro orifice calibré. Cette résistance génère une impulsion électronique qui est amplifiée, mesurée, puis mathématiquement convertie en une valeur numérique.

En premier lieu, l'échantillon de sang dilué de 28,3 µl est dilué dans un diluant électrolytique (fluide conducteur de courant électronique), mélangé puis poussé à travers un micro orifice calibré. De chaque côté de l'orifice sont placées deux électrodes entre lesquelles circule un courant électronique continu.

Lorsque les cellules sanguines passent à travers l'orifice, elles créent une résistance (impédance) dans le champ électronique existant entre les deux électrodes. Le courant étant constant et demeurant inchangé ; plus la cellule est grande, plus la résistance est forte. Plus la cellule est petite, plus la résistance est faible. La tension qui mesure les cellules est proportionnelle à la taille des cellules. Plus la cellule est grande, plus la tension sera élevée. Plus la cellule est petite, plus la tension sera basse.

L'amplitude des impulsions de ces tensions électroniques varie au fur et à mesure du passage des cellules dans l'orifice. Les impulsions sont ensuite canalisées en fonction de leur amplitude. Elles sont enfin différenciées par seuil, regroupées et converties mathématiquement en une valeur numérique pour la détermination du nombre de globules rouges et de plaquettes.

3.7.3.2.2. **HGB :**

La mesure de l'hémoglobine est basée sur un cycle Startup. Ce cycle comprend une séquence de tests de blanc d'hémoglobine incluant deux mesures de blanc d'hémoglobine. Chaque cycle d'analyse exécuté après le cycle Startup effectue également une comparaison entre une mesure de blanc d'hémoglobine et la mesure initiale de blanc d'hémoglobine. Chaque cycle d'analyse exécuté par la suite compare le résultat de blanc d'hémoglobine avec le résultat correspondant du cycle précédent.

Pendant le cycle d'analyse GB, 0,52 ml de lyse sont ajoutés à 2,05 ml de sang dilué dans le bac GB. La lyse contient du ferrocyanure de potassium $[\text{Fe}(\text{Cn})_3] \text{K}$ et du cyanure de potassium $[\text{KCN}]$. Ce réactif de lysage rompt la membrane des GR et libère l'hémoglobine contenue dans les globules rouges.

L'hémoglobine se combine alors au cyanure pour former un composé chromogène de cyanmethémoglobine. Ce composé chimique est mesuré par spectrophotométrie, par un faisceau optique traversant le bac GB. La longueur d'onde lumineuse de la mesure est de 550 nm.

HGB utilisant le réactif Lysebio ABX : réactif pour la détermination de l'hémoglobine par cytolysé érythrocytaire sans cyanure. La totalité du fer hémique est oxydée et stabilisée en produisant des composés chromogènes pour la mesure quantitative par spectrophotométrie, à une longueur d'onde de 550 nm.

Résultats, Les résultats de la mesure de l'hémoglobine sont tels que :

HGB = Log (valeur à blanc/valeur échantillon) x coefficient de calibration.

3.7.3.2.3. HCT :

L'hématocrite est une combinaison de mesures d'impulsions électroniques et de calculs mathématiques. Toutes les impulsions GR sont réparties en différents groupes d'amplitudes. Une moyenne de chaque groupe d'amplitude est calculée, puis une moyenne à partir des moyennes obtenues, pour obtenir la moyenne générale de toutes les amplitudes d'impulsion GR. Cette valeur dépend de l'intégration numérique du VGM (Volume globulaire moyen). Les résultats sont donnés en pourcentage de cette intégration.

3.7.3.2.4. VGM, TGMH, CCMH :

- Le VGM (Volume globulaire moyen) est calculé directement à partir de l'histogramme GR total.
- Le TGMH (Taux d'hémoglobine globulaire moyen) est calculé à partir de la valeur de l'hémoglobine et du comptage des globules rouges. Les calculs sont les suivants :

$$\boxed{\text{TGMH (pg)} = \text{HGB/GR} \times 10}$$

pg: picogrammes

- La CCMH (Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) est calculée en fonction des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite. Les calculs sont les suivants :

$$\boxed{\text{CCMH (g/dl)} = \text{HGB/HCT} \times 100}$$

3.7.3.2.5. GB :

Les principes de mesure des GB sont basés sur les mêmes critères que les mesures GR et PLA. Le comptage des globules blancs est effectué dans le bac GB/HGB. Le dispositif de traitement du signal électronique place un seuil électronique entre les globules blancs et les plaquettes. Les impulsions sont ensuite réparties en 256 canaux en fonction de leur amplitude. Elles sont ensuite différenciées par seuil, regroupées et converties mathématiquement en une valeur numérique déterminant le nombre de globules blancs.

▪ **Histogramme GB**

L'histogramme GB est une étude de distribution qui révèle les 3 types suivants de sous population leucocytaire : lymphocytes, monocytes et granulocytes. Le diluant et

la lyse de l'ABX **Micros 60** jouent un rôle très important dans la détermination des sous populations leucocytaires dans la courbe de distribution des GB.

▪ **Principes des mesures différentielles**

✓ **Action du diluant et de la lyse :**

Le diluant préserve la membrane des GB et la prépare à la réaction différentielle. Le lysage a un mode d'action différentiel sur les membranes cytoplasmiques des GB.

Lorsque la lyse agit sur la membrane cytoplasmique d'un lymphocyte, elle provoque une libération du cytoplasme perméable et rétracte la membrane autour du noyau.

Lorsque la lyse agit sur la membrane cytoplasmique d'un monocyte, une réaction intermédiaire se produit, qui maintient une certaine stabilité de la cellule et lui conserve sa grande taille, en comparaison du lymphocyte.

Lorsque la lyse agit sur les granulocytes, il se produit une réaction limitée, due à la présence d'une molécule dans la structure cytoplasmique qui protège les granulocytes de l'action rétractant de la lyse. Cette réaction fait des granulocytes la plus importante des sous populations leucocytaires de la différenciation cellulaire.

Après l'action de la lyse différentielle, l'ABX **Micros 60** analyse l'amplitude de chaque impulsion électronique lors du passage des globules blancs à travers le micro orifice. Les impulsions sont ensuite canalisées, différenciées par seuil et regroupées selon leur amplitude de 30 fl à 450 fl ; un traitement mathématique permet enfin de créer la courbe de distribution des GB et d'obtenir l'histogramme GB final.

Les 3 sous populations de GB sont évaluées par rapport au nombre de cellules et à la taille de celles ci dans chaque groupe.

La sous population des granulocytes contient elle-même 3 sous populations qui sont sensiblement de même nature.

Elles contiennent toutes des granulations cytoplasmiques qui apparaissent en différentes couleurs au microscope. Ces 3 sous populations sont les suivantes

Neutrophiles

Eosinophiles

Basophiles

La distribution de ces cellules dépend de l'état pathologique et physiologique des individus analysés.

3.7.3.3. **Mode opératoire :**

3.7.3.3.1. **Le prélèvement :**

Tous les échantillons sanguins doivent être prélevés selon une technique appropriée.

▪ **Prélèvement et mélange des échantillons**

Lors du prélèvement des échantillons sanguins, le prélèvement de sang veineux est recommandé mais le sang artériel peut être prélevé en cas d'absolue nécessité.

▪ **Stabilité des échantillons**

Il est recommandé d'utiliser du sang total frais. L'ICSH (*International Committee for Standardization in Hematology*, Comité international de normalisation en hématologie) définit un échantillon de sang frais comme un « échantillon traité dans les 4 heures suivant le prélèvement ».

Les échantillons de sang total correctement mélangés, prélevés sur un anticoagulant EDTA et analysés dans les 8 heures suivant le prélèvement, donnent les résultats les plus précis pour l'ensemble des paramètres. La répartition leucocytaire peut varier lorsque les échantillons sont analysés entre 5 et 20 minutes et plus de 8 heures après le prélèvement.

3.7.3.3.1.1. **Contrôles de mise en route**

▪ **Contrôle des niveaux de réactifs**

✓ **Unités Bouteille**

Réactifs individuels : la première action de l'opérateur, préalable au lancement du cycle Startup, sera de contrôler le niveau de chaque réactif avant d'utiliser le système. Si le niveau d'un réactif est bas, remplacer le réactif et amorcer le nouveau réactif en suivant les étapes des menus ci-dessous.

Accès au menu

Menu principal / 4 - Service / 3 - Amorçage

Ensuite, sélectionner le ou les réactifs à amorcer.

1- Tous réactifs

2- Diluant

3- Lyse

4- Détergent

✓ Unités Minipack

Un Minipack contient tous les réactifs et une poche pour déchets : lorsque le niveau du pack de réactif baisse, le système affiche un message d'avertissement. Ce message prend en compte le nombre de cycles de numération restant dans le pack. Pour remplacer le pack, suivez les étapes de menu suivant :

Accès au menu

Menu principal

4- Service

3- Amorçage

3- Amorçage du pack

L'écran LCD de l'analyseur ABX Micros 60 affiche les étapes à suivre restantes. Une fois terminé le remplacement du pack, l'appareil réinitialise automatiquement le compteur de cycles de numération sur 160 cycles.

▪ Contrôle d'alimentation et de mise en ligne de l'imprimante

Avant la mise en route de l'analyseur, vérifier que l'imprimante est sous tension et que les témoins lumineux DEL indiquent qu'elle est prête à l'emploi. Vérifier que la quantité de papier est suffisante pour les opérations quotidiennes. Si l'imprimante est alimentée par traction, vérifier le bon alignement du papier.

▪ Mise en route de l'appareil

Mettre l'analyseur sous tension en appuyant sur l'interrupteur MARCHE/ARRET situé au centre de la partie inférieure de la face arrière. L'écran LCD affiche le message :

Affichage à l'écran

Attendez 3 mn

Ce message indique que l'appareil est en période de préchauffage du circuit électronique interne.

Une fois terminée la période de préchauffage, le témoin lumineux DEL de la face avant passe du rouge au vert, ce qui signifie que la phase d'initialisation est terminée. L'analyseur ABX Micros 60 lance alors un cycle STARTUP automatiquement, uniquement si le cycle Startup auto a été préalablement paramétré.

Si l'analyseur ABX **Micros 60** ne lance pas automatiquement un cycle Startup lorsque la phase d'initialisation est terminée, appuyer sur la touche « Startup » du panneau de commande pour démarrer le cycle.

L'analyseur ABX **Micros 60** exécute un cycle Startup qui inclut l'amorçage de tous les réactifs et le contrôle du circuit électronique et des déplacements mécaniques. Ensuite, l'appareil exécute un cycle à blanc de comptage à vide. Ce cycle est une analyse basée sur les réactifs, mais sans aucun échantillon sanguin. Le système imprime ensuite les résultats du cycle à blanc.

