

MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS
SECONDAIRE SUPERIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

-UNIVERSITE DU MALI-
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

BAMAKO

Année académique 1999-2000

Thèse n°...*AA*...

**Étude des populations lymphocytaires T du sang
périphérique au cours de l'infection par le virus de
l'immunodéficience humaine à Bamako.**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement lejuin 2000

Devant la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto - stomatologie
par Mademoiselle

KAMA SISSOKO

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

Jury

Président:	Professeur ANATOLE TOUNKARA
Membres:	Professeur FLABOU BOUGODOGO Docteur AMAGANA DOLO
Directeur de thèse:	Docteur IBRAHIM I. MAÏGA

ADMINISTRATION

DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR : AROUNA KEITA - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2^{ème} ASSESSEUR : ALHOUSSEYNI AG MOHAMMED - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : YEHYA HIMINE MAIGA CONTROLEUR DU TRESOR

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	OrthopédieTraumatologie.Sécourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phthiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L.TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

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 Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie, Chef de D.E.R
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseïni Ag MOHAMED	O.R.L
Mr. Abdoulaye DIALLO	Anesthésie- Réanimation
Mr. Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïda SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif Diakité	Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANT

Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE
Mr Mamadou TRAORE

Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique

5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Filifing SISSOKO
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J.THOMAS
Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mr Adama SANGARE
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme Konipo Fanta TOGOLA
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Issa DIARRA
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Sadio YENA

Ophthalmologie
Stomatologie
Orthopédie.Traumatologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Générale
Orthopédie-Traumatologie
Ophthalmologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie-Traumatologie
Anesthésie-Réanimation
ORL
ORL
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Gynéco-Obstétrique
Orthopédie-Traumatologie
Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Bréhima KOUMARE
Mr Siné BAYO
Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Yéya T.TOURE
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie.Histoembryologie
Chimie analytique
Biologie
Biologie Chef de D.E.R
Chimie Organique
Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yenimégue A.DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Flabou BOUGOUDOGO

Chimie Organique
Immunologie
Bactériologie - Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Massa SANOGO
Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdrahamane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Chimie Analytique
Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sekou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr N'yenigue Simon KOITA
Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Amadou TOURE
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Benoît KOUMARE
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Amagana DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie, Biologie Animale
Chimie organique
Biochimie
Histoembryologie
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique
Biophysique
Parasitologie
Biologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA

Médecine Inteme.
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, Chef de D.E.R.
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Somita KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr. Moussa Y. MAIGA

Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Hématologie
Dermato-Leprologie
Médecine Inteme
Gastro-enterologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mme Tatiana KEITA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Séydou DIAKITE
Mme Habibatou DIAWARA
Mr Diankiné KAYENTAO
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Mamadou B. CISSE
Mr Arouna TOGORA
Mme Sidibé Assa TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Adama D.KEITA

Psychiatrie
Gastroenterologie
Néphrologie
Psychiatrie
Pédiatrie
Cardiologie
Cardiologie
Dermatologie
Pneumo-Physiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Psychiatrie
Endocrinologie
Radiologie
Radiologie

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

D E R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE

Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA
Mr Ousmane DOUMBIA

Matière Médicale
Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr. Boulkassoum HAIDARA
Mr Elimane MARIKO

Législation
Pharmacologie, Chef de D.E.R

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO
Mr Alou KEITA

Matières Médicales
Galénique

Mr Ababacar I. MAIGA
Mr Yaya KANE

Toxicologie
Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Santé Publique chef D.E.R

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

Mr Moussa A. MAIGA

Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE
Mr Sanoussi KONATE

Anthropologie
Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE
Mr Adama DIAWARA
Mr Hamadoun SANGHO
Mr Massambou SACKO

Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA
Mr Boubac DIARRA
Mr Salikou SANOGO
Mr Bakary Y. SACKO
Mr Sidiki DIABATE
Mr Boubacar KANTE
Mr Souleymane GUINDO
Mme DEMBELE Sira DIARRA
Mr Modibo DIARRA
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA
Mr Arouna Coulibaly
Mr Mamadou Bocary DIARRA
Mr Mahamadou Traoré
Mr Souleymane Coulibaly

Botanique
Bactériologie
Physique
Biochimie
Bibliographie
Galénique
Gestion
Mathématiques
Nutrition
Hygiène du Milieu
Mathématiques
Cardiologie
Génétique
Psychologie Médicale

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. A.E. YAPO
Pr M.L. SOW
Pr Doudou BA
Pr M. BADIANE
Pr Babacar FAYE
Pr Eric PICHARD
Pr. Mounirou CISS
Dr G. FARNARIER

BIOCHIMIE
MED. LEGALE
BROMATOLOGIE
PHARMACIE CHIMIQUE
PHARMACODYNAMIE
PATHOLOGIE INFECTIEUSE
HYDROLOGIE
PHYSIOLOGIE

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION

OBJECTIFS

objectif général

objectifs spécifiques

II. GENERALITES

1. Immunité naturelle et immunité spécifique

2. Les populations lymphocytaires

2.1. Origine et migration des lymphocytes

2.2. Les marqueurs lymphocytaires

2.2.1. Les lymphocytes B

2.2.2. Les lymphocytes T

2.2.2.1. Les lymphocytes T CD4+

2.2.2.2. Les lymphocytes T CD8+

2.2.2.3. Les lymphocytes T CD3+

2.3. Distribution des sous-populations lymphocytaires

2.4. Les autres populations impliquées dans la réponse immunitaire

2.4.1. Les cellules K, NK, LAK

2.4.2. Les cellules phagocytaires

3. Les fonctions lymphocytaires

3.1. La phase de reconnaissance

3.1.1. Les cellules présentant l'antigène

3.1.2. Le complexe majeur d'histocompatibilité

3.1.3. Le récepteur T pour l'antigène

3.1.4. L'immunoglobuline de surface des lymphocytes B

3.2. Phase d'activation et prolifération clonale

3.3. Phase effectrice

3.3.1. Réaction humorale

3.3.2. Réaction cellulaire

3.3.3. Mémoire immunologique

4. Les lymphokines

5. Régulation de la réponse immunitaire

5.1. Les facteurs génétiques

5.2. Les facteurs cellulaires: rôle des lymphocytes T auxiliaires et suppresseurs

6. Infection par les VIH (SIDA)

6.1. Propriétés structurales

6.2. Physiopathologie

6.3. Histoire naturelle de l'infection à VIH

6.3.1. La phase aiguë de primo-infection

6.3.2. La phase d'infection aiguë asymptomatique

6.3.3. Le syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante

6.3.4. Les formes mineures de l'infection chronique à VIH

6.3.5 Le syndrome d'immunodéficience acquise

6.3.5.1. Définition du SIDA en milieu tropical

6.3.5.2. Catégories cliniques selon les nouvelles classifications et définition du SIDA

7. Traitements antirétroviraux

7.1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse

7.2. Les inhibiteurs de protéases

III METHODOLOGIE

IV RESULTATS

V COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VIII LOCALISATION ET RESUME

ABREVIATIONS

SIDA: Syndrome de l'immunodéficience acquis

CD: Cluster of differentiation

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

IL: Interleukine

NK: Natural Killer

LAK: Lymphokine activated Killer cells

K: Killer

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

Ig: Immunoglobuline

TCR: Récepteur des lymphocytes T

ADCC: Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity

DEDICACES

DEDICACES

Je dédie ce travail:

A toutes les personnes infectées par le VIH.

A MES GRANDS PARENTS

Ce travail est le fruit de vos bénédictions de tous les jours.

A mon père **KALILOU SISSOKO**

Je suis fière d'avoir reçu de vous une éducation de qualité. Votre souci constant pour la réussite de vos enfants fait de vous un père admiré de nous tous. Cher papa recevez à travers ce modeste travail l'expression de nos sentiments les meilleurs. Que Dieu vous garde aussi longtemps que possible au près de nous. Amen !

A ma mère **FATOUMATA SIRA SOUCKO**

Sans vous je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui. Votre courage, votre générosité, l'amour que vous avez pour nous et les sacrifices consentis durant ces longues années d'études resteront à jamais gravés dans notre mémoire. Vous demeurez pour nous une mère exemplaire. Chère mère recevez ici à travers ce travail le fruit des efforts consentis. Que Dieu le tout puissant vous garde longtemps que possible au près de nous. Amen !

A mon oncle feu **KOLI SISSOKO**

Que votre âme repose en paix.

A mes petits frères et petites sœurs: **SOUNKOUN, DEMBA, DIONCOUNDA, TOUTOU ET DIBA.**

L'amour familial que vous avez entretenu à mon égard a été un atout favorable pour l'accomplissement de ce travail. Soyez en remercié infiniment. Vous resterez toujours pour moi, l'image de cette entente, de l'amour de l'entre-aide et de la solidarité que notre mère nous a inculqués. Que Dieu veille sur notre famille. Amen !

A ma nièce: **SANOU COULIBALY**

Que ce travail soit un exemple pour toi.

A MON FLANCE: DOCTEUR EMILE BONIFACE KONE

Que ce travail soit pour moi l'occasion de te témoigner de mon amour sincère
et de toute ma fidélité. Que Dieu le tout puissant te protège.