▪ **Limites du cycle à vide**

Vérifier que les comptages à vide n'excèdent pas les limites de paramètre qui suivent :

GB 0.3 103/ mm³

GR 0.02 106/ mm³

HGB 0.3 g/dl

PLA 10 103/ mm³

Si l'un quelconque des paramètres du comptage à vide est situé au-dessus de sa limite, l'analyseur ABX **Micros 60** réalise automatiquement un autre cycle STARTUP...

Lorsque l'analyseur ABX **Micros 60** n'est pas utilisé dans les 4 heures qui suivent le dernier cycle réalisé, il est indispensable d'exécuter un cycle STARTUP avant de lancer un nouveau cycle d'analyse.

3.7.3.3.1.2. Contrôle qualité journalière et vérification de la calibration

Préalablement à toute analyse d'échantillons patient, il est recommandé à l'opérateur de réaliser un contrôle qualité sur les 3 niveaux de sang de contrôle (Bas, Normal et Haut) afin de vérifier que le fonctionnement de l'analyseur ABX **Micros 60** satisfait aux plages spécifiées du matériel de contrôle qualité.

Analyse d'un sang de contrôle

- Mélanger doucement et intégralement l'échantillon.
- Enlever le capuchon du tube d'échantillon.
- Placer le tube sous la sonde d'échantillon.
- Déplacer le tube vers le haut de façon que la sonde pénètre dans le sang et
- Appuyer sur la gâchette ou sur la touche « Start ».

Le cycle d'analyse de commence.

Si l'un des résultats n'est pas situé dans une plage acceptable, procéder comme suit:

1- Recommencer l'analyse du sang de contrôle.

2- Nettoyer le système.

Réexécuter l'échantillon.

3- Ouvrir un nouveau flacon de sang de contrôle.

4- Avant de recalibrer le système, contacter le représentant local du Service technique **HORIBA ABX**.

3.7.3.3.1.3. Sélection et identification d'un échantillon

▪ Modes d'identification d'un échantillon

✓ Mode US

Les modes d'identification des échantillons sont sélectionnés dans le menu Configuration du système

Ce mode requiert une identification du patient lors de chaque analyse ; il permet également l'utilisation d'un lecteur de code-barres, si applicable.

▪ Mode US sans lecteur de code-barres

• Saisie d'une identification

Appuyer sur la touche « ID » du panneau de commande pour saisir l'ID de l'échantillon, composé de 13 caractères numériques et/ou alphabétiques.

Saisir les lettres au moyen des touches fléchées « Haut » et « Bas ».

Appuyer sur la touche « Enter » après chaque saisie de caractère alphabétique.

Les touches numériques peuvent être utilisées pour saisir 13 chiffres consécutifs si aucune lettre n'est saisie avant d'appuyer sur la touche « Enter ».

L'identificateur de l'échantillon est conservé en mémoire jusqu'à ce que le cycle soit terminé.

▪ Mode US avec lecteur de code-barres

• Saisie d'une identification

Appuyer sur la touche « ID ».

Placer l'échantillon en face du lecteur de façon que l'étiquette puisse être identifiée.

Une fois terminée la lecture ; un bip sonore est émis et l'identification lue sur l'étiquette s'affiche sur l'écran LCD.

Appuyer sur la touche « Enter » pour enregistrer l'identification affichée.

Appuyer sur la touche « Esc. » pour afficher l'identification précédente.

Le lecteur de code-barres bénéficie d'un paramétrage spécial dans la configuration du système. Pour que ce paramétrage soit utilisé, le lecteur de code barres doit être configuré sur la carte mère de l'analyseur ABX Micros 60.

- **Mode Standard**

Si l'identification en mode Standard a été sélectionnée dans le menu de configuration, procéder comme suit :

- **Saisie d'une identification**

Appuyer sur la touche « ID » pour entrer le « Numéro de tube » de l'échantillon.

Utiliser uniquement les touches numériques pour saisir un nombre entre 1 et 99 999.

Appuyer sur la touche « Enter » pour enregistrer le numéro de tube actuel.

Appuyer sur la touche « Esc. » pour afficher le numéro de tube précédent.

Une fois saisie l'identification, le message « Appuyer sur la gâchette » s'affiche sur l'écran LCD.

Appuyer sur la gâchette ou sur la touche « Start » située sur le panneau de commande de l'analyseur.

3.7.3.3.1.4. Analyse d'un échantillon

- **Préliminaires**

1- Analyser les 3 niveaux de sang de contrôle et vérifier que les résultats sont situés dans leurs limites spécifiées.

2- Mélanger doucement et intégralement l'échantillon sanguin.

- **Mode US**

- **Exécution d'une analyse**

Appuyer sur la touche « ID » pour entrer l'identification du patient.

Enlever le capuchon du tube d'échantillon.

Placer l'échantillon sous la sonde d'échantillon, déplacer le tube d'échantillon vers le haut de façon que la sonde d'échantillon pénètre dans le sang.

Appuyer sur la gâchette pour lancer l'analyse. Si le système ne répond pas à la gâchette, appuyé sur la touche « Start » du panneau de commande.

- **Mode Standard**

- **Exécution d'une analyse**

Appuyer sur la touche « ID » et entrer le numéro de tube.

Enlever le capuchon du tube d'échantillon.

Placer l'échantillon sous la sonde d'échantillon, déplacer le tube d'échantillon vers le haut de façon que la sonde d'échantillon pénètre dans le sang.

Appuyer sur la gâchette pour lancer l'analyse. Si le système ne répond pas à la gâchette, appuyé sur la touche « Start » du panneau de commande.

Si l'appareil n'a pas fonctionné pendant 1/2 heures et qu'un cycle d'analyse est lancé, l'analyseur ABX Micros 60 démarre un cycle de référence HGB. Le message « Attendez » s'affiche sur l'écran LCD. Une fois terminé le cycle HGB, le message « Appuyer sur la gâchette » s'affiche.

3.7.3.3.1.5. Cycle de nettoyage automatique

L'analyseur ABX Micros 60 exécute un cycle de nettoyage automatique une fois que les cycles d'analyse ont atteint le nombre de cycles programmé dans le menu Configuration.

Lorsqu'un cycle de nettoyage auto commence, l'opérateur est informé par un message apparaissant à l'écran.

Un nettoyage manuel peut être requis à tout moment par l'opérateur.

- **Nettoyage manuel**

Menu principal

4- Service

8- Nettoyage auto

3.7.3.3.1.6. Rinçage de fin de journée

Il est indispensable d'exécuter un cycle Stand-by/Arrêt à la fin de chaque journée de travail.

- **Cycle d'arrêt**

Appuyer sur la touche « Stand-by » du panneau de commande.

L'analyseur ABX Micros 60 exécute un nettoyage complet à l'aide du détergent enzymatique (Mini clean) et met le système en mode Stand-by

L'analyseur ABX Micros 60 peut ensuite être arrêté à la fin de la journée ou laissé en mode Stand-by jusqu'au jour suivant. Il peut aussi être laissé en mode Stand-by pendant de longues pauses en cours de journée.

Lorsque l'analyseur ABX Micros 60 est laissé en mode Stand-by, il est obligatoire d'exécuter un cycle « STARTUP » avant de reprendre un cycle d'analyse.

3.7.3.3.2. Limites de la technique :

3.7.3.3.2.1. Les anticoagulants et leurs effets (sur le sang total)

Les anticoagulants les plus couramment utilisés pour le prélèvement du sang total sont répertoriés ci-dessous :

- **Héparine** : augmente l'agglutination cellulaire (GB et PLA) et modifie la couleur cytoplasmique avec la coloration Romanowsky (fond bleu). Augmente les valeurs HCT et VGM avec des concentrations élevées > 7,5 UL/tube capillaire.
- **Citrate trisodique** : anticoagulant liquide qui inclut une dilution estimée à 10/11 dans le cas de tubes de 5ml remplis de sang total. Cet anticoagulant est utilisé au moment de la coagulation.

Il est parfois utilisé en hématologie lorsqu'une *pseudo-thrombocytopénie* induite par l'EDTA est suspectée.

- **Acide Citrate Dextrose (ACD) et Citrate Phosphate Dextrose avec Adénine (CPDA)** : anticoagulants les plus couramment utilisés pour les concentrés cellulaires (en particulier les concentrés plaquettaires), normalement non utilisés pour les numérations globulaires ; Pas d'interférence grave connue.

Les anticoagulants utilisés pour les prélèvements sanguins affectent les caractéristiques des composants sanguins de manière variable. La plus grande prudence est recommandée lors de la sélection d'un anticoagulant à utiliser avec l'analyseur ABX Micros 60.

- **EDTA** : Les sels EDTA sont les anticoagulants les plus utilisés dans le monde pour les tests hématologiques, principalement parce qu'ils ont été recommandés par l'ICSH depuis 1993.
- **Fluorure** : Utilisé avant d'être remplacé par l'EDTA. Aucun effet secondaire connu à ce jour.

3.7.3.3.2.2. Substances interactives connues

La vérification de toute anomalie des résultats de test, (*y compris les résultats marqués d'une alarme ou situés en dehors de leur plage normale*), doit être effectuée selon des méthodes de référence ou toute autre procédure de laboratoire standard permettant d'expliquer ces anomalies. La section ci-dessous reprend la liste des

limitations connues des autos analyseurs hématologiques basés sur le principe d'impédance.

▪ **HCT (Hématocrite)**

Agglutination érythrocytaire : Peut produire des valeurs erronées de HCT et de VGM. L'agglutination de globules rouges peut être détectée grâce aux valeurs de TGMH et CCMH anormales et à l'examen d'un frottis de sang coloré. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'utiliser des méthodes de laboratoire manuelles pour obtenir une valeur HCT exacte.

▪ **GR Globules rouges (Erythrocytes)**

La dilution des globules rouges contient tous les éléments formés dans le sang : érythrocytes, leucocytes et plaquettes. Lors du comptage des érythrocytes, la taille des plaquettes se situant en dessous du volume minimum des globules rouges, ces dernières ne sont pas comptées comme des globules rouges.

Leucocytes : (Globules blancs) : ils sont inclus, à l'inverse des plaquettes, dans le comptage des érythrocytes. Toutefois, le rapport normal entre le nombre de globules rouges et le nombre de leucocytes étant extrême, l'inclusion des leucocytes dans le comptage érythrocytaire est négligeable.

Numération leucocytaire élevée : dans les rares cas où le nombre des globules blancs est extrêmement élevé, le comptage des globules rouges peut être corrigé, en particulier s'il est extrêmement bas par rapport au nombre des globules blancs.

Erythrocytes agglutinés : peuvent conduire à une numération érythrocytaire faussement basse. Des valeurs de TGMH et de CCMH anormales, ainsi que l'examen d'un frottis de sang coloré, permettent d'identifier les échantillons de sang contenant des agglutinations de globules rouges.

Agglutinines froides : des immunoglobulines IgM, élevées dans la maladie des agglutinines froides, peuvent entraîner une diminution des numérations érythrocytaires et plaquettaires et une augmentation du VGM.

▪ **GB Globules blancs (Leucocytes)**

Les résultats leucocytaires qui dépassent les limites de linéarité du système requièrent une dilution de l'échantillon sanguin. Le fait de ré analyser l'échantillon de sang dilué permettra d'obtenir la valeur correcte. Cette opération peut s'avérer nécessaire chez certains patients souffrant de leucémie.

Erythroblastes : (*Erythrocytes nucléés immatures*) ils sont inclus dans le paramètre de numération leucocytaire (*Globules blancs*). Si le nombre d'érythrocytes nucléés est assez important pour déclencher l'alarme L1, cette interférence sera détectée. Toutefois, le comptage différentiel manuel des leucocytes réalisé sur un frottis de sang coloré permettra de confirmer la présence d'érythroblastes.

Lorsque des érythroblastes sont présents dans une numération leucocytaire, la formule permettant de corriger les paramètres des GB est la suivante :

$$\text{GB corrigé} = (\text{Nombre GB} \times 100) / [100 + (\text{Nombre d'érythroblastes}/100 \text{ GB})]$$

Erythrocytes non lysés : dans de très rares cas, la lyse des érythrocytes présents dans l'échantillon de sang peut ne pas être complète après l'ajout du réactif de lyse dans le bac GB. Ces érythrocytes non lysés peuvent être détectés sur l'histogramme GB par une alarme L1 ou par la ligne de base élevée de la *section ascendante gauche* de la population lymphocytaire dans l'histogramme GB. Les érythrocytes non lysés conduisent également à une numération GB faussement élevée.

A la suite d'un comptage leucocytaire différentiel manuel, la valeur des leucocytes doit être corrigée par soustraction des érythroblastes du comptage global des leucocytes afin d'obtenir une numération correcte et exacte des leucocytes réels.

Myélome multiple : la précipitation de protéines chez les patients souffrant d'un myélome multiple peut conduire à une numération leucocytaire élevée.

Hémolyse : les échantillons hémolysés contiennent un stroma érythrocytaire qui peut entraîner une augmentation du nombre de leucocytes.

Leucémie : cette maladie peut générer une numération leucocytaire très basse en raison de l'éventuelle fragilisation des leucocytes et de la destruction de ces cellules pendant le comptage. Ces fragments de leucocytes interfèrent également avec les différents paramètres du comptage leucocytaire différentiel : pourcentage et nombre LYM, MON et GRA. Un nombre de leucocytes anormalement faible peut être observé chez les patients souffrant de leucémie lymphoblastique, en raison de la présence de lymphocytes particulièrement petits susceptibles de ne pas être comptés par l'analyseur.

Chimiothérapie : les cytotoxines et les immunosuppresseurs peuvent fragiliser les leucocytes et produire une numération leucocytaire faible.

Cryoglobulines : l'élévation du taux de Citrate Phosphate Dextrose accompagnant différents états (myélome, carcinome, leucémie, macroglobulinémie, trouble

lymphoprolifératif, tumeur métastatique, affection auto-immune, infection, trouble idiopathique, anévrisme, grossesse, phénomène thromboembolique, diabète, etc.) peut entraîner une augmentation des numérations leucocytaires, érythrocytaires et plaquettaires, ainsi que de l'hémoglobine. L'échantillon peut être chauffé à 37 °C et ré-analysé immédiatement. Si cette opération est sans effet sur la numération, un comptage leucocytaire, érythrocytaire et plaquettaire manuel peut être réalisé.

Augmentation de la turbidité : peut être observée en cas de résistance des globules rouges à l'action lysante. Ce phénomène peut conduire à un taux d'hémoglobine faussement élevé, mais peut être détecté grâce aux valeurs de TGMH et de CCMH anormales et à l'augmentation de la ligne de base de la *section ascendante gauche* de l'histogramme GB. Un taux d'hémoglobine erroné entraîne des résultats TGMH et CCMH également erronés.

▪ HGB (Hémoglobine)

Turbidité de l'échantillon sanguin : un certain nombre de facteurs physiologiques et/ou thérapeutiques peut produire un taux d'hémoglobine faussement élevé. Pour obtenir des résultats HGB exacts lorsque la turbidité de l'échantillon sanguin augmente, déterminer la cause de la turbidité et appliquer la méthode appropriée :

1- **GB élevés :** une numération leucocytaire extrêmement élevée provoque une diffusion de lumière excessive de la DEL. Dans ce cas, utilisez les méthodes de référence (manuelles). L'échantillon dilué doit être alors centrifugé et le liquide surnageant mesuré à l'aide d'un spectrophotomètre.

2- **Lipidémie élevée :** l'existence d'une lipidémie élevée donne un aspect "laiteux" au plasma. Ce phénomène peut être observé en cas d'hyperlipidémie, d'hyperprotéïnémie (comme dans les *gammopathies hyperbilirubinémies* et l'hyperbilirubinémie. Il est possible de déterminer le taux d'hémoglobine exact en utilisant les méthodes de référence (manuelles) et un blanc de plasma.

Une augmentation de la turbidité peut également être observée en cas de résistance des globules rouges à l'action lysante. Ce phénomène peut conduire à un résultat HGB faussement élevé, mais peut être détecté grâce aux valeurs de TGMH et de CCMH anormales et à l'augmentation de la ligne de base de la *section ascendante gauche* de l'histogramme GB. Des résultats HGB erronés entraînent des résultats TGMH et CCMH également erronés.

Sang foetal : le mélange de sang foetal et de sang maternel peut produire un taux d'hémoglobine faussement élevé.

▪ **VGM (Volume globulaire moyen)**

Agglutination érythrocytaire : peut produire une valeur VGM erronée. L'agglutination de globules rouges peut être détectée grâce aux valeurs de TGMH et CCMH anormales et à l'examen d'un frottis de sang coloré. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'utiliser des méthodes de laboratoire manuelles pour obtenir une valeur VGM exacte.

Nombre excessif de plaquettes géantes : ce phénomène et/ou une numération leucocytaire très élevée peuvent interférer avec la détermination exacte de la valeur VGM. L'examen attentif d'un frottis de sang coloré peut mettre l'erreur en évidence.

▪ **TGMH (Teneur globulaire moyenne en hémoglobine)**

La TGMH est définie en fonction du taux d'HGB et de la numération érythrocytaire. Les limites citées relatives aux paramètres HGB et GR affectent la TGMH et peuvent conduire à des valeurs erronées.

▪ **CCMH (Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine)**

La CCMH est déterminée en fonction des valeurs HGB et HCT. Les limites citées relatives aux paramètres HGB et HCT affectent la CCMH et peuvent conduire à des valeurs erronées.

▪ **PLA (Plaquettes)**

Érythrocytes de très petite taille : la présence de microcytes, de fragments de globules rouges (schizocytes) et de globules blancs, peut interférer avec la numération plaquettaire et entraîner une augmentation.

Erythrocytes agglutinés : peuvent piéger les plaquettes, entraînant une numération plaquettaire faussement basse. Des valeurs de TGMH et de CCMH anormales, ainsi que l'examen d'un frottis de sang coloré, permettent de détecter la présence d'agglutinations de globules rouges.

Plaquettes géantes en nombre excessif : peut entraîner une numération plaquettaire faussement basse car les plaquettes géantes excédant le seuil supérieur défini pour les plaquettes ne sont pas incluses dans le comptage.

Chimiothérapie : les cytotoxines et les immunosuppresseurs peuvent fragiliser ces cellules et induire une numération plaquettaire faible. Des méthodes de référence

(manuelles) peuvent s'avérer nécessaires pour obtenir une numération plaquettaire exacte.

Hémolyse : les échantillons hémolysés contiennent un stroma érythrocytaire qui peut entraîner une augmentation de la numération plaquettaire.

Sang traité à l'ACD : le sang traité sur anticoagulant ACD (Acide Citrate Dextrose) peut contenir des amas plaquettaires induisant une numération plaquettaire faussement basse.

Inclusions érythrocytaires : telles que les corps de Howell-Jolly, de Heinz, les granules sidérotiques et basophiles, etc. Elles peuvent produire une numération plaquettaire extrêmement élevée.

Agglutination de plaquettes : *l'agrégation des plaquettes* due à une technique médiocre de prélèvement ou à une leuco adhérence des plaquettes consécutive à l'activation des immunoglobulines par l'EDTA peut entraîner une numération plaquettaire basse et/ou une numération leucocytaire élevée.

Ce type d'échantillon doit être prélevé une seconde fois sur un anticoagulant au citrate de sodium et réanalysé pour déterminer uniquement le nombre de plaquettes !

▪ **# LYM (Numération lymphocytaire totale)**

La numération des lymphocytes est dérivée de la numération leucocytaire. La présence d'érythroblastes, de certains parasites et d'érythrocytes résistants à l'action de la lyse, peut affecter l'exactitude de la numération lymphocytaire totale. Les limitations relatives à la numération leucocytaire s'appliquent également à la numération des lymphocytes.

▪ **# MON (Numération monocyttaire totale)**

La numération des monocytes est dérivée de la numération leucocytaire. Le pourcentage de grands lymphocytes, de lymphocytes atypiques, de lymphoblastes et une quantité excessive de basophiles peut interférer avec la détermination exacte du nombre de monocytes.

▪ **# GRA (Numération granulocytaire totale)**

La numération des granulocytes est dérivée de la numération leucocytaire. La présence excessive d'éosinophiles, de métamyélocytes, de myélocytes, de promyélocytes, de myéloblastes et de plasmocytes peut interférer avec la détermination exacte du nombre de granulocytes.

3.7.3.3.3. Résultats et Validation :

3.7.3.3.3.1. Limites normales

L'indicateur « H » placé en regard d'un résultat de paramètre indique que la valeur est située au-dessus de la limite supérieure définie par l'opérateur.

L'indicateur « L » placé en regard d'un résultat de paramètre indique que la valeur est située en dessous de la limite inférieure définie par l'opérateur.

3.7.3.3.3.2. Indicateurs induisant un rejet d'analyse

Ces indicateurs apparaissent sous différentes formes :

Résultats associés à un astérisque (*)

Symbole du dollar (\$)

Point d'exclamation pour HGB (!) :

▪ **Résultats excédant la plage linéaire**

Les résultats de paramètres Sang total situés dans la zone visible donnent néanmoins une valeur de résultat assortie de l'indicateur « D ». Ces résultats requièrent une dilution de l'échantillon

✓ **Dilution GB/HGB**

Volume initial de sang 10.0 µl

Volume de Minidil LMG ABX 2.1 ml

Volume de lyse ABX 0.52 ml

Rapport de dilution final 1/260

✓ **Dilution GR/PL**

Volume initial de sang dilué 28.3 µl

Volume de diluant ABX 2.5 ml

Rapport de dilution final 1/15 000.