REMERCIEMENTS

A DIEU LE TOUT PUISSANT

A MES ONCLES, TANTES, COUSINS ET COUSINES

J'évitais de citer des noms par crainte d'en omettre. Chers parents recevez nos sentiments respectueux.

A MA COUSINE feue SIRA SISSOKO

Que ton âme repose en paix.

A TOUS MES AMIS (ES) ET LA PROMOTION

Merci de l'apport de soutien moral consenti durant ces longues années d'études.

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DU POINT "G"

Merci de m'avoir accueilli dans votre service, ce travail est le fruit de votre franche collaboration.

A TOUT LE PERSONNEL DE LA BIBLIOTHEQUE

Sans votre aide ce travail ne saurait être réalisé. Mer ci pour votre contante disponibilité.

A TOUT LE PERSONNEL DU CESAC

Je ne saurai comment vous remercier pour l'assistance dont vous avez fait preuve dans la réalisation de ce travail.

FAMILLE MAMADOU KOUREISSI TOURE

Vous me direz sans doute que l'accueil que vous m'avez réservé pendant ces années d'études relève de vos devoirs de père. Oui, cependant permettez moi de vous adresser mes remerciements les plus sincères.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une pandémie qui reste une préoccupation dans le monde notamment dans les pays en développement. Dans ces pays l'importance des cas enregistrés permet d'affirmer que l'infection par le VIH est encore en progression. En revanche elle atteint un plateau ou diminue en Europe occidentale et en Amérique du Nord [21].

La caractéristique fondamentale reconnue à cette infection est le tropisme du virus pour les lymphocytes T de la sous-classe CD4. Ce tropisme pour la cellule est associé à la lyse de celle-ci, d'où à la longue une déplétion de l'organisme infecté en lymphocytes T CD4+ [26].

La durée de l'évolution de cette infection et la diversité des tableaux cliniques ont conduit à définir une classification afin de situer les patients à un stade de l'évolution de l'affection. Cette classification strictement clinique à l'origine s'oriente de plus en plus vers des critères tant biologiques que cliniques .

Il s'agit bien d'associer cliniciens et biologistes dans la prise en charge des patients infectés par le VIH et ceci de la primo-infection au développement de la maladie .

Cette collaboration étroite permet :

- d'évaluer l'état du patient lors des consultations
- d'estimer les risques évolutifs en tenant compte des cohortes qui représentent des études prospectives pour les patients infectés par le VIH .
- de prendre une décision thérapeutique prophylactique ou de décider de la mise en route d'un traitement antirétroviral. Nous définirons la séropositivité VIH , les examens biologiques utiles au suivi des patients et rappellerons les différentes classifications, leur évolution et la nécessité d'une bonne cohésion entre la clinique et la biologie en nous appuyant sur l'histoire naturelle du VIH et les facteurs prédictifs biologiques et cliniques.

Au Mali, aucune étude n'a été faite sur le profil immunitaire des patients atteints par le VIH, alors que les cliniciens ont besoin de repères pour suivre ces patients, d'où l'intérêt de cette étude.

Les objectifs assignés à cette étude étaient les suivants:

Objectif général:

Étudier les populations lymphocytaires chez les malades atteints du SIDA.

Objectifs spécifiques:

- Étudier 3 marqueurs de différenciation des lymphocytes T chez les personnes infectées par le VIH
- Déterminer les corrélations entre le taux des lymphocytes T CD3+ CD4+, CD8+ et le stade évolutif de l'infection par les VIH.
- Donner aux cliniciens un repère sur le profil immunitaire des patients infectés par le VIH.
- Identifier certaines manifestations hématologiques chez les malades infectés par le VIH.

Objectif général:

Étudier les populations lymphocytaires chez les malades atteints du SIDA.

Objectifs spécifiques:

- Étudier 3 marqueurs de différenciation des lymphocytes T chez les personnes infectées par le VIH
- Déterminer les corrélations entre le taux des lymphocytes T CD4+, CD8+ CD3+ et le stade évolutif de l'infection par les VIH.
- Donner aux cliniciens un repère sur le profil immunitaire des patients infectés par le VIH.
- identifier certaines manifestations hématologiques chez les malades infectés par le VIH.

Ces marqueurs souvent corrélés avec des fonctions spécifiques, peuvent être mis en évidence soit par des anticorps polyclonaux soit par des anticorps monoclonaux et permettent de définir ce qu'on appelle des « cluster of différenciation » (CD).

2-2-1 Les lymphocytes B

La présence d'immunoglobulines (Ig) de surface caractérise le lymphocyte B mature. Cette Ig de surface constitue le récepteur spécifique pour l'antigène qui permettra au lymphocyte B d'entrer dans le processus de prolifération et de différenciation aboutissant au stade de plasmocyte sécréteur d'anticorps. Les lymphocytes B sont repérés par la présence aussi des molécules CD19 et CD20.

Le nombre de lymphocytes B dans le sang périphérique et chez le sujet normal est inférieur 500 cellules par mm³.

2-2-2 Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont reconnus classiquement par leur capacité de former les rosettes avec les hématies de moutons, ils sont caractérisés actuellement par des anticorps monoclonaux.

On distingue essentiellement deux grandes classes de lymphocytes T matures:

- les lymphocytes T auxiliaires (helper) couramment appelés les T4 car portant le CD4.

- les lymphocytes T suppresseurs ou T8 portant le CD8.

La différenciation des lymphocytes T se fait d'abord dans le thymus: les précurseurs médullaires colonisent le cortex thymique puis migrent lentement vers la médullaire avant de passer dans la circulation puis dans les organes lymphoïdes secondaires. Les cellules épithéliales thymiques participent à la différenciation des lymphocytes T par contact cellulaire directe et par la sécrétion de facteurs thymiques solubles.

Les principales étapes de la différenciation des lymphocytes T peuvent être caractérisées par des anticorps monoclonaux.

Les antigènes CD4 et CD8 coexistent sur le thymocyte médullaire puis se séparent: l'antigène CD4 marquant spécifiquement les lymphocytes T auxiliaires et le CD8 les lymphocytes T suppresseurs. Le marqueur CD3 est associé aux récepteurs des Lymphocytes T pour l'antigène (T CR).

2-2-2-1 Les lymphocytes T CD4+(15)

Les lymphocytes T CD4+ sont aussi appelés T4.

Structure moléculaire et famille: CD4 est une glycoprotéine transmembranaire de la superfamille des immunoglobulines constituée de 4 domaines.

.Les symptômes constitutionnels :

Il s'agit d'une altération de l'état général, d'une fièvre supérieure à 38°C prolongée de plus d'un mois, de sueurs nocturnes abondantes, d'une perte de poids supérieure à 10% du poids initial, d'une diarrhée se prolongeant au-delà d'un mois sans aucune cause identifiable. Ils impliquent de rechercher une étiologie infectieuse ou tumorale (lymphome) avant d'être attribués au seul VIH .

6-3-5 Le syndrome d'immunodéficience acquise :

Il s'agit de la phase évoluée de l'infection à VIH définie par la survenue de manifestations opportunistes infectieuses ou tumorales liées à la dépression profonde de l'immunité cellulaire. Le degré d'immunodépression conditionne des infections opportunistes.

6-3-5-1 Définition du SIDA en milieu tropical :

En l'absence d'autres causes d'immunodépression cellulaire , la définition clinique suivante, associée à la positivité de la sérologie VIH permet le diagnostic du SIDA chez l'adulte en milieu tropical .

Signes majeurs :

- Perte de poids > à 10 % en un mois
- Diarrhée chronique > à un mois
- Fièvre prolongée > à un mois

Signes mineurs :

- Toux chronique à un mois
- Lymphadénopathie généralisée
- Infection herpétique
- Fatigue permanente
- Candidose buccale ou vaginale
- Herpès génital récurrent
- Cancer du col agressif à papillomavirus

Le diagnostic est évoqué devant la présence d'au moins deux signes majeurs associés à au moins un signe mineur .

6-3-5-2 Catégories cliniques selon les nouvelles classifications et définition du SIDA :

Catégorie A :

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

- infection à VIH asymptomatique
- lymphadénopathie généralisée persistante
- primo-infection symptomatique

Catégorie B

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

- angiomatose bacillaire
 - candidose oropharyngée
 - candidose vaginale, persistante fréquente ou qui répond mal au traitement dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
 - syndrome constitutionnel ; fièvre $>38,5^{\circ}$ ou diarrhée à un mois
 - leucoplasie chevelue de la langue
 - zona récurrent
 - purpura thrombocytopénique idiopathique
 - salpingite en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens
 - neuropathie périphérique.

Cette catégorisation est hiérarchique c'est à dire une personne classée dans la catégorie B ne peut pas être classée dans la catégorie A même après disparition des signes.

Catégorie C

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

candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire

- candidose de l'œsophage
- cancer invasif du col
- coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire
- cryptosporidiose intestinale supérieure à un mois
- infection à cytomégalo virus autre que le foie , rate ou ganglions

- les lymphomes non hodgkiniens
- la fréquence des cancers épithéliaux

7- Le purpura thrombopénique auto-immun

7 Les médicaments antirétroviraux: (16)

Les analogues des nucléosides, inhibiteurs de la transcriptase reverse sont jusqu'à présent les seuls produits réellement disponibles. Leur efficacité reste cependant incomplète et transitoire. D'autres médicaments, agissant à d'autres étapes de la réplication virale comme les antiprotéases, sont en cours d'évaluation.

Aucun ne permet cependant une éradication complète du virus et de sa partie intégrée dans le génome de l'hôte.

7-1- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse:

Ce sont des analogues nucléosidiques, dont le mécanisme d'action commun est d'inhiber la transcriptase reverse, à des sites distincts et qui doivent tous être triphosphorylés dans les cellules pour être actifs.

7-1-1 La zidovudine (AZT)

La zidovudine ou 3' azido 3' désoxythymidine est un analogue de la thymidine naturelle, elle-même un nucléotide entrant dans la compétition de l'ADN.

7-1-1-1 - Mode d'action de la zidovudine :

Après infection et pénétration dans la cellule hôte, le VIH abandonne son enveloppe ; l'ARN viral alors sous le contrôle de la transcriptase inverse, enzyme spécifique des rétrovirus se transforme en ADN proviral pour s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. Cette enzyme pour former de l'ADN transcrit à partir de l'ARN, utilise la thymidine de la cellule hôte.

L'inhibition de la réplication du virus par la zidovudine est due principalement à l'inhibition compétitive de la transcriptase inverse par un métabolite triphosphate de la zidovudine.

En effet, la zidovudine qui constitue un bon substrat de la thymidine kinase, est phosphorylée en zidovudine monophosphate puis diphosphate et enfin triphosphate.

C'est la zidovudine triphosphate qui entre en compétition avec la désoxythymidine triphosphate en tant que substrat de la transcriptase reverse. Une fois incorporée dans l'ADN en cours de synthèse, elle en bloque l'élongation par son absence de groupement 3' OH.

7-1-1-2 - Pharmacocinétique :

La zidovudine possède une biodisponibilité moyenne de 65 %. Elle est fixée pour 35 % aux protéines.

L'administration, chez l'homme de 2,5 à 5 mg/kg toutes les 4 heures, permet d'obtenir des concentrations efficaces sur la réplication virale. Sa demi-vie brève, est d'environ 1 heure.

La zidovudine est éliminée par voie rénale, dont 50 à 80 % sous forme glycuconjugée.

Des interactions ont été détectées sur le plan pharmacocinétique (probenicid) ou clinique (paracétamol), allant dans le sens d'un ralentissement de l'élimination par baisse de l'excrétion rénale ou par compétition au niveau de la glycuconjugaison.

Quelques analogues nucléosidiques:

- Didanosine ou ddl
- Zalcitabine ou ddc
- Lamivudine ou 3TC
- Stavudine ou d4T
- Abcaviron ou ABC

Les analogues non nucléosidiques:

- Nevirapine
- Efavirenz
- Delavirdine

2- Inhibiteurs de protéases:

Ce groupe de médicaments provoque, in vitro, la formation de particules immatures, incapables d'infecter la cellule, parce que les grands précurseurs protéiques ne sont pas clivés.

Ces molécules ont in vitro une faible cytotoxicité et une grande activité antirétrovirale.

Le Ritonavir : il est très actif in vitro contre le VIH.

Sa biodisponibilité est de 70 %.

Le Ritonavir bloque fortement le cytochrome p450 qui impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments.

Les effets indésirables sont très nombreux et fréquents en particuliers les interactions médicamenteuses.

L'indinavir: également très actif in vitro contre le VIH, sa biodisponibilité est de 40 -60 %.

Sa tolérance est relativement bonne meilleur que celle du Ritonavir.

L'indinavir bloque moins le cytochrome p450 que le Ritonavir, cependant les interactions médicamenteuses sont fréquentes.

Quelques molécules:

- Saquinovir
- Indinavir
- Ampénavir

II - GENERALITES

GENERALITES :

1- Immunité naturelle et immunité spécifique: (43)

Le système immunitaire comprend deux niveaux de défense tendant à neutraliser dans l'organisme toute structure reconnue comme étrangère : l'immunité naturelle non spécifique et l'immunité spécifique .

L'immunité non spécifique comprend les barrières naturelles que représentent la peau et les muqueuses, les substances chimiques contenues dans les sécrétions comme le lysozyme et les cellules susceptibles de phagocyter l'antigène (macrophages tissulaires et polynucléaires). Ces cellules sont capables soit de juguler l'infection sur place , soit de migrer sous l'effet d'un chimiotactisme vers le lieu de l'infection. Lorsque ces barrières sont dépassées, l'immunité spécifique non seulement va déclencher une réaction spécifique vis-à-vis de l'agent pathogène, mais aussi va en garder la mémoire. Les effecteurs de cette immunité sont les lymphocytes.

2- Les populations lymphocytaires : (43)

2-1 Origine et migration des lymphocytes.

La cellule souche médullaire totipotente donne naissance aux cellules souches myéloïdes et lymphoïdes . La cellule souche lymphoïde va ensuite proliférer et se différencier selon le micro environnement dans lequel elle se trouve. La lignée des lymphocytes T se différencie dans le thymus. La lignée des lymphocytes B se différencie chez le fœtus d'abord dans le foie , puis dans la moelle osseuse où se continue la lymphopoïèse B durant la vie adulte. Les lymphocytes différenciés et mûrs migrent ensuite dans les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques, qui hébergent conjointement les lymphocytes B et T et sont le siège des réactions immunitaires. Ce sont la rate , les ganglions et le tissu lymphoïde non encapsulé distribué dans les muqueuses digestives (plaques de PEYERS) et respiratoires. La moelle osseuse est en même temps organe lymphoïde primaire et secondaire parce qu'elle contient les lymphocytes T et B matures qui y circulent. Certains lymphocytes sont spécifiquement associés aux muqueuses, notamment digestives et respiratoires (système de MALT).

2-2 Les populations lymphocytaires :

La population lymphocytaire est constituée principalement de lymphocytes T et B. Ces cellules sont morphologiquement identiques. Des protéines membranaires de surface, différentes suivant le stade évolutif et le degré de différenciation, permettent de les distinguer , servant ainsi de « marqueurs ».

Ces marqueurs souvent corrélés avec des fonctions spécifiques, peuvent être mis en évidence soit par des anticorps polyclonaux soit par des anticorps monoclonaux et permettent de définir ce qu'on appelle des « cluster of différenciation » (CD).

2-2-1 Les lymphocytes B

La présence d'immunoglobulines (Ig) de surface caractérise le lymphocyte B mature. Cette Ig de surface constitue le récepteur spécifique pour l'antigène qui permettra au lymphocyte B d'entrer dans le processus de prolifération et de différenciation aboutissant au stade de plasmocyte sécréteur d' anticorps.

Les lymphocytes B sont repérés par la présence aussi des molécules CD19 et CD20.

Le nombre de lymphocytes B dans le sang périphérique et chez le sujet normal est inférieur 500 cellules par mm³.

2- 2- 2 Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont reconnus classiquement par leur capacité de former les rosettes avec les hématies de moutons, ils sont caractérisés actuellement par des anticorps monoclonaux.

On distingue essentiellement deux grandes classes de lymphocytes T matures:

- les lymphocytes T auxiliaires (helper) couramment appelés les T4 car portant le CD4.

- les lymphocytes T suppresseurs ou T8 portant le CD8.

La différenciation des lymphocytes T se fait d'abord dans le thymus : les précurseurs médullaires colonisent le cortex thymique puis migrent lentement vers la médullaire avant de passer dans la circulation puis dans les organes lymphoïdes secondaires. Les cellules épithéliales thymiques participent à la différenciation des lymphocytes T par contact cellulaire directe et par la sécrétion de facteurs thymiques solubles.

Les principales étapes de la différenciation des lymphocytes T peuvent être caractérisées par des anticorps monoclonaux.

Les antigènes CD4 et CD8 coexistent sur le thymocyte médullaire puis se séparent: l'antigène CD4 marquant spécifiquement les lymphocytes T auxiliaires et le CD8 les lymphocytes T suppresseurs. Le marqueur CD3 est associé aux récepteurs des Lymphocytes T pour l'antigène (T CR).

2-2-2-1 Les lymphocytes T CD4+(15)

Les lymphocytes T CD4+ sont aussi appelés T4.

Structure moléculaire et famille: CD4 est une glycoprotéine transmembranaire de la superfamille des immunoglobulines constituée de 4 domaines.

Le domaine 2 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 au moins à une tyrosine kinase et devient phosphorylé en cas d'activation cellulaire T. La masse moléculaire est 55 kDa.

L'expression cellulaire: CD4 apparaît sur les corticothymocytes où il est coexprimé avec CD8. Plus tard, il reste sur environ deux tiers des lymphocytes T du sang périphérique et des tissus lymphoïdes. CD est aussi exprimé à un niveau plus faible, les monocytes, les macrophages, et certaines cellules dendritiques.

Les lymphocytes T CD4⁺ représentent chez le sujet normal environ 50% des lymphocytes du sang périphérique c'est-à-dire 400 à 1600 cellules par mm³.