▪ **Résultats rejetés**

Un indicateur « Rejeté », symbolisé par un astérisque (*) placé à la suite d'un paramètre GB, GR, HCT ou PLA indique que l'analyseur ABX **Micros 60** a analysé ce paramètre lors de 3 numérations au maximum. Les 3 numérations étaient situées en dehors des limites de précision du système pour ce paramètre particulier.

Les résultats doivent être vérifiés en ré analysant l'échantillon.

▪ **Résultats comparables**

Un résultat acceptable indiqué par un symbole de dollar (\$) placé à la suite d'un paramètre GB, GR, HCT ou PLA indique que l'analyseur ABX **Micros 60** a analysé

ce paramètre lors de 3 numérations au maximum. Deux des trois numérations étaient situées dans les limites de précision du système pour ce paramètre particulier. Les résultats peuvent être pris en compte, mais le paramètre devra être contrôlé lors de l'analyse d'échantillon suivante.

▪ **Référence de blanc de HGB**

Un indicateur de suspicion, symbolisé par un point d'exclamation (!) placé en regard d'un résultat d'hémoglobine, indique que le blanc d'hémoglobine obtenu pendant l'analyse diffère du blanc d'hémoglobine obtenu lors du cycle précédent. Ce symbole (!) signifie que les deux résultats de blanc d'hémoglobine étaient situés en dehors des limites de précision du système.

Ce résultat peut être pris en compte, mais le paramètre devra être contrôlé lors de l'analyse d'échantillon suivante.

Les paramètres TGMH et CCMH peuvent également être affectés de ce symbole (!) en fonction de la gravité des résultats.

Si l'indicateur Point d'exclamation (!) apparaît dans plus de 3 numérations consécutives, consulter le dépannage de manuel.

3.8. Méthodes de collecte des données :

Les données ont été relevées sur une fiche questionnaire portant le numéro d'identification des patients, les caractéristiques socio-démographiques, les examens cliniques à l'inclusion thérapeutique, le type de traitement et le résultats des paramètres biologiques au cours des différentes périodes .

3.9. Saisie et traitement des données :

Les données ont été enregistrées et traitées grâce aux logiciels Epi Info version 6.04 et Excel 2003. La comparaison des moyennes des paramètres biologiques avant et pendant le traitement a été faite en utilisant le test T et le rapport des variances à l'aide du logiciel SPSS 12.0. Le seuil de significativité est $p \leq 0,05$.

3.10. Aspect éthique :

Pour des raisons éthiques l'assentement verbale des malades a été demandé avant leur inclusion dans l'étude ; après l'accord administratif de l'hôpital. Les informations recueillies auprès des patients inclus ne sont utilisées que pour les besoins de l'étude et les numéros d'identification ont garanti l'anonymat.

3.11. Chronogramme des activités

Périodes	Activités
Juin 2007-Mars 2008	Stage sur le terrain
Avril 2008-Mai 2008	<ul style="list-style-type: none">▪ Choix du sujet de la thèse,▪ Rédaction du protocole de la thèse,▪ Correction et validation du protocole.
Juin 2008-Décembre 2008	Collecte des données
Janvier 2009-juin 2009	<ul style="list-style-type: none">▪ Analyse des résultats,▪ Rédaction de la thèse,▪ Correction de la thèse.▪ Soutenance.

RESULTATS

4. RESULTATS

4.1. Résultats globaux

Au total 399 patients dont 163 hommes et 236 femmes, âgés de plus de 15 ans étaient traités à l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes avec 21 nouveaux inclus âgés de plus de 15 ans. Seuls ces nouveaux patients ont été retenus pour notre étude, et ont été suivis de janvier 2007 à décembre 2008. Les résultats suivants illustrent l'ensemble des données sur ces 21 patients.

4.2. Données socio-démographiques

4.2.1. Répartition des malades selon l'âge.

Tableau VII : Distribution de 21 malades infectés par le VIH en fonction de l'âge

<i>Tranches d'âge</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>
15-24 ans	3	14,3
25-34 ans	6	28,6
35-44 ans	8	38,1
45-54 ans	4	19,0
Total	21	100

L'âge moyen était de 35,25±8,2 ans.

L'âge médian était de 37 ans.

Le minimum d'âges était de 19 ans et le maximum était de 48 ans.

4.2.2. Répartition des malades selon fonction du sexe

Tableau VIII : Distribution de 21 malades infectés par le VIH en fonction du sexe

<i>Sexe</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>
Masculin	7	33
Féminin	14	67
Total	21	100

Le sexe ratio est de 2 en faveur du sexe féminin.

4.2.3. Répartition des malades en fonction de la profession

Tableau IX : Distribution de 21 malades en fonction de la profession

Professions	Effectif	Pourcentage
Ménagère	9	42,9
Enseignant	3	14,3
chauffeur	2	9,5
Gestionnaire	1	4,8
Vendeur	1	4,8
Monitrice	1	4,8
Comptable	1	4,8
Commerçant	1	4,8
Maçon	1	4,8
Militaire	1	4,8
Total	21	100

4.2.4. Répartition des patients en fonction du statut matrimonial

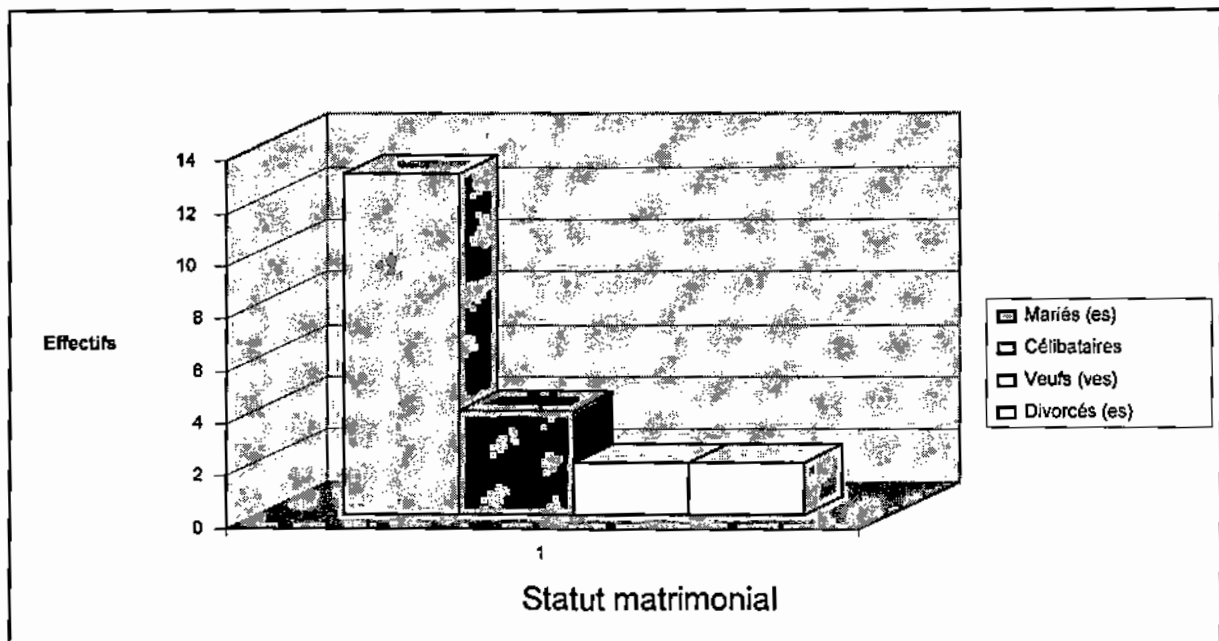


Figure 16: Distribution des patients selon le statut matrimonial.

4.2.5. Répartition des malades en fonction de la résidence

Tableau XX : Distribution de 21 malades en fonction de la Résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage
Kayes -ville	14	67
Hors de Kayes	7	33
Total	21	100

4.3. Données cliniques

4.3.1. Répartition des malades en fonction des stades cliniques selon OMS à l'inclusion

Tableau XI : Distribution de 21 malades en fonction des stades cliniques OMS à l'inclusion.

Stade OMS	Effectif	Pourcentage
Stade I	2	9,5
Stade II	7	33,3
Stade III	12	57,2
Total	21	100

4.3. Répartition des malades en fonction de l'indice de Karnofsky à l'inclusion

Tableau XII : Distribution de 21 malades en fonction de l'indice de Karnofsky à l'inclusion

Indice de Karnofsky en %	Effectif	Pourcentage
100	4	19,0
90	8	38,1
80	9	42,9
Total	21	100

4.3.3. Répartition des malades en fonction de l'état général à l'inclusion

Tableau XIII : Distribution de 21 malades en fonction de l'état général à l'inclusion

Etat général	Effectif	Pourcentage
Altéré	6	28,6
Passable	12	57,1
Bon	3	14,3
Total	21	100

4.3.4. Répartition des malades en fonction d'IMC à l'inclusion

Tableau XIV : Distribution de 21 malades en fonction d'IMC à l'inclusion

IMC	Effectif	Pourcentage
Faible	15	71,4
Normal	6	28,6
Total	21	100

4.3.5. Répartition des malades en fonction des signes cliniques à l'inclusion

Tableau XV : Distribution de 21 malades en fonction des signes cliniques à l'inclusion

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Diarrhée	5	23,8
Fièvre	4	19,0
Candidose buccale	3	14,3
Zona	3	14,3
Amaigrissement	3	14,3
Diarrhée+ Amaigrissement	3	14,3
Total	21	100

4.4. Données thérapeutiques

4.4.1. Répartition des malades en fonction de l'éducation thérapeutique reçue

Tableau XVI: Distribution de 21 malades en fonction de l'éducation thérapeutique reçue

L'éducation thérapeutique reçue	Effectif	Pourcentage
Oui	21	100
Non	0	0
Total	21	100

4.4.2. Répartition des malades en fonction de la ligne thérapeutique

Tableau XVII: Distribution de 21 malades en fonction de la ligne thérapeutique.

Ligne thérapeutique	Effectif	Pourcentage
Ligne 1	20	95,2
Ligne 2	1	4,8
Total	21	100

4.4.3. Répartition des malades en fonction du schéma thérapeutique

Tableau XVIII : Distribution de 21 malades en fonction du schéma thérapeutique.

Schéma thérapeutique	Effectif	Pourcentage
3TC/ D4T/ NVP	14	66,7
3TC/ D4T/ EFZ	3	14,3
3TC/ AZT/ NVP	2	9,5
AZT/ DDL/ NVP	1	4,8
3TC/ AZT/ ABC	1	4,8
Total	21	100

La triomune a été le schéma le plus utilisé avec 66,7%.

4.5. Données Biologiques

4.5.1. Répartition des malades en fonction du type de VIH

Tableau XIX : Distribution de 21 malades en fonction du type de VIH.

Type de VIH	Effectif	Pourcentage
VIH 1	20	95,2
VIH 2	1	4,8
Total	21	100

Nous n'avons pas rencontré l'association VIH1+VIH2

4.5.2. Répartition des malades en fonction de l'évolution du taux des lymphocytes T CD 4+

De l'inclusion au 24^{ème} mois de la chimiothérapie antirétrovirale nous avons eu une augmentation significative du taux des lymphocytes T CD4+; Chi²=48,6 ddl=4 et $p < 10^{-6}$

Tableau XX : Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution du taux des lymphocytes T CD4+.

	M0		M6		M12		M18		M24	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
50-200	15	71,4	5	23,8	1	4,8	0	0	0	0
201-350	6	28,6	13	61,9	9	42,9	5	23,8	1	4,8
> 350	0	0	3	14,3	11	52,4	16	65,4	20	95,2
Total	21	100	21	100	21	100	21	100	21	100

4.5.3. Répartition des patients en fonction de l'évolution des moyennes du taux des lymphocytes T CD4+ ; CD8+ et du rapport CD4/CD8

Le taux des lymphocytes T CD4+ a été plus élevé au 6^{ème} mois du traitement par comparaison à l'inclusion ($t= 3,898$, $p<0,001$). Nous n'avons pas mis en évidence une différence significative entre les 6^{ème} mois et 12^{ème} mois ($t=0,735$; $p>0,5$) et entre les 12^{ème} mois et 18^{ème} mois ($t=1,001$; $p>0,3$).

Le taux lymphocytes T CD4+ a été élevé au 24^{ème} mois par rapport au 18^{ème} mois ($F=3,66$; $p<0,01$).

Tableau XXI : Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution des moyennes du taux de lymphocytes T CD4+ et CD8+

	<i>M0</i>	<i>M6</i>	<i>M12</i>	<i>M18</i>	<i>M24</i>
CD4/mm ³	160±77	270±100	348±112	430±93	544±178
CD8/mm ³	878±490	953±502	875±357	944±458	1012±504
CD4/CD8	0,23±0,13	0,37±0,30	0,41±0,12	0,61±0,55	0,66±0,31

4.5.4. Répartition des patients en fonction de l'évolution des médianes du taux de CD4+ et CD8+

Les médianes du taux des lymphocytes T CD4+ ont augmenté régulièrement.

Tableau XXII : Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution des médianes du taux des lymphocytes T CD4+ et CD8+.

	<i>M0</i>	<i>M6</i>	<i>M12</i>	<i>M18</i>	<i>M24</i>
CD4/mm ³	162	269	359	434	523
CD8/mm ³	763	839	818	871	940

4.5.5. Répartition des malades en fonction de l'évolution des signes biologiques

Tableau XXIII : Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution des signes biologiques.

	M0		M6		M12		M18		M24	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Anémie	21	100	17	80,9	13	61,9	11	52,4	3	14,3
Lymphopénie	8	38,0	8	38,0	10	47,6	8	38,0	4	19,0
Leucopénie	8	38,0	7	33,3	4	19,0	5	23,8	7	33,3
Thrombopénie	1	4,8	0	0	1	4,8	1	4,8	1	4,8

4.5.6. Répartition des malades par sévérité d'anémie

Tableau XXIV : Distribution de 21 malades en fonction du taux d'hémoglobine et de la période.

	M0		M6		M12		M18		M24	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
< 6g/dl	1	4,7	0	0	0	0	0	0	0	0
6 à 9,9 g/dl	14	66,7	11	64,7	12	92,3	6	54,5	0	0
≥ 10 g/dl	6	28,6	6	35,3	1	7,7	5	45,5	3	100
Total	21	100	17	100	13	100	11	100	3	100

4.5.7. Répartition des malades en fonction de l'évolution du type d'anémie

Tableau XXV : Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution du type d'anémie.

	M0		M6		M12		M18		M24	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
Anémie normocytaire normochrome	9	42,9	6	35,3	6	46,1	5	45,5	3	100
Anémie macrocytaire normochrome	2	9,5	2	11,8	2	15,4	3	27,3	0	0
Anémie normocytaire hypochrome	3	14,3	5	29,4	4	30,8	1	9,0	0	0
Anémie microcytaire hypochrome	7	33,3	4	23,5	1	7,7	2	18,2	0	0
Total	21	100	17	100	13	100	11	100	3	100

4.5.8. Répartition des malades en fonction de l'évolution de l'anémie au cours du traitement antirétroviral et du sexe :

Tableau XXVI : Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution de l'anémie au cours du traitement antirétroviral et du sexe :

	M0			M6			M12			M18			M24		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Anémie+	7	14	21	5	12	17	3	10	13	1	10	11	1	2	3
Anémie-	0	0	0	2	2	4	4	4	8	6	4	10	6	12	18
Total	7	14	21	7	14	21	7	14	21	7	14	21	7	14	21

4.5.9. Répartition des malades en fonction de l'évolution de la lymphopénie au cours du traitement antirétroviral et du sexe :

Tableau XXVII : Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution de la lymphopénie au cours du traitement antirétroviral et du sexe :

	M0			M6			M12			M18			M24		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Lymphopénie +	2	6	8	4	4	8	4	6	10	1	7	8	1	3	4
Lymphopénie -	5	8	13	3	10	13	3	8	11	6	7	13	6	11	17
Total	7	14	21	7	14	21	7	14	21	7	14	21	7	14	21

4.5.10. Répartition des malades en fonction de l'évolution de la leucopénie au cours du traitement antirétroviral et du sexe :

Tableau XXVIII: Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution de la leucopénie au cours du traitement antirétroviral et du sexe

	M0			M6			M12			M18			M24		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Leucopénie +	2	6	8	2	5	7	2	2	4	1	4	5	1	6	7
Leucopénie -	5	8	13	5	9	14	5	12	17	6	10	16	6	8	14
Total	7	14	21	7	14	21	7	14	21	7	14	21	7	14	21

4.5.11. Répartition des malades en fonction de l'évolution des moyennes des paramètres hématologiques

Sous chimiothérapie antirétrovirale il y a eu une augmentation légère du nombre des leucocytes de M0 à M24. Il en va de même pour les lymphocytes totaux.

Il y a eu une légère diminution du nombre des plaquettes de M6 à M24 : nous n'avons pas trouvé de différence significative.

De l'inclusion au 24^{ème} mois du traitement il y a eu une augmentation du taux d'hémoglobine : nous n'avons pas mis en évidence de différence significative.

Tableau XXIX: Distribution de 21 malades en fonction de l'évolution des moyennes des paramètres hématologique

	<i>M0</i>	<i>M6</i>	<i>M12</i>	<i>M18</i>	<i>M24</i>
Leucocytes 10 ⁹ /mm ³	4,62±1,91	5,14±2,06	5,62±2,66	5,48±1,85	5,26±2,35
Lymphocytes 10 ⁹ /mm ³	1,68±0,84	1,78±0,80	1,79±0,79	2,04±0,90	2,03±0,79
Plaquettes 10 ⁹ /mm ³	301±169	312±165	291±85	289±96	274±77
GR 10 ⁹ /mm ³	3,35±0,68	3,55±0,60	3,66±0,69	3,80±0,66	3,84±0,62
HB (g/dl)	8,8±1,84	9,95±2,24	10,52±1,56	10,99±1,07	12,22±1,21
HT (%)	27,51±5,34	30,66±6,65	32,84±4,78	33,85±3,60	37,03±3,74
VGM μm ³	82,30±11,71	89,32±11,60	93,04±12,61	91,87±11,42	93,24±23,47
CCMH g/dl	31,85±1,45	32,39±1,41	32,17±1,71	32,33±1,53	32,71±1,65
TCMH pg	26,46±4,74	28,72±4,74	29,82±4,93	29,92±4,58	32,48±3,99

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

5.1. Méthodologie :

Il s'agissait d'une étude longitudinale, rétrospective de Janvier 2007 au Décembre 2007 et prospective de Janvier 2008 au Décembre 2008 ; et concernait le suivi des nouveaux patients initiés aux ARV, âgés de plus de 15 ans, et suivis à l'hôpital Fousseyni DAOU de Kayes.

Le protocole thérapeutique national de prise en charge du VIH chez l'adulte de plus de 15 ans a été adopté comme le schéma standard de traitement. En raison de la rupture de stock de certains médicaments, le régime alternatif de traitement définis par le protocole thérapeutique a été instauré.

Le prélèvement des échantillons de sang des patients a été effectué dans des tubes VACUTAINER EDTA et les échantillons pouvaient être conservés au maximum pendant 24 heures à température ambiante (20-25°).

La numération des lymphocytes T CD4+ a été effectuée à l'aide du cymomètre de flux FACSCount. Les numérations absolues CD4 et CD8 correspondent respectivement aux numérations lymphocytaires CD4+ CD3+ et CD8+ CD3+. La numération absolue CD3+ est donnée sous forme moyenne de la valeur totale des CD3+ obtenue dans les tubes CD4/CD3 et CD8/CD3.

L'analyse immunophénotypique des cellules a été basée sur l'analyse de leur interaction avec un faisceau lumineux : le rayon laser. Cette analyse d'une suspension cellulaire, après incubation avec un anticorps fluorescent ainsi qu'une quantité précise de billes fluorescentes permet de déterminer le nombre absolu de cellules sanguines qui expriment les molécules CD3, CD4 et CD8/ μ l de sang.

Les hémogrammes ont été réalisés à l'aide de l'automate Horiba ABX diagnostic Micro 60. Les numérations globules rouges, globules blancs et plaquettes sont mesurées selon le principe de l'impédance électronique dont les résultats sont convertis mathématiquement en une valeur numérique.

Les hémoglobines sont mesurées par spectrophotométrie, par un faisceau optique traversant le bac GB. La longueur d'onde lumineuse de la mesure est de 550 nm.

Les résultats de la mesure de l'hémoglobine sont tels que :

HGB = $\text{Log} (\text{valeur à blanc}/\text{valeur échantillon}) \times \text{coefficient de calibration}$.

La valeur des hématocrites est mesurée par le principe d'impulsion électronique dont les valeurs sont converties mathématiquement en une valeur numérique.

La valeur des leucocytes et des lymphocytes est mesurée à partir des globules blancs par le même principe.

La valeur du VGM est calculée directement à partir des globules rouges total par le principe de l'impédance électronique. Celle du TCMH est calculée à partir de la valeur de l'hémoglobine et du comptage des globules rouges par le principe de calcul mathématique; et celle de la CCHM est calculée en fonction des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite par le même principe.

Le manque de rendez vous des patients, la rupture de stock des réactifs, et le manque de contrôle de qualités des appareils constituent les limites de notre étude.

5.2. Données socio-démographiques :

La prédominance féminine de notre étude a été rapportée par KENGNE NEMBOT [61] à Bamako, par NIAGALY [58] à Mopti, par SYLLA et al [62], qui retrouvaient respectivement un sex-ratio de 1,18 et 1,20 en faveur des femmes. Cette constatation pourrait être liée à la prédominance du sexe féminin dans la population générale du Mali et pourrait expliquer que les femmes sont plus touchées que les hommes.