Le CD4 est un monomère formé de 4 domaines extracellulaires. Le CD4 caractérise la sous-population des lymphocytes T auxiliaires et sert de ligand aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Les lymphocytes T CD4⁺ comportent au moins deux sous-populations :

CD45RA⁺ et CD45RO⁺ qui représentent probablement 2 niveaux de maturation des cellules T.

Les lymphocytes T vierges n'ayant jamais rencontré l'antigène pour lequel ils sont spécifiques et expriment fortement la molécule CD45RA⁺.

Les lymphocytes T mémoires expriment la molécule CD45RO⁺ en forte densité et perdent l'expression de la molécule CD45RA⁺.

Chez l'adulte, les 2/3 des lymphocytes T CD4⁺ sont CD45RO⁺.

2-2-2-2 Les lymphocytes T CD8⁺(15)

Formée de 2 chaînes reliées par une liaison covalente, la molécule CD8 est le ligand de la molécule de classe I du CMH, appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Les deux chaînes de CD8 α , β ont chacune un seul domaine N terminal, qui est séparé de la surface cellulaire par une glycoprotéine étendue, riche en résidus proline, sérine, et thréonine, et portant des oligosaccharides liés en O. La région intracytoplasmique de CD8 α se lie à la tyrosine kinase, et devient phosphorylée en cas d'activation cellulaire T. La masse moléculaire est 32 kDa.

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

La majorité des cellules T CD8⁺ sont CD3⁺. Les lymphocytes T CD8⁺ CD28⁺ sont les lymphocytes T cytotoxiques HLA restreints.

Les cellules T CD8⁺ CD56⁺ ont une activité de type Natural Killer.

Les lymphocytes T CD8⁺ constituent environ 25% des lymphocytes du sang périphérique ; soit 300 à 900 cellules par mm³.

2-2-2-3 La molécule CD3 : complexe CD3/TCR (15)

Structure moléculaire et famille: CD3 est un complexe multimoléculaire comprenant 5 protéines transmembranaires différentes. CD3 appartient à la superfamille des immunoglobulines. La masse moléculaire est environ 84 kDa.

2-3 Distribution des sous-populations lymphocytaires

Schématiquement les lymphocytes B se trouvent dans les follicules des ganglions lymphatiques et dans les corpuscules de Malpighi de la rate, ainsi qu'au niveau des tractus digestif et respiratoire. Les lymphocytes T occupent les aires paracorticales des ganglions et forment des manchons périartériolaires dans la rate ; on les retrouve aussi dans le derme .

Au niveau du sang circulant, la majorité des lymphocytes sont des lymphocytes T: 70 à 80 % dont 2/3 de CD4⁺ et 1/3 de CD8⁺. Les lymphocytes B représentent environ 20% des lymphocytes.

2-4 Les autres populations cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire :

2-4-1 Les cellules K, NK et LAK

Certaines cellules n'expriment ni les marqueurs T ni les marqueurs B et ont une activité lytique envers certaines cibles cellulaires, non médiée par des récepteurs spécifiques pour l'antigène.

Les cellules Natural Killer (NK) se présentent comme de grands lymphocytes à cytoplasme granuleux ; elles expriment à leur surface l'antigène CD56 (NKH-1) et fréquemment CD8 mais pas le CD3 ni le TRC. Elles sont capables de détruire les cellules cancéreuses et les cellules injectées par certains agents pathogènes viraux.

Les cellules K reconnaissent et détruisent les cellules cibles sur lesquelles des anticorps se sont fixés, mais cette activité dénommée ADCC (Anticorps Dependant Cellular Cytotoxicity) n'est pas médiée par le complément et n'implique pas une spécificité des cellules K pour l'antigène.

Enfin, par culture en présence d'interleukine 2 (IL-2), on produit in vitro des cellules LAK (lymphokine Activated Killer cells) dont l'activité antitumorale fait l'objet d'essais thérapeutiques. Cette activité est liée à la stimulation par l'IL-2 de la cytotoxicité de différents types cellulaires : cellules NK, K et cellules T cytotoxiques.

2-4-2 Les cellules phagocytaires :

Ce sont les polynucléaires neutrophiles, les monocytes circulants et les macrophages tissulaires. Elles possèdent des récepteurs pour des sous-unités activées du complément et le fragment Fc des Ig, ce qui leur permet de reconnaître les complexes Ag-Ac et les cellules opsonisées, de les phagocyter et ainsi de les éliminer.

3- Les fonctions lymphocytaires : (43)

Il existe une coopération entre lymphocytes B, T et macrophages, indispensable au déroulement d'une réponse immunitaire normale. Quel que soit le type de réponse, humorale ou cellulaire ; 3 étapes successives sont nécessaires.

3-1 La phase de reconnaissance :

Elle nécessite la transformation de l'antigène par les cellules présentant l'antigène, et l'intervention de 3 types de molécules de reconnaissance : une molécule de classe II du CMH l'immunoglobuline de surface des lymphocytes B et le récepteur T pour l'antigène .

3-1-1 Les cellules présentant l'antigène :

Ce sont essentiellement les macrophages circulants et tissulaires ,notamment les cellules dendritiques des ganglions lymphatiques et éventuellement d'autres cellules ,par exemple endothéliales.

Le macrophage capte l'antigène, le digère dans ses lysosomes, et exprime à sa surface chaque déterminant antigénique en associant avec une glycoprotéine du CMH de classe II.

3-1-2 Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) :

Son rôle essentiel est de gouverner l'interaction entre les cellules immunocompétentes (macrophages , lymphocytes B et T) .

Il existe 2 classes de molécules du CMH :

- Classe I dont les molécules s'expriment à la surface de toutes les cellules nucléés
- Classe II dont les molécules sont présentes que sur les lymphocytes B ,les monocytes, macrophages, les cellules hématopoïétiques très immatures (cellules souches) et les lymphocytes T activés.

3-1-3 Le récepteur T pour l'antigène:

Les cellules T auxiliaires (CD4⁺) reconnaissent l'antigène associé au CMH de classe II c'est-à-dire tel qu'il est présenté par le macrophage. Les cellules T cytotoxiques (CD8⁺) reconnaissent l'antigène sur la cellule cible, associé au CMH de classe I. Ces reconnaissances sont spécifiques par l'intermédiaire d'un récepteur à l'antigène sur la cellule T. La reconnaissance et la stimulation qui en résultent sont contrôlées par des molécules « accessoires », telles CD2, CD5 et CD11 des cellules T et le CD54 des cellules présentatrices.

3-1-4 L'immunoglobuline de surface des lymphocytes B

L'immunoglobuline présente sur la membrane des lymphocytes B sert également de récepteur pour l'antigène qu'elle reconnaît spécifiquement. Les cellules B reconnaissent ainsi les épitopes (déterminants antigéniques) des antigènes libres circulants ou des immuns complexes présents à la surface des macrophages.

3-2 Phase d'activation et prolifération clonale

Le macrophage sécrète l'interleukine 1 (IL-1), qui agit en synergie avec d'autres interleukines pour activer les lymphocytes T auxiliaires au contact de l'antigène et pour induire leur prolifération. Les cellules T activées par l'antigène expriment à leur surface des récepteurs pour l'IL2 (CD25) et des antigènes du CMH de classe II (HLADR). Les lymphocytes B activés expriment également le récepteur pour l'IL2. D'autres antigènes caractérisent également les lymphocytes T et B activés : CD30 ou antigène ki-L, CD71 ou récepteur de la transferrine. L'activation par antigène est suivie, sous l'effet de l'IL2 et d'autres cytokines, d'une expansion clonale des lymphocytes T et B. Celle-ci est précédée de la transformation des lymphocytes en grandes cellules hyperbasophiles synthétisant activement l'ADN : les immunoblastes T et B. Les lymphocytes T donnent ainsi naissance aux « lymphocytes T à mémoire », et les lymphocytes B aux lymphoplasmocytes puis aux plasmocytes sécrétant les immunoglobulines. Dans les centres germinatifs des ganglions et d'autres formations lymphoïdes, les cellules B centro-folliculaires à noyaux clivés sont soumises à une stimulation antigénique permanente.

3-3 Phase effectrice :

Elle correspond à l'interaction entre déterminant antigénique et anticorps ou récepteurs T aboutissant à la neutralisation ou à l'élimination de l'antigène, en coopération avec d'autres cellules (mastocytes, basophiles...)

3-3-1 Réaction humorale

Elle aboutit à la production d'anticorps excrétés dans le plasma et les tissus. Après une phase de latence de durée variable qui peut aller de trois jours à trois semaines, on observe une phase de croissance du taux d'anticorps, puis une décroissance. Les anticorps formés sont initialement de type IgM, puis de type IgG ou IgA, IgD, IgE.

3-3-2 La réaction cellulaire

Il s'agit de toute forme d'immunité où le rôle des anticorps n'est pas prépondérant. La réponse spécifique met en jeu des lymphocytes T cytotoxiques CD8+. Le lymphocyte T cytotoxique se fixe à sa cible ce qui modifie la perméabilité de celle-ci et son éclatement. Les cellules K ont une activité cytotoxique dépendante d'anticorps (ADCC). Le macrophage a également un rôle de cellule effectrice dans la réaction d'immunité cellulaire: les cellules T activées élaborent des lymphokines qui activent les fonctions phagocytaires et bactéricides des macrophages.