L'âge jeune de notre étude était de $35,25 \pm 8.2$ ans. Cet âge est inférieur à ceux rapporté par IDRISSA BOUKARI au CHU Gabriel Touré [47], par OUEDRAGO à Ouagadougou [23] et par CATHERINE et al en Côte d'Ivoire [60].

La population la plus touchée était celle dont l'âge est compris entre 35 et 44 ans. Ce résultat est conforme à ceux obtenues par l'EDS IV [2] qui montrent une prévalence beaucoup plus élevée chez les femmes entre 30 et 39 ans, et chez les hommes entre 30 et 34 ans ; de même qu'à ceux obtenus par COULIBALY [63] et TOLOM [64].

Tous ces résultats montrent que les jeunes sont les plus touchés, ce qui pourrait être un risque accru de transmission de la maladie mais aussi un frein au développement socio-économique du pays.

Les ménagères constituaient la majorité de l'échantillon avec 42,9 %. Ce taux élevé de la prévalence des ménagères est apporté par TOLOM [64], NIAGALY [58] et COULIBALY [63] qui trouvèrent respectivement une prévalence de 39%, 45,3% et 32,2%. Ce résultat pourrait être expliqué par la densité de la population féminine, l'âge précoce du mariage dans notre société et par la pauvreté de cette couche sociale.

Notre cohorte comportait 13/21 cas (61.9%) de patients mariés. Ce résultat est comparable à celui obtenu par NIAGALY [58] et COULIBALY [63]. La plus grande fréquence de l'infection dans les couples pourrait poser un problème inquiétant à cause du risque de sa propagation dans notre contexte de foyer polygame.

La plus grande concentration à Kayes des sites de prescription et de dispensation des ARV explique que la plupart des patients viennent de cette ville et ses environs. NIAGALY [58] et HAIDARA [65] ont trouvés respectivement une forte concentration à Mopti et à Bamako.

5.3. Données cliniques :

Le stade III de l'OMS était observé chez 57,14% des patients à l'inclusion. COULIBALY [63] et TOLOM [64] ont également trouvés cette forte représentation des patients au Stade III. Cela pourrait signifier un dépistage tardif des patients malgré les campagnes de sensibilisation.

Cette consultation à une phase tardive de la maladie se manifestait chez les patients par un effondrement de l'indice de Karnofsky et de l'IMC, un état général passable, et des signes majeurs (71.4%) et mineurs (28.6%) de la maladie.

Des résultats similaires ont été trouvés par IDRISSE BOUKARI [47] et COULIBALY [64] au Mali, tout comme à Yaoundé [66].

Cet effondrement de l'indice de Karnofsky pourrait être tributaire de leurs immunités.

L'éducation thérapeutique est d'une importance capitale dans l'observance du traitement antirétroviral, c'est cette raison qui pourrait justifier l'éducation thérapeutique de tous nos patients.

Parmi nos malades, 20 (95,2%) étaient sous la ligne 1 et 1(4.8%) sous la ligne 2.

Les patients sous la ligne 1 étaient majoritairement soumis à l'association 3TC+D4T+NVP (Triomune^R). Les mêmes résultats apparaissent dans les études menées par NIAGALY [58] à Mopti, COULIBALY [63] à Bamako et KAPTUE et MBANYA [66] à Yaoundé au Cameroun.

Jusqu'à présent l'infection par le VIH2 est très rare dans la population des séropositifs au Mali, c'est ce qui pourrait expliquer la forte représentation des patients infectés par le VIH1 dans notre étude et dans d'autres études menées sur les PVVIH au Mali [6, 22, 27, 30, 34, 39, 49, 56, 59, 63-65, 67-68].

5.4. Données Biologiques :

▪ Numération des lymphocytes T CD4+

Une dépression de l'état immunitaire était constatée chez les patients à l'inclusion du traitement. Cette immunodépression due au VIH s'expliquait par une baisse du taux des lymphocytes T CD4+ (CD4+ compris entre 50 et 200 cellules/mm³ de sang dans 71,4% des cas).

Une compensation de cette immunodépression était constatée de façon significative après 6 mois de traitement. On pourrait justifier cette compensation par un gain significatif du taux des lymphocytes T CD4+ au cours du traitement (CD4+>350 dans 95,2% des cas au 24^{ème} mois de traitement).

Outre ce gain significatif du taux des lymphocytes T CD4+, on noterait une évolution significative des moyennes et des médianes du taux des lymphocytes T CD4+. Tous ces résultats mettent en évidence l'efficacité de la chimiothérapie antirétrovirale.

L'immunodépression des PVVIH a été attestée par d'autres études : KONE [68] (39,8% des patients avaient un taux des lymphocytes T CD4+<200 cellules/mm³), COULIBALY [63] (74% des patients avaient un taux des lymphocytes T CD4+ compris entre 50 et 200 cellules/mm³), et HAIDARA [65] (88,70% des patients avaient un taux des lymphocytes T CD4+<350).

Le gain régulier progressif des lymphocytes T CD4+ de l'inclusion à 24 mois du traitement, attestant l'efficacité immunologique du traitement a été remarqué par

KENGNE NEMBOT [61], IDRISSE BOUKARI [47] et, KAPTUE et MBANYA à Yaoundé [66].

▪ **Hémogramme:**

L'étude des résultats de l'hémogramme des patients montre l'existence des anomalies chez la quasi-totalité des patients à l'inclusion. Ce résultat est identique à ceux de COULIBALY [63], de KONE [68], de TOLOM [64] et d'IDRISSE BOUKARI [47].

L'anomalie la plus distinguée était l'anémie (100%) avec un taux d'hémoglobine compris entre 6 et 10 g/dl (66,7%) et de type normocytaire normochrome (42,9%). Les patients du sexe féminin (67,33%) occupaient la tête des pelotons de la population des anémiées. L'anémie microcytaire hypochrome (33,3%), normocytaire hypochrome (14,3%), et macrocytaire normochrome (9,5%) étaient également retrouvées chez les patients à l'inclusion.

Le fer a été associé au traitement ARV pour corriger les anémies

La leucopénie (38,0%) et la lymphopénie (38,0%) avec une moyenne des lymphocytes T CD4+ (160 ± 77) inférieur à 350 cellules/mm³ étaient de même observées chez les patients.

Dès le 6^{ème} mois du traitement ARV, on constate une évolution significative des moyennes du taux des leucocytes et des lymphocytes totaux.

Il y a eu une légère diminution non significative des plaquettes de M6 à M12 ; et une augmentation non significative du taux d'hémoglobine de l'inclusion au 24^{ème} mois du traitement.

KAPTUE et MBANYA à Yaoundé au Cameroun [66] trouvent une évolution significative des moyennes du taux des lymphocytes et des plaquettes après le 6^{ème} mois du traitement. Les différences de résultats pourraient être dues à la spécificité des zones d'études.

A un an du traitement ARV, 61,9% des patients dont 76,92% des femmes étaient encore anémiés avec un taux d'hémoglobine compris entre 6 et 10 g/dl (92,3%) et de type normocytaire normochrome (46,1%). Au même moment 30,8% des patients avaient une anémie de type normocytaire hypochrome, 15,4% de type macrocytaire normochrome, et 7,7% de type microcytaire hypochrome.

Une diminution de 19,0% de la leucopénie et une légère persistance de la lymphopénie (9,6%) avec une moyenne des lymphocytes T CD4+ égale à 348 ± 112 cellules/mm³, étaient constatées à la même période.

En deuxième année de la chimiothérapie, 14,3% des patients étaient anémiés avec un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl et de type normocytaire normochrome. Tous ces patients étaient des femmes.

L'élévation de la moyenne des lymphocytes T CD4+ au dessus de 350 cellules/mm³ (544 ± 178) a provoquée de façon significative la diminution de la lymphopénie (28,6%) tandis que la leucopénie avait augmenté de 14,3%.

La thrombopénie faiblement constatée également à l'inclusion n'a pas connue de variation au cours du traitement.

Malgré cette évolution favorable, une faible fréquence d'anémie (14,3%), de lymphopénie (19,0%) et de leucopénie (33,3%) étaient constatées au 24^{ème} mois du traitement, surtout chez les patients du sexe féminin. Ces anomalies sont elles dues à la toxicité du traitement antirétrovirale ou à la vulnérabilité physiologique des femmes ?

Toutefois la disparition des anomalies, la restauration du système immunitaire chez les patients, et l'évolution significative des moyennes des leucocytes et des lymphocytes totaux pourrait attester l'efficacité immunologique de la chimiothérapie antirétrovirale et de son influence sur les lymphocytes T CD4+, et sur les paramètres de l'hémogramme.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

6.1. Conclusions :

L'analyse de l'hémogramme et de la numération des lymphocytes T CD4+ chez les malades atteints du SIDA sous chimiothérapie antirétrovirale à l'hôpital Fousseyni DAOU de Kayes a porté sur un échantillon relativement représentatif.

Les lymphocytes T CD4+, CD8+ et leurs rapports ont été déterminés comme les paramètres immunologiques; et les globules rouges, globules blancs, les plaquettes, les leucocytes, les lymphocytes, les hémoglobines, les hématocrites, le VGM, le CCMH et le TCMH ont été déterminés comme les paramètres hématologiques avant le début de la chimiothérapie. Ces paramètres ont été suivis au 6^{ème} et 12^{ème} mois de la chimiothérapie, puis au 18^{ème} et 24^{ème} mois.

Les malades étaient immunodéprimés et symptomatiques souvent à un stade avancé de la classification OMS. Des perturbations de l'hémogramme étaient constatées à ce stade.

Malgré ce retard de consultation le bénéfice de ce traitement a été marqué par la disparition des symptômes, l'amélioration de l'hémogramme et un gain considérable du taux des lymphocytes T CD4+. Cependant une légère diminution des plaquettes a été observée.

Les leucocytes, les lymphocytes totaux et les lymphocytes T CD4+ ont évolué de façon significative au cours du traitement.

La chimiothérapie antirétrovirale reste donc une alternative de premier choix pour assurer la survie des personnes infectées et affectées par le VIH.

6.2. Recommandations :

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

→ Aux autorités :

- Assurer le contrôle de qualité interne du FACSCount au niveau local et national ;
- Eviter les multiples ruptures des stocks de réactifs pour la numération des lymphocytes T CD4+ ;
- Former des techniciens pour la maintenance des cytomètres de flux FACSCount ;

- Doter les laboratoires des hôpitaux régionaux d'infrastructures et d'équipements nécessaires pour la détermination des tests génotypiques et de la charge virale, la charge virale étant désormais obligatoire pour la prise en charge des malades sous traitement antirétroviral.

→ Au PNLT et HCNLS :

- Organiser des campagnes d'éducation, d'information et de sensibilisation de la population.
- Renforcer et équiper des laboratoires pour l'examen direct des crachats, des produits pathologiques et la culture plus antibiogramme et la sérologie VIH.
- Doter les laboratoires régionaux des matériels pour le diagnostic des infections opportunistes.

→ A la direction de l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes :

- Mettre les personnels du laboratoire dans les meilleures conditions de travail pour un meilleur suivi et un service de qualité.
- Assurer une formation continue des personnels du laboratoire.

→ Aux personnels médicaux et Paramédicaux :

- Ecrire tous les renseignements des malades sur leurs bulletins pour un meilleur suivi au niveau du laboratoire.

- Expliquer aux patients l'avantage de suivis du traitement et la réalisation des examens complémentaires.
 - S'impliquer d'avantage dans les démarches d'aide à l'observance.
 - Expliquer et caractériser aux patients les effets secondaires pouvant survenir lors du traitement antirétroviral.
- ➔ **Aux malades :**
- Respecter les rendez-vous ;
 - Coopérer activement avec le personnel soignant ;
 - S'impliquer davantage dans leur propre prise en charge.

REFERENCES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anonyme : Epidémiologie mondiale du Sida 2007. In : Le point sur l'épidémie du Sida. Rapport ONUSIDA 2007. ONUSIDA/ 07-27 F/ JC 1322F (version française), 1-42p.
2. Anonyme : Enquêtes Démographique et de Santé (EDS IV). Ministère de la Santé/CPS/DNSI, 2007.
3. Montagnier L, Rozenbaum W, Gluckman J C. Sida et infection par le VIH. Paris : Flammarion, 1993 ; 624p.
4. Brastoff J, Scadding G K, Male D, Roitt I. Immunologie clinique. De Boeck université, 1991 ; 343p.
5. Cassuto J P, Pesce A, Quarant J F. Sida et infection par le VIH. Paris : Masson, 1996 ; 288p.
6. Cissé B I. Infection à VIH : Le point sur la recherche vaccinale. Thèse Pharm, Bamako, 2004.
7. Larousse médical. Edition 1995 ; 1225p.
8. Délamare J. Dictionnaire Abrégé des termes de Médecine. Paris : Maloine ; 1996, 359p.
9. Anonyme : Lymphocytes : Structures et Fonction. In: <http://www.med.univ-rennes1.fr/resped/s/hemato/hematoly/html>. Consulté le 15/02/2009
10. Anonyme: Hémogramme: intérêts et variations pathologiques. In : http://www.hémogramme-numération_sanguine/Analyses_médicales/doetissimo.html. Consulté le 15/02/2009
11. Letonturier P. Abrégés Immunologie générale. Paris : Masson ; 1998, 20-37.
12. Roitt I. Essential immunology. Oxford: Black well, 1994; 461p.
13. Lees O, Bene MC et le groupe d'étude immunologique des leucémies, Immunophenotypes : clusters de différenciation humain, application à la caractérisation des hémopathies. Paris : Biotem ,1993 ; 461p.
14. Barre Sinoussi F. Virologie fondamentale de l'infection à VIH. In: Girard PM, C Katlama C et Pialoux G, eds VIH. Paris : Doin, 2004 ; 3-5.

15. Denis F, M'Boup S, Sangaré A, Leonard G, Ranger S. Le virus de l'immunodéficience humaine, Structure, Organisation génique, réplication. In : Rosenheim M, Itoua Ngapora A, eds. Sida infection, aspect en zone tropicale. Paris : Ellipses, 1989 ; 12-34.
16. Brun Vézinet F, Wainberg M. HIV : structure, multiplication et physiopathologie. In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-La feuille H. eds ; Traité de virologie médicale. Paris : Estem, 2003 ; 319-30.
17. Mammette A. Virologie médicale à l'usage des étudiants et des praticiens. Paris : Flammarion, 1992 ; 215p.
18. Anonyme. Virus de l'immunodéficience humaine. In : http://fr.wikipedia.org/wiki/image:cycle_duvih.png. **Consulté le 15/02/2009**
19. Anonyme. Syndrome d'immunodéficience acquise. In: http://fr.wikipedia.org/syndrome_d%27immuno%c3%9fcience_acquise.syndromed'immudéfienceacquise.wikipedia. **Consulté le 15/02/2009**
20. Anonyme. Immunologie_sida. In : <http://inrsp.fr/biotec/immuno/html/entrvih.html>. **Consulté le 15/02/2009**
21. La Pointe N, M'Pelé P. Infection VIH de la mère et de l'enfant. Paris : AUPELF, 1995 ; 95p.
22. Maiga I. Intérêt de la numération des lymphocytes T CD4+ chez les malades du sida sous chimiothérapie antirétrovirale à Bamako. Thèse Med, Bamako, 2005.
23. Ouedraogo M, Bambara M, Zougba AZ, Ouedraogo G, Ki C. Intérêt et contraintes des traitements antirétroviraux dans un pays en développement. Med Afr Noire 2001; 48 : 321-4.
24. Coulaud JP. Les infections par les virus de l'immunodéficiences humaine (HIV). In : Siboulet A, Coulaud JP, et al. eds. Maladies sexuellement transmissibles. Paris : Masson, 1991 ; 201p.
25. Hoen B. Primo infections par le VIH. In: Girard PM, Katlama Ch., Pialoux G. eds, VIH. Paris : Doin, 2003 ; 53-61.
26. Vora S. Primo infection: revue de la littérature et suivi à 5 ans de 15 patients sous bithérapie. Thèse Med, Genève, 2002.

27. Amadou Hamidou A. Préparation d'une évaluation de la séroprévalence du VIH en population générale au Niger: quels prélèvements? pour quels tests? Thèse Pharm ; Bamako, 2002.
28. Anonyme. Présidence du république/HCNLS/Secrétariat exécutif. Cadre stratégique national de lutte contre le VIH sida : 2006-2010, tome 1, 65p.
29. Fonquernie L, Girard PM, classification, définition et facteurs prévisionnels d'évolution de l'infection VIH chez l'adulte. In: Girard PM, Katlama C., Pialoux G, eds. VIH 2004. Paris: Doin, 2003; 67-73.
30. Kadi Ousseinou S. Suivi du taux des lymphocytes T CD4+ chez les personnes vivant avec le VIH et qui sont naïves de chimiothérapie antirétrovirale à Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 2007.
31. Germanaud D. Les trithérapies antirétrovirales. In : <http://www.snv.jussieu.fr>
Consulté le 15/02/2009
32. Damissa C. Les causes liées aux décès des patients sous traitement antirétroviral aux services des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital du Point G. Thèse Med, Bamako, 2006.
33. Carcelain G, Autran B. Mécanisme immunopathologique de l'infection VIH. In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G, eds. VIH 2004. Paris: Doin, 2003; 21-38.
34. Kassongué O. Etude de quelques paramètres biologiques de suivi des patients vivants avec le VIH. Thèse Pharm, Bamako, 2003.
35. Debré P, Blanc C, Legac E, Autran B. Les lymphocytes T CD4+ : une sous population à fonction TH0/TH2 amplifiée et handicapée au cours de l'infection VIH. Spectra Biologie, Décembre 1994 ; 94/6.
36. Dasser R, Soumare M, Akre DP, Seka SJ, Siran SY, Baguil L, et coll. Etude de l'expression du CD27 sur les lymphocytes T CD4+ dans l'infection par le VIH. Med Afr Noire 2000, 47 :319-21.
37. Amiel E. Histoire naturelle de l'immunologie. In : Impact médecin, eds, guide infection à VIH 2001. Paris : Doin, 2000 ; 79-85.
38. Pilly E. Maladies infectieuses. Montmorency: APPIT, 1994; 671p.
39. Cissé B I. Analyse des marqueurs de l'hépatite B chez les personnes coinfectées par le VIH et le VHB à Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 2008.
40. Laporte A, Lot F. Epidémiologie VIH : situations actuelles et tendances. In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G, eds, VIH 2001, Paris: Doin, 2000; 55-58.

41. Barre Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet*, 1996 ; **348** :31-5.
42. De Cock K, Adjorlolo G, Ekpinj. Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA* 1993 ; **270** :2083-6.
43. Anonyme. Le Sida. In : <http://www.yahooencyclopedie.fr/sida>. Consulté le **15/02/2009**
44. Anonymous. AIDS weekly surveillance report, AIDS program CDC Atlanta, 1988.
45. Rosenheim M. La coopération internationale dans la lutte contre le VIH. In : Gentilini M, Viens P, eds. Les maladies tropicales transmissibles. Paris : AUPELF, 1989 ; 83-85.
46. Glumbeck N, Mascart Lemoine F, De Maubeuge J. Acquired immunodeficiency syndrome in black africans. *Lancet* 1983; **11**:642.
47. Idrissa Boukari A. La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte: Novembre 2001 à Juin 2004. Thèse Med, Bamako, 2005.
48. Dabis F, Leray V. Prévention de la transmission mère enfant du VIH en afrique. In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G, eds: VIH 2004, Paris: Doin, 2003; 521-4.
49. Anonyme. OMS : Revue info Mali, septembre 2001, 23p.
50. Anonyme. OMS/ONUSIDA : Module d'information, module n°1, présentation des traitements antirétroviraux, Genève, 1998, 12p.
51. Samaké F. Etudes des connaissances : attitudes et pratiques de 600 personnes infectées par le VIH/SIDA à Bamako. Thèse Med, Bamako, 2006.
52. Bissagnene E, Dariosecq JM, Traoré H A, Drabo J, Sow S, Inoweleya J et al. Memento thérapeutique du VIH/SIDA en afrique, France : Corlet 2005 ; 242p.
53. Anonyme. Présidence de la république/ HCNLS, Document de la politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA au Mali, novembre 2005.
54. Ischrive, Sopafel, Ballereauf F. Les médicaments du Sida. Paris : Marketingsa, 1995 ; 384p.
55. Roudaere L. Antirétroviraux. Paris : Masson, 2000 ; 124p.
56. Delfraissy J F. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion, 2002 ; 384p.

57. Garrait V, Maliwa J M. Nouvelles stratégies de traitement antirétroviral chez les personnes infectées par le VIH. *Pathol Biol*, 2001 ; **49** :67-71.
58. Niagaly S. Evaluation de l'observance des antirétroviraux chez les patients suivis à l'hôpital Somino Dolo de Mopti. Thèse Med, Bamako, 2007.
59. Rozenbaum W. Guide Sida : impact médecin, 1997 ; 193p.