3-3-3 Mémoire immunologique

Lors de la réintroduction d'un antigène dans l'organisme, la réaction immunitaire est plus intense et plus rapide et constituée essentiellement d'IgG et d'IgA. Il apparaît une population de cellules constituée par les lymphocytes B et T à durée de vie longue appelés lymphocytes « mémoire ».

4- Les lymphokines (43)

Les lymphokines sont des cytokines médiatrices de la réaction immunitaire. Elles sont sécrétées essentiellement par des lymphocytes T CD4+ en réponse à une stimulation antigénique; elles ne sont pas spécifiques de l'antigène mais par des réactions en cascades, elles amplifient et modulent la réponse immunitaire. C'est ainsi que l'interaction entre le complexe antigènes-molécules de classe II porté par le macrophage et le récepteur de l'antigène du lymphocyte T déclenche une sécrétion d'interleukines, d'interféron et de TNF β .

5- Régulation de la réponse immunitaire (43)

La réponse immunitaire est la résultante de facteurs qui favorisent son développement et de facteurs qui au contraire vont la freiner. Les facteurs sont génétiques et cellulaires.

5-1 Les facteurs génétiques :

L'étroite coopération entre macrophages lymphocytes T et B demande un contrôle génétique rigoureux qu'assurent la coordination et l'expression quantitative de la réponse immune. Il existe des gènes contrôlant la réponse à un antigène donné. Ces gènes ont été localisés à la région du CMH classe I chez la souris et dénommés gènes Ir (immune réponse). Ils conditionnent des bons et des mauvais répondeurs à des déterminants antigéniques donnés.

Enfin des gènes situés en dehors du CMH contrôlent la production d'anticorps chez un individu donné.

D'autres gènes probablement situés dans le CMH contrôlent la génération de cellules T suppressives.

5-2 Les facteurs cellulaires: rôle des lymphocytes T auxiliaires et suppresseurs

La sous population CD4⁺ possède une action inductrice dans les interactions des cellules T entre elles, avec les macrophages ou les lymphocytes B.

Les cellules T suppressives spécifiques ou non de l'antigène inhibent les cellules B ou T. Elles interviennent dans la régulation négative de la réponse immunitaire. Elles interviennent enfin dans le maintien de la tolérance notamment d'un individu à ses propres antigènes.

6- Infection par les VIH /SIDA (26)

6-1 Propriétés structurales des VIH:

Trois gènes principaux communs aux autres Rétrovirus constituent la molécule d'ARN des VIH. Le gène gag contient l'information pour la synthèse des protéines de capsid (p13, p18, p24). Le gène pol code pour les protéines de réplication : transcriptase inverse, intégrase et protéase. Le gène env. code pour les protéines d'enveloppe gp 41, gp110 ou gp120, gp160. D'autres gènes ont pu être identifiés : les gènes tat et rev qui auraient un rôle régulateur, les gènes vif, nef, vpr et vpx dont les rôles sont encore actuellement hypothétiques; le gène vpx n'est retrouvé que dans le VIH 2.

L'analyse comparative de chaque élément de ces virus a montré que le VIH2 était plus proche des virus simiens que le VIH1.

La diversité génétique est l'une des caractéristiques majeures de cette famille de virus. Elle existe à l'intérieur d'un même sous-type humain et chez un même individu. Ce phénomène d'instabilité de la transcriptase inverse est l'un des obstacles à l'élaboration d'un vaccin et pourrait être responsable de difficultés pour l'organisme infecté de contrôler le processus viral.

Définition de la séropositivité:

A l'Institut Pasteur, la présence d'anticorps contre deux produits du gène env. (gp 160, gp 120 gp 41) ; la présence d'anticorps contre les produits de pool (p68, p34) et de gag (p35, p40, p25, p18) n'étant pas exigée.

6-2 Physiopathologie :

Les VIH ont un tropisme important vis-à-vis des cellules exprimant l'antigène CD4 qui s'explique par la très grande affinité que présente la glycoprotéine d'enveloppe gp 110 vis-à-vis de la glycoprotéine CD4 située majoritairement à la surface des lymphocytes T auxiliaires ou helper. Cette affinité explique en grande partie l'atteinte de ces cellules soit par un mécanisme direct de cytotoxicité soit par un mécanisme indirect de nature immunologique dont la conséquence est l'apparition progressive d'un déficit de l'immunité cellulaire. Les cellules de la lignée monocytaire sont également susceptibles d'héberger le virus de manière apparemment latente, car ce n'est que leur différenciation en macrophages qui entraîne une multiplication virale. Ces cellules joueraient le rôle de réservoir, la transmission ne se faisant que de manière intercellulaire. En ce qui concerne les lymphocytes T, l'activation est nécessaire à la réplication du virus dont la transmission peut alors se faire de manière extracellulaire. La variabilité génétique joue un rôle sans doute important dans la persistance de l'infection par échappement à la spécificité de la réponse immune...

L'infection à VIH est une infection latente mais progressive ; l'évolution habituelle se fait vers la diminution progressive des performances de l'immunité cellulaire en même temps qu'augmente la charge virale.

Pour mesurer l'immunodépression, à défaut de pouvoir quantifier en routine la quantité de virus présent chez un patient, on a recours à des marqueurs dits de substitution au premier rang desquels est le nombre de lymphocytes T CD4+ les manifestations opportunistes ne survenant que tard dans l'évolution du déficit immunitaire. C'est donc sur le degré d'immunodépression apprécié par le nombre des lymphocytes T CD4+ que l'on suit en pratique l'infection par le VIH.

6-3 Histoire naturelle de l'infection à VIH:

6-3-1 La phase aiguë de primo-infection :

La séroconversion survient dans 90% des cas dans les quinze jours à trois mois suivant la contamination quel qu'en soit le mode. La primo-infection habituellement silencieuse, réalise dans 20 à 30% des cas un syndrome mononucléosique associant adénopathies disséminées, fièvre, courbatures,

.Les symptômes constitutionnels :

Il s'agit d'une altération de l'état général, d'une fièvre supérieure à 38°C prolongée de plus d'un mois, de sueurs nocturnes abondantes, d'une perte de poids supérieure à 10% du poids initial, d'une diarrhée se prolongeant au-delà d'un mois sans aucune cause identifiable. Ils impliquent de rechercher une étiologie infectieuse ou tumorale (lymphome) avant d'être attribués au seul VIH .

6-3-5 Le syndrome d'immunodéficience acquise :

Il s'agit de la phase évoluée de l'infection à VIH définie par la survenue de manifestations opportunistes infectieuses ou tumorales liées à la dépression profonde de l'immunité cellulaire. Le degré d'immunodépression conditionne des infections opportunistes.

6-3-5-1 Définition du SIDA en milieu tropical :

En l'absence d'autres causes d'immunodépression cellulaire , la définition clinique suivante, associée à la positivité de la sérologie VIH permet le diagnostic du SIDA chez l'adulte en milieu tropical .

Signes majeurs :

- Perte de poids > à 10 % en un mois
- Diarrhée chronique > à un mois
- Fièvre prolongée > à un mois

Signes mineurs :

- Toux chronique à un mois
- Lymphadénopathie généralisée
- Infection herpétique
- Fatigue permanente
- Candidose buccale ou vaginale
- Herpès génital récurrent
- Cancer du col agressif à papillomavirus

Le diagnostic est évoqué devant la présence d'au moins deux signes majeurs associés à au moins un signe mineur .

6-3-5-2 Catégories cliniques selon les nouvelles classifications et définition du SIDA :

Catégorie A :

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

- infection à VIH asymptomatique
- lymphadénopathie généralisée persistante
- primo-infection symptomatique

Catégorie B

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

- angiomatose bacillaire
 - candidose oropharyngée
 - candidose vaginale, persistante fréquente ou qui répond mal au traitement dysplasie du col (modérée ou grave) ,carcinome in situ
 - syndrome constitutionnel ;fièvre $>38,5^{\circ}$ ou diarrhée à un mois
 - leucoplasie chevelue de la langue
 - zona récurrent
 - purpura thrombocytopénique idiopathique
 - salpingite en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens
 - neuropathie périphérique.

Cette catégorisation est hiérarchique c'est à dire une personne classée dans la catégorie B ne peut pas être classée dans la catégorie A même après disparition des signes.

Catégorie C

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

candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire

- candidose de l'œsophage
- cancer invasif du col
- coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire
- cryptosporidiose intestinale supérieure à un mois
- infection à cytomégalovirus autre que le foie , rate ou ganglions

- les lymphomes non hodgkiniens
- la fréquence des cancers épithéliaux

7- Le purpura thrombopénique auto-immun

7 Les médicaments antirétroviraux: (16)

Les analogues des nucléosides, inhibiteurs de la transcriptase reverse sont jusqu'à présent les seuls produits réellement disponibles. Leur efficacité reste cependant incomplète et transitoire. D'autres médicaments, agissant à d'autres étapes de la réplication virale comme les antiprotéases, sont en cours d'évaluation.

Aucun ne permet cependant une éradication complète du virus et de sa partie intégrée dans le génome de l'hôte.

7-1- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse:

Ce sont des analogues nucléosidiques, dont le mécanisme d'action commun est d'inhiber la transcriptase reverse, à des sites distincts et qui doivent tous être triphosphorylés dans les cellules pour être actifs.

7-1-1 La zidovudine (AZT)

La zidovudine ou 3' azido 3' désoxythymidine est un analogue de la thymidine naturelle, elle-même un nucléotide entrant dans la compétition de l'ADN.

7-1-1-1 - Mode d'action de la zidovudine :

Après infection et pénétration dans la cellule hôte, le VIH abandonne son enveloppe; l'ARN viral alors sous le contrôle de la transcriptase inverse, enzyme spécifique des rétrovirus se transforme en ADN proviral pour s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. Cette enzyme pour former de l'ADN transcrit à partir de l'ARN, utilise la thymidine de la cellule hôte.

L'inhibition de la réplication du virus par la zidovudine est due principalement à l'inhibition compétitive de la transcriptase inverse par un métabolite triphosphate de la zidovudine.

En effet, la zidovudine qui constitue un bon substrat de la thymidine kinase, est phosphorylée en zidovudine monophosphate puis diphosphate et enfin triphosphate.

C'est la zidovudine triphosphate qui entre en compétition avec la désoxythymidine triphosphate en tant que substrat de la transcriptase reverse. Une fois incorporée dans l'ADN en cours de synthèse, elle bloque l'élongation par son absence de groupement 3' OH.

7-1-1-2 - Pharmacocinétique :

La zidovudine possède une biodisponibilité moyenne de 65 %. Elle est fixée pour 35 % aux protéines.

L'administration, chez l'homme de 2,5 à 5 mg/kg toutes les 4 heures, permet d'obtenir des concentrations efficaces sur la réplication virale. Sa demi-vie brève, est d'environ 1 heure.

La zidovudine est éliminée par voie rénale, dont 50 à 80 % sous forme glycuconjuguée.

Des interactions ont été détectées sur le plan pharmacocinétique (probenicid) ou clinique (paracétamol), allant dans le sens d'un ralentissement de l'élimination par baisse de l'excrétion rénale ou par compétition au niveau de la glycuconjugaison.

Quelques analogues nucléosidiques:

Didanosine ou ddI

Zalcitabine ou ddC

Lamivudine ou 3TC

Stavudine ou d4T

Abcaviron ou ABC

Les analogues non nucléosidiques:

Nevirapine

Efavirenz

Delavirdine

2- Inhibiteurs de protéases:

Ce groupe de médicaments provoque, in vitro, la formation de particules immatures, incapables d'infecter la cellule, parce que les grands précurseurs protéiques ne sont pas clivés.

Ces molécules ont in vitro une faible cytotoxicité et une grande activité antirétrovirale.

Le Ritonavir : il est très actif in vitro contre le VIH.

Sa biodisponibilité est de 70 %.

Le Ritonavir bloque fortement le cytochrome p450 qui impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments.

Les effets indésirables sont très nombreux et fréquents en particuliers les interactions médicamenteuses.

L'indinavir: également très actif in vitro contre le VIH, sa biodisponibilité est de 40 -60 %.

Sa tolérance est relativement bonne meilleur que celle du Ritonavir.

L'indinavir bloque moins le cytochrome p450 que le Ritonavir, cependant les interactions médicamenteuses sont fréquentes.

Quelques molécules:

Saquinovir

Indinavir

Ampénavir

Tableau : Antirétroviraux Stratégies thérapeutiques initiales
Stratégie recommandée en priorité: association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de protéase

Association de deux inhibiteurs Nucléosidiques		Inhibiteurs de protéase	
AZT+ ddl	1 un des 5	Indinavir	L'un des 3
AZT + ddc		Nelfinavir	
AZT + 3TC			
d4T +ddl			
d4T + 3TC		Ritonavir	

Tableau: Antirétroviraux schémas thérapeutiques de deuxième intention

Traitement initial	Traitement de deuxième intention
2 I.N.	2 I. N. nouveaux + 1 I.P. ou (si I.P. ne peut être prescrit) 2I.N. nouveaux +I.P.
2I.N. +1I.N.N	2I.N. nouveaux + I.P. nouveau ou Saquinovir +Ritonavir (de préférence chez la personne n'a ayant jamais reçu de Saquinovir)+ 2 I.N. nouveau, si possible .
2I.N.+1I.P.	ou 2 I. N. nouveau +1I.P. nouveau +1I.N.N.

III - METHODOLOGIE

Méthodologie:**Cadre de l'étude:**

Notre étude a été réalisée au laboratoire de Biologie médicale de l'Hôpital du Point G, en collaboration avec le centre de soins d'animation et de conseil (CESAC) structure de référence pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH au Mali.

Période d'étude:

Cette étude a été réalisée d'octobre 1998 à avril 2000.

Type d'étude:

Il s'agit d'une étude analytique portant sur 186 sujets séropositifs pour le VIH. Parmi eux 59 ont été sous traitement antiretroviral puisqu'ils sont au stade de SIDA.

Population d'étude:

L'étude a concerné les malades qui viennent en consultation au CESAC et dans d'autres structures sanitaires.

Échantillonnage:**- Critères d'inclusion:**

Ont été inclus dans l'étude tous les malades infectés par le VIH ayant bénéficié d'une numération des lymphocytes T CD3+ CD4+ et CD8+ et ainsi qu'un hémogramme.

Les malades atteints de SIDA qui ont bénéficié d'un hémogramme, d'une numération des lymphocytes T CD3+ CD4+ et CD8+ avant et après un traitement antiretroviral ont également été inclus dans l'étude.

- Critères d'exclusion:

Ont été exclus de l'étude les malades qui n'ont bénéficié que de la numération des lymphocytes T CD3+ CD4+ et CD8+.

Support des données:

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide des dossiers de suivi des malades au CESAC.

Les données biologiques ont été recueillies à l'aide des registres de l'hémogramme, et de la numération des sous-populations lymphocytaires T.

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur le logiciel Epi Info

Critères de définition:

Un taux de lymphocytes T CD4+ < 500/μl a été le critère de définition de lymphopénie T CD4+.

La lymphopénie a été définie par un taux de lymphocytes inférieur à 1000/μl.

La leucopénie est définie par un taux de globules blancs inférieur à 4000 /μl.

La granulocytopénie a été définie par un taux de granulocytes inférieur à 1000/ μ L.

Les variables mesurées:

Les variables mesurées ont été l'âge, le sexe, le taux de lymphocytes totaux, de leucocytes, de monocytes, des lymphocytes T CD3+ CD4+ et CD8+ le statut sérologique pour le VIH et le stade clinique évolutif.

La séropositivité a été retenue sur la base d'une technique ELISA (VIH1 recombinant + Ice murex).

L'hémogramme a été réalisé à l'aide d'un automate d'Hématologie MD II 18.

La numération des sous-populations lymphocytaires a été réalisée à l'aide du FACS COUNT.

Pour la classification en stade clinique évolutif nous avons retenu la classification du CDC 1993.

Aspects éthiques:

Les examens sérologiques ont été effectués après un entretien avec le malade pour obtenir son consentement verbal, ceci est réalisé par les médecins du CESAC.

L'information sur le résultat a été assurée aussi par les médecins du CESAC.

1-Méthode de dépistage de l'infection par le VIH

Ice HIV 1 0 2

1-1 But du test:

Ice HIV 1 0 2 est un test immuno-enzymatique sensible, rapide pour la détection des anticorps spécifiques des virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et 2 dans du sérum ou du plasma.

1-2 Principe de la méthode:

Le test Ice 1 0 2 utilise une protéine de recombinaison contenant des antigènes HIV 1 d'enveloppe et de core, des épitopes immunodominants de l'HIV1 groupe 0 et un épitope immunodominant de l'enveloppe HIV2 préparés par synthèse peptidique. Le conjugué est un mélange de ces antigènes marqués avec l'enzyme peroxydase de Raifort. Ce test est basé sur un principe d'immunocapture des anticorps. Il utilise des cupules sensibilisées avec un mélange d'immunoglobulines monoclonales de souris et polyclonales de lapin capables de fixer spécifiquement les immunoglobulines humaines de types IgM et IgG. Lorsque des échantillons de sérum ou de plasma sont incubés dans des cupules, une proportion représentative des IgG et IgM totales présentes dans l'échantillon est capturée par la phase solide. Les anticorps non fixés sont éliminés par lavage. La détection spécifique des anticorps recherchés est réalisée lors de l'étape d'incubation du conjugué. Les anticorps capturés non spécifiques pour l'antigène n'entraîneront pas la fixation du conjugué. Le conjugué non lié est éliminé par lavage. Une solution contenant du 3 3 5 5 tétraméthyl-benzidine (TMB) et du peroxyde d'hydrogène est ajoutée dans chaque cupule. Les cupules avec du conjugué lié développent une coloration violette qui vire à l'orange quand la réaction est arrêtée par l'acide sulfurique.