60. Catherine S, Anglare X, Dakoury Dogbo N, Slomon R. Etude de la mortalité des adultes infectés par le VIH, recevant le traitement ARV dans la cohorte 1203 ANRS Abidjan, RCI in CISMA, Burkina december 10-13th, 2001 ; (Abstract WDT 3/1).
61. Kengne Nembot C G. Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte. Thèse Med, Bamako, 2004.
62. Sylla O, Lanice T, Sow N K, Baldé M, N'Diaye M. Antiretroviral treatment initiative in Senegal: Financial accessibility of the national program and patient contributions levels. XIII^{eme} international AIDS conference. Durban, 2000, 9-14 Jull, **Abstract 4585**.
63. Coulibaly SD. Etude de l'efficacité et la tolérance de la Triomune : Bilan de douze mois de suivi dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du point G. Thèse Med, Bamako, 2008.
64. Tolom F S jr. Profil de l'hémogramme chez les patients atteints du VIH/SIDA en milieu hospitalier de Bamako. Thèse Med, Bamako, 2006.
65. Haidara Y. Evolution de la charge virale et taux de CD4 dans une population de malades traités par l'association fixe de 3TC/D4T/NVP. Thèse Pharm, Bamako, 2008.
66. Pr. L. Kaptue, Pr. D. Mbanya. Evolution des paramètres hématologiques, immunologiques et virologiques des patients VIH+ sous antirétroviraux (ARV) à Yaoundé. *Sidanet*, 2007 ; **4(6)**:1013.
67. Goita A. Prévalence de l'infection à VIH chez les femmes enceintes à l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes. Thèse Med, Bamako, 2008.
68. Koné K. Anémie chez le sujet vivant avec le VIH. Thèse Pharm, Bamako, 2007.

ANNEXES

Annexe 1 :

FICHE D'ENQUETE

1. IDENTIFICATION DU MALADE :

- N° d'identification:
- Age :
- Sexe :
- Profession :
- Statut matrimonial :
- Résidence :

2. EXAMEN CLINIQUE DU MALADE :

- Stade clinique OMS du patient au début du traitement :
- Indice de karnofsky du patient à l'inclusion :
- Etat général du patient à l'inclusion : altéré [], Passable [], Bon []
- Indice de masse corporelle à l'inclusion : Poids insuffisant [], Normale []
- Signes cliniques existant au début du traitement :

3. CHIMIOTHERAPIE ANTIRETROVIRALE :

- Date du début des traitements :
- Education thérapeutique initiale reçue : Oui [], Non []
- Ligne thérapeutique :
- Schéma thérapeutique :

Molécules			
Posologies			

4. EXAMEN BIOLOGIQUES ET RESULTATS :

- Type de VIH :
- Numérations :

Molécules / Périodes	CD ₄ + /mm ³	CD ₈ + /mm ³	CD ₄ /CD ₈	CD ₃ + /mm ³
M ₀				
M ₆				
M ₁₂				
M ₁₈				
M ₂₄				

- Hémogramme :

Molécules		Périodes				
		M ₀	M ₆	M ₁₂	M ₁₈	M ₂₄
Lignée leucocytaire	Leucocytes (10 ³ /mm ³)					
	Polynucléaires Neutrophiles (10 ³ /mm ³)					
	Polynucléaires Eosinophile (10 ³ /mm ³)					
	Polynucléaire Basophiles (10 ³ /mm ³)					
	Monocytes (10 ³ /mm ³)					
	Lymphocytes (10 ³ /mm ³)					
Lignée érythrocytaire	Nombre d'hématie (10 ⁹ /mm ³)					
	Hémoglobines (g/dl)					
	Hématocrites (%)					
	VGM (fl)					
	CCMH (g/dl)					
	TCMH (pg)					
Plaquettes	Plaquettes (10 ⁹ /mm ³)					

Annexe 2 :

INDICE (SCORE) DE KARNOFSKY (au cours de l'infection par le VIH)

Facilement appréciable et reproductible car sur des critères simples, il tient compte de l'état général du patient et de son degré de dépendance. Il est exprimé en pourcentage et va de 100 % pour un sujet valide et autonome, à 10 % pour un sujet moribond.

100 %	Activité normale : pas de symptôme ou de signe évident de maladie
90 %	Mène une activité normale, malgré signes mineurs de la maladie
80 %	Mène une activité normale avec effort avec signes et symptômes mineurs
70 %	Peut s'occuper de soi, incapable de mener une activité normale ou de travail normal
60 %	Besoin d'assistance occasionnelle, mais capable d'entreprendre des activités de base
50 %	Besoin d'assistance considérable et de soins médicaux fréquents
40 %	Incapacité, nécessite une assistance et de soins médicaux spéciaux
30 %	Incapacité sévère, hospitalisation sans menace vitale requise
20 %	Très malade, hospitalisation nécessaire pour soutien actif, perte totale d'autonomie
10 %	Moribond, progressant rapidement vers la mort

Annexe 3

CLASSIFICATION CLINIQUE OMS

Primo-infection VIH

- ⇒ Asymptomatique
 - ⇒ Syndrome rétroviral aigu ou Primo-infection symptomatique
-

Stade 1

- ⇒ Asymptomatique
 - ⇒ Lymphadénopathie persistante généralisée
-

Stade 2

- ⇒ Perte de poids modérée inexpliquée (< à 10% du poids présumé ou mesuré)
 - ⇒ Infections respiratoires récurrentes (infections des voies aériennes, sinusites, bronchites, otites moyennes, pharyngites)
 - ⇒ Zona
 - ⇒ Perlèche
 - ⇒ Ulcérations orales 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 inexpliquée de plus de 1 mois
- ⇒ Fièvre prolongée inexpliquée (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 inexpliquée (<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
-

Annexe 4: fiche technique d'appréciation de l'état général

Altéré: Besoin d'assistance considérable et de soins médicaux fréquents

Passable: Mène une activité normale avec effort.

Bon: Mène une activité normale.

Annexe 5 : Demande d'accord administratif

Boubacar TRAORE
Étudiant à la FMPOS
6^{ème} Année Pharmacie

République du MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi

/-)

Monsieur le Directeur de l'Hôpital Fousseyni DAOU de Kayes.

Objet : Demande d'approbation.

Monsieur le Directeur,

Dans le cadre l'échantillonnage sur le thème : « **l'hémogramme et la numération des lymphocytes T CD4+ chez les malades atteints du SIDA sous chimiothérapie antirétrovirale à l'hôpital Fousseyni DAOU de Kayes** », sujet de ma thèse de doctorat d'État en pharmacie, j'ai l'honneur de venir très respectueusement solliciter auprès de votre haute bienveillance l'obtention de votre approbation pour la réalisation de cette étude allant de Mai 2008 au Janvier 2009 dans votre hôpital et dans les services ci-après :

- Laboratoire d'analyses médicales,
- Dispensation des antirétroviraux.

Convaincu de votre dévotion pour le suivi des patients atteints du VIH, pour la promotion de santé, et espérant sur une suite favorable, veuillez agréer Monsieur le Directeur, l'expression de mes profondes considérations.

Ci-joint :

- Le Protocole de thèse

Bamako, le 28 Avril 2008.

Boubacar TRAORE

Fiche signalétique

Nom : TRAORE

Prénom : Boubacar

Contacts : tél : (00223) 66 98 99 11/ (00223) 73 26 23 27

E.mails : trbo2004@yahoo.fr et traoreboubacar2009@yahoo.fr



Titre de la thèse : «l'hémogramme et la numération des lymphocytes T CD4+ chez les malades atteints du sida sous chimiothérapie antirétrovirale à l'hôpital Fousseyni DAOU de Kayes ».

Année : 2009-2010.

Ville de soutenance : Bamako.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS).

Secteur d'intérêt : Immunohématologie, maladie infectieuse, gastro-entérologie.

Résumé :

Le but de notre étude était d'évaluer l'hémogramme et le taux des lymphocytes T CD4+ les patients sous chimiothérapie antirétrovirale sur une période de 24 mois.

Il s'agit d'une étude rétrospective allant de janvier 2007 à décembre 2007 et prospective de janvier 2008 à décembre 2008 dans le laboratoire d'analyse biomédicale de l'hôpital Fousseyni DAOU de Kayes.

L'hémogramme a été réalisé à l'aide d'un automate d'hématologie MICROS 60.

La numération des lymphocytes T CD4+ a été effectuée à l'aide d'un cytomètre de flux FACSCount.

Notre échantillon a composé 21 malades infectés par le VIH dont 14 femmes et 7 hommes.

L'âge moyen de nos malades était de 35,25±8,2 ans.

Le taux des lymphocytes T CD4+ a été $\leq 200/\mu\text{l}$ chez 15 (71,4%) et supérieur à $200/\mu\text{l}$ chez 6 (28,6%) avant la chimiothérapie. Une augmentation significative des lymphocytes T CD4+ a été obtenue entre le début et le 6^{ème} mois du traitement ($p < 0,001$), et entre les 18^{ème} et 24^{ème} mois ($p < 0,01$). Cette augmentation n'est pas significative entre le 6^{ème} mois et le 12^{ème} mois ($p > 0,5$), entre le 12^{ème} et 18^{ème} mois ($p > 0,3$).

L'anémie a été constatée chez tous les malades avant le traitement ; elle n'a été observée que chez 14,3% d'entre eux au 24^{ème} mois. Il s'agissait d'une anémie normochrome normocytaire.

Il ya eu une légère diminution du nombre des plaquettes et une légère augmentation de celui des leucocytes.

La chimiothérapie antirétrovirale améliore le taux des lymphocytes T CD4+ et le taux de l'hémoglobine.

Mots clés : chimiothérapie antirétrovirale, lymphocyte T CD4+, hémogramme.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et 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 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 le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

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

Je le jure.

1. INTRODUCTION

Le VIH est actuellement l'infection virale la plus préoccupante dans le monde compte tenu du nombre de décès qu'elle occasionne chaque année et du nombre de personnes infectées. [1]

On estime à 33,2 millions [30,6-36,1 millions] de Personnes Vivant 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], avec un total de 2,5 millions [1,8-4,1 millions] de nouveaux cas d'infections à VIH et un total de 2,1 millions [1,9-2,4 millions] de décès dus au SIDA [1].

On estime également que 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 aux services de prévention et de traitement de l'infection à VIH. La pandémie du VIH reste le défi infectieux le plus grave en matière de santé publique [1].

Le Mali est également touchée par ce fléau dû au VIH.

En 1987, 1% de la population au Mali était atteint du VIH dans les capitales régionales et le district de Bamako [4], et la prévalence globale estimée selon les résultats préliminaires EDS IV est de 1,3% dans la population générale, et les régions de Kidal (0,6%), Tombouctou (0,7%), Sikasso (0,7%) et Kayes (0,7%) possèdent les niveaux de prévalence les plus faibles. Cette séroprévalence est relativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. [2]

Les modes majeurs de transmission du VIH sont le contact sexuel, la contamination par le sang ou ses produits dérivés, et la transmission mère-enfant.

Au plan biologique, deux types, VIH-1 et VIH-2, ont à ce jour été identifiés, chaque virus à un organe ou un tissu dans lequel il se réplique spécifiquement [3]. Après identification du VIH, il a été établi que sa cible est la molécule CD4. Les lymphocytes T CD4 + ont une fonction auxiliaire et une action centrale dans les réponses immunitaires, leur déplétion entraîne des perturbations immunologiques dont découlera la plupart des anomalies cliniques [3].