1-3 Matériels:

- micropipettes multicanaux de volumes appropriés
- micropipettes 50 à 1000 μ l
- bain marie ou incubateur stable à 37°
- chambre humide d'incubation
- système de lavage de microplaque
- système de lecture de microplaque
- bacs à réactifs jetables

1-4 Réactifs utilisés:

- 1- les cupules avec anticorps
- 2- diluant échantillon
- 3- contrôle négatif
- 4- contrôle positif anti HIV1 et anti HIV2
- 5- diluant conjugué
- 6- concentré conjugué HIV1+2
- 7- concentré conjugué HIV1 groupe O
- 8- diluant substrat
- 9- concentré substrat
- 10- liquide de lavage

1-5 Mode opératoire:

Ajouter 50 μ l de diluant échantillon dans chaque cupule

Ajouter 50 μ l de contrôles négatif dans chacune des trois cupules de A1 à C1

Ajouter 50 μ l de contrôle positif HIV1 dans les cupules D1 et E1

Ajouter 50 μ l de contrôle positif HIV2 dans la cupule F1

Couvrir les cupules avec le couvercle et incuber à 37° pendant trente minutes

A la fin du temps d'incubation, laver la plaque

Immédiatement après le lavage, ajouter 50 μ l de conjugué dans chaque cupule

Couvrir les cupules avec le couvercle et incuber à 37° pendant une heure en atmosphère humide

A la fin du temps d'incubation, laver la plaque

Ajouter 100 μ l de la solution substrat dans chaque cupule

Couvrir les cupules avec le couvercle et incuber pendant trente minutes à l'abri de toute lumière directe

Une coloration violette doit se développer dans les cupules contenant les échantillons réactifs

Dans les 15 minutes, lire l'absorbance de la plaque à 450 nm en utilisant 690 ou 620 nm comme longueur d'onde de référence si possible.

1-6 Contrôle de qualité:

Contrôle négatif : l'absorbance moyenne est inférieure à 0,3 pour un test simple ou inférieure 0,4 pour les tests combinés.

Contrôle positif anti HIV1 et HIV2:

L'absorbance moyenne du contrôle positif HIV1 et HIV2 est supérieure à l'absorbance moyenne du contrôle négatif + 0,6.

les séries ne faisant pas ces critères , doivent être répétées .

Valeur seuil :

calculer la valeur seuil en ajoutant 0,2 à la moyenne des répliqués du contrôle négatif . Ce calcul est validé pour les tests simples et combinés .

1-7 Interprétation des résultats :

Les résultats négatifs : les échantillons donnant une absorbance inférieure à la valeur seuil seront considérés comme négatifs avec le test Ice HIV 1 0 2 .

Les résultats positifs : les échantillons donnant une absorbance égale ou supérieure à la valeur seuil seront considérés comme initialement réactifs.

2-Numération des lymphocytes T CD3+, CD4+ et CD8+:

2.1- Matériels et réactifs:

- Cytomètre de flux (Beckton Dickinson)
- Station de perçage des tubes
- Pipette électronique FACSCOUNT
- FACSCOUNT workstation
- Système fluide
- Papier thermique
- Tubes de nettoyage
- Les réactifs pour FACSCOUNT
- La solution de fixation
- Les réactifs pour contrôle
- Agitateur Vortex
- Tube avec anticoagulant (EDTA_{K3})
- La solution d'hypochlorite de sodium à 5% pour le nettoyage
- Les embouts pour la pipette

2-2Technique:

.Préparation des contrôles :

Utiliser la pipette électronique FACSCOUNT pour pipetter le sang , les billes de contrôle et la solution de fixation :

1- Identifier deux paires de tubes réactifs comme suit :

paire 1 CD4 zéro
CD8 faible

Paire 2 CD4 moyen
CD8 élevé

2 -Agiter les deux paires au Vortex en position renversée pendant 5 secondes , ensuite en position droite pendant 5 secondes .

3 - Ouvrir les tubes de réactifs à l'aide de la station de perçage

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

5 - Ajouter par pipettage 50 µl de sang total normal dans chaque tube

6 - Boucher les tubes et les agiter au vortex en position droite pendant 5 secondes

7- Laisser incuber de 60 à 120 minutes à température ambiante et à l'obscurité
 8 - Déboucher les tubes et ajouter 50 µl de solution de fixation dans chaque tube par pipettage.

9 - Reboucher les tubes et passer les au vortex pendant 5 secondes en position droite

On peut conserver les échantillons marqués pendant un maximum de 24 heures avant d'ajouter les billes de contrôle.

10 - Placer la paire avec billes de contrôle marquée zéro/ faible et la paire avec billes de contrôle marquée moyen/ élevé dans la zone contrôle du poste de travail.

11 - Déboucher les tubes de réactifs

12 - Passer la paire zéro-faible au vortex et ajouter par pipettage 50 µl de billes de contrôle « zéro » dans le tube CD4 zéro

13 - Ajouter par pipettage 50 µl de billes de contrôle « faible » dans le tube CD8 marqué faible

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

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

16 - Analyser avec le système FACSCOUNT dans les 2 heures qui suivent l'addition des billes de contrôle.

.Saisie des informations sur les contrôles et les réactifs :

1 - Appuyer sur la touche (CONTRÔLE) de l'écran FACSCOUNT

2 - Entrer le numéro de lot des billes de contrôle

3 - Entrer les valeurs pour chaque contrôle : Faible , Moyen , Fort

4 - Appuyer sur la touche (CONFIRM)

5 - Entrer le numéro du lot de réactifs

6 - Entrer les valeurs de billes de références CD4 et CD8 correspondant au lot de réactifs

7 - Appuyer sur la touche (CONFIRM)

8 - Entrer le numéro d'identification du contrôle normal

. Analyse des contrôles :

1 - Agiter d'abord au vortex la première paire de tubes (CD4 zéro et CD8 faible) en position droite , pendant 5 secondes

2 - Déboucher le tube CD4 zéro et placer la paire de tubes dans le porte-échantillon , le tube CD4 zéro étant en position d'analyse

3 - Appuyer sur la touche (RUN)

4 - Après analyse reboucher le tube CD4 zéro , déboucher le tube CD8 faible et replacer la paire de tubes dans le porte échantillon , le tube 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 de 1 à 6 avec la seconde paire d'échantillon contrôle (CD4 moyen et CD8 fort)

. Préparation et analyse des échantillons:

Utiliser la pipette électronique FACSCOUNT pour pipetter le sang et la solution de fixation

1 - Incrire 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 secondes et en position droite pendant 5 secondes

3 - Ouvrir les tubes à l'aide de la station de perçage

4 - Mélange le tube de sang total du patient en le renversant 5 fois

5 - Ajouter par pipettage 50 µl de sang total du patient dans chaque tube

6 - Reboucher les tubes et passer les au vortex en position droite pendant 5 secondes

7 - Laisser incuber de 60 à 120 minutes à température ambiante, à l'obscurité

8 - Déboucher les tubes et ajouter par pipettage 50 µl de la solution de fixation dans chaque tube

9 - Reboucher les tubes et passer les au vortex, en position droite pendant 5 secondes

10 - Analyser l'échantillon avec le système FACSCOUNT dans les 24 heures suivant sa préparation

Saisie des informations sur le patient et sur les réactifs :

1 - Appuyer sur la touche (SAMPLE) de l'écran FACSCOUNT

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

3 - Appuyer sur (CONFIRM)

4 - Entrer le numéro d'identification du patient

. Analyse des échantillons cliniques

Reprendre les opérations de 1 à 6 de l'analyse des contrôles

Les réactifs :

Chaque cupule contient les billes de référence et les anticorps monoclonaux conjugués au fluorochrome qui sont stabilisés dans une solution tampon d'azide de sodium à 0,1%.

2-3 Principe de l'opération:

Un tube détermine le nombre absolu des lymphocytes T CD4/CD3. Un autre tube détermine le nombre absolu des lymphocytes T CD8 /CD3. Les 2 tubes mesurent le nombre absolu du total des lymphocytes T CD3. Ensuite on suit la procédure de préparation des échantillons et on passe à la lecture à l'instrument FACSCOUNT.

Le sang total est additionné aux réactifs. Chaque tube contient les anticorps monoclonaux conjugués au fluorochrome spécifique soit aux cellules CD4 soit aux cellules CD8. Après addition de la solution de fixation, on passe l'échantillon à l'instrument. Ici les cellules viennent au contact des rayons

lasers qui causent avec les fluorochromées une fluorescence. Cette lumière fluorescente donne l'information nécessaire à l'instrument de compter les cellules.

La paire de cupule contient en plus des réactifs, du sang, des billes de référence fluorochromées et ont une fluorescence standard pour localiser les cellules et aussi une quantification standard pour la numération des cellules.

L'analyse est automatique. Il identifie la population de lymphocyte T et calcule le nombre absolu de cellules.

Le résultat est imprimé immédiatement, et on a le nombre absolu de lymphocyte T CD4+ CD8- CD3- et le rapport CD4/ CD8.

2-4 - Les facteurs de variations des résultats : (19,20,34,42)

2-4- 1 Les facteurs physiologiques :

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

Le nombre des lymphocytes du sang subit des variations importantes au cours du nyctémère. Ces variations sont importantes pour la population CD4, on a une valeur minimale entre 8 et 12 heures du matin, une augmentation progressive au cours de la journée et un maximum entre 20 et 24 heures. Pour ces cellules la valeur de la numération au moment du pic peut augmenter de 60% par rapport à la valeur circadienne minimale.

Des anomalies du cycle circadien des lymphocytes T CD4+ ont été mises en évidence au 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 différences observées selon le sexe sont en général assez faibles.

Une diminution globale des lymphocytes et des sous-populations réguliers.

Enfin l'exercice physique peut faire augmenter le nombre absolu de lymphocytes T CD4+ et CD8+.

2-4-2 les 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 souvent une augmentation importante et transitoire du nombre des lymphocytes T CD4+, tandis que les infections bactériennes en particulier les infections à *Cryptococcus neoformans* et la tuberculose, peuvent déterminer une diminution durable du nombre des 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 aigu , elle l'est moins en cas de traitement chronique .

Les causes techniques :

La numération des lymphocytes T CD4+ et CD8+ doit être faite par le même laboratoire pour éviter les causes techniques. Lymphocytaires a été observée après un don de sang. La période séparant les deux prélèvements (avant et après don) n'excédant pas dix minutes, ces anomalies ne sont retrouvées qu'à distance du don chez les donneurs

3- La numération formule sanguine:

Elle a été faite à l'aide de l'automate d'Hématologie MD II 18.

RESULTATS:**4.1 Données socio-démographiques des malades.****4.1.1 Distribution des malades en fonction du sexe (Tableau I):**

Le sexe ratio homme/femme a été de 0,88.

Tableau I: Répartition de 186 malades infectés par le VIH selon le sexe

Sexe	Effectif	Fréquence
Masculin	87	46,50%
Féminin	99	53,50%
Total	186	100%

4.1.2 Distribution des malades en fonction de l'origine (tableau II):

Tableau II: Répartition de 186 malades infectés par le VIH selon le service

Service	Effectif	Fréquence
CESAC	121	65,05%
Point "G"	44	23,66%
Externes	21	11,29%
Total	186	100%

4.2 Manifestations hématologiques et immunologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine:

4.2.1 Distribution des malades en fonction du taux des globules blancs (tableau III):

Tableau III: Répartition de 186 malades infectés par le VIH selon le taux des globules blancs

Globules blancs	Effectif	Fréquence
< 4000/mm ³	45	25,27%
4000 - 10000/mm ³	117	62,01%
> 10000 /mm ³	24	12,72%
Total	186	100%

La moyenne = 5074 ±1740

4.2.2 Distribution des malades en fonction du taux des granulocytes, (tableau IV):

Tableau IV: Répartition de 186 malades infectés par le VIH selon le taux des granulocytes

Granulocytes	Effectif	Fréquence
< 1000/mm ³	7	3,71%
1000 - 7000/mm ³	172	92,58%
> 7000/mm ³	7	3,71%
Total	186	100%

La moyenne = 2802±1450

4.2.3 Distribution des malades en fonction du taux des lymphocytes totaux (tableau V):

Tableau V: Répartition de 186 malades infectés par le VIH selon le taux des lymphocytes totaux

Lymphocytes totaux	Effectif	Fréquence
< 1000/mm ³	13	6,89%
1000 - 4000/mm ³	155	83,41%
>4000/mm ³	18	9,70%
Total	186	100

La moyenne = 2318 ± 1131

4.2.4 Distribution des malades en fonction du taux des monocytes (tableau VI):

Tableau VI: Répartition de 186 malades infectés par le VIH selon le taux des monocytes

Monocytes	Effectif	Fréquence
≤ 1000/mm ³	176	94,70%
> 1000/mm ³	10	5,3%
Total	186	100%

La moyenne = 650 ± 113

4.2.5 Distribution des malades en fonction du taux d'hémoglobine

(tableau VII):

Sur 87 hommes 76 ont eu un taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dl. Parmi les femmes 92 ont eu un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl.

Tableau VII: Répartition de 186 malades infectés par le VIH selon le taux d'hémoglobine

	Femmes	Hommes	Total
Présence d'anémie	92 (92,93%)	76 (87,36%)	168 (90,32%)
Absence d'anémie	7 (7,07%)	11 (12,64%)	18 (9,68%)
Total	99 (100%)	87 (100%)	186 (100%)

La moyenne = $9,83 \pm 7,19$

4.2.6 Distribution des malades en fonction du taux de plaquettes

(tableau VIII)

Tableau VIII: Répartition de 186 malades en fonction du taux de plaquettes

Taux de Plaquettes	Effectif	Fréquence
< 150 000/mm ³	51	27,03%
150 000 - 400 000/mm ³	120	64,71%
> 400 000/mm ³	15	8,26%
Total	186	100%

4.2.7 Distribution des malades en fonction des lymphocytes T CD4+

(tableau IX):

La moyenne du taux des lymphocytes T CD4+ a été de $203 \pm 206/\mu\text{l}$.

Tableau IX: Répartition de 186 malades infectés par le VIH selon le taux des lymphocytes T CD4+

Taux des lymphocytes T CD4+	Effectif	Fréquence
< 200/ μl	112	60,22%
200 à 499/ μl	53	28,49%
$\geq 500/\mu\text{l}$	21	11,29%
Total	186	100%

4.3.2 Distribution des malades en fonction des granulocytes et des lymphocytes T CD4+

En examinant le tableau XI on peut faire les constatations suivantes:

- Le taux des granulocytes a été plus élevé chez les malades dont le taux des lymphocytes T CD4+ a été supérieur ou égal à 500/mm³ que chez ceux qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/mm³ (t=2,41; d.d.l.=131; p<0,02).
- Les malades qui ont eu 500 lymphocytes T CD4+/mm³ ou plus ont eu plus de granulocytes que ceux qui ont eu 200 à 499 lymphocytes T CD4+/mm³: la différence n'a pas été significative. De même il n'y a pas de différence entre le taux des granulocytes des malades ayant moins de 200 lymphocytes T CD4+/mm³ et celui des malades ayant eu 200 à 499 lymphocytes T CD4+/mm³.

Tableau XI: Répartition de 186 malades infectés par le VIH en fonction du taux des granulocytes et des lymphocytes T CD4+

Taux des lymphocytes T CD4+	Effectif	Moyenne et Écart-type	Extrêmes
< 200/ μ l	112	2532 \pm 1300/mm ³	1100 à 8150
200 - 499/ μ l	53	2855 \pm 1375/mm ³	500 à 6750
\geq 500/ μ l	21	3295 \pm 1500/mm ³	500 à 7000

4.3.3 Distribution des malades en fonction des lymphocytes totaux et des lymphocytes T CD4+

L'examen du tableau XII permet de faire les remarques suivantes:

- Le taux des lymphocytes totaux a été plus élevé chez les malades qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ $\geq 500/ \text{mm}^3$ que chez ceux qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ $< 200/ \text{mm}^3$ ($t=3,5$; d.d.l.=131; $p<0,001$).
- Le taux des lymphocytes totaux a été plus élevé chez les malades qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ compris entre 200 et 499/ mm^3 que chez ceux qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ $< 200/ \text{mm}^3$ ($\epsilon=2,86$; $p<0,01$). Ce taux a été plus élevé chez les malades ayant eu un taux de lymphocytes T CD4+ $\geq 500/ \text{mm}^3$ que chez ceux qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ compris entre 200 et 499/ mm^3 ; la différence n'est pas significative.

Tableau XII: Répartition de 186 malades en fonction du taux moyen des lymphocytes totaux et des lymphocytes T CD4+

Taux des lymphocytes T CD4+	Effectif	Moyenne et Écart-type	Extrêmes
< 200/ μl	112	1445 \pm 922/ mm^3	160 à 8000
200 - 499/ μl	53	1910 \pm 1000/ mm^3	560 à 7900
$\geq 500/\mu\text{l}$	21	2240 \pm 996/ mm^3	1500 à 5000

4.3.4 Distribution des malades en fonction des monocytes et des lymphocytes T CD4+

L'examen du tableau XIII permet de constater que:

- Le taux des monocytes totaux a été plus élevé chez les malades qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ $\geq 500 / \text{mm}^3$ que chez ceux qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ $< 200 / \text{mm}^3$ ($F=2,028$; d.d.l.=131; $p<0,02$).
- Les monocytes ont été plus importants chez les malades ayant eu ≥ 500 lymphocytes T CD4+/ mm^3 ou plus que ceux qui ont eu 200 à 499 lymphocytes T CD4+/ mm^3 : la différence n'a pas été significative.

Tableau XIII: Répartition de 186 malades infectés par le VIH en fonction du taux moyen des monocytes et des lymphocytes T CD4+

Taux des lymphocytes T CD4+	Effectif	Moyenne et Écart-type	Extrêmes
$< 200 / \mu\text{l}$	112	$338 \pm 165 / \text{mm}^3$	50 à 1500
200 - 499/ μl	53	$445 \pm 260 / \text{mm}^3$	100 à 900
$\geq 500 / \mu\text{l}$	21	$560 \pm 235 / \text{mm}^3$	190 à 800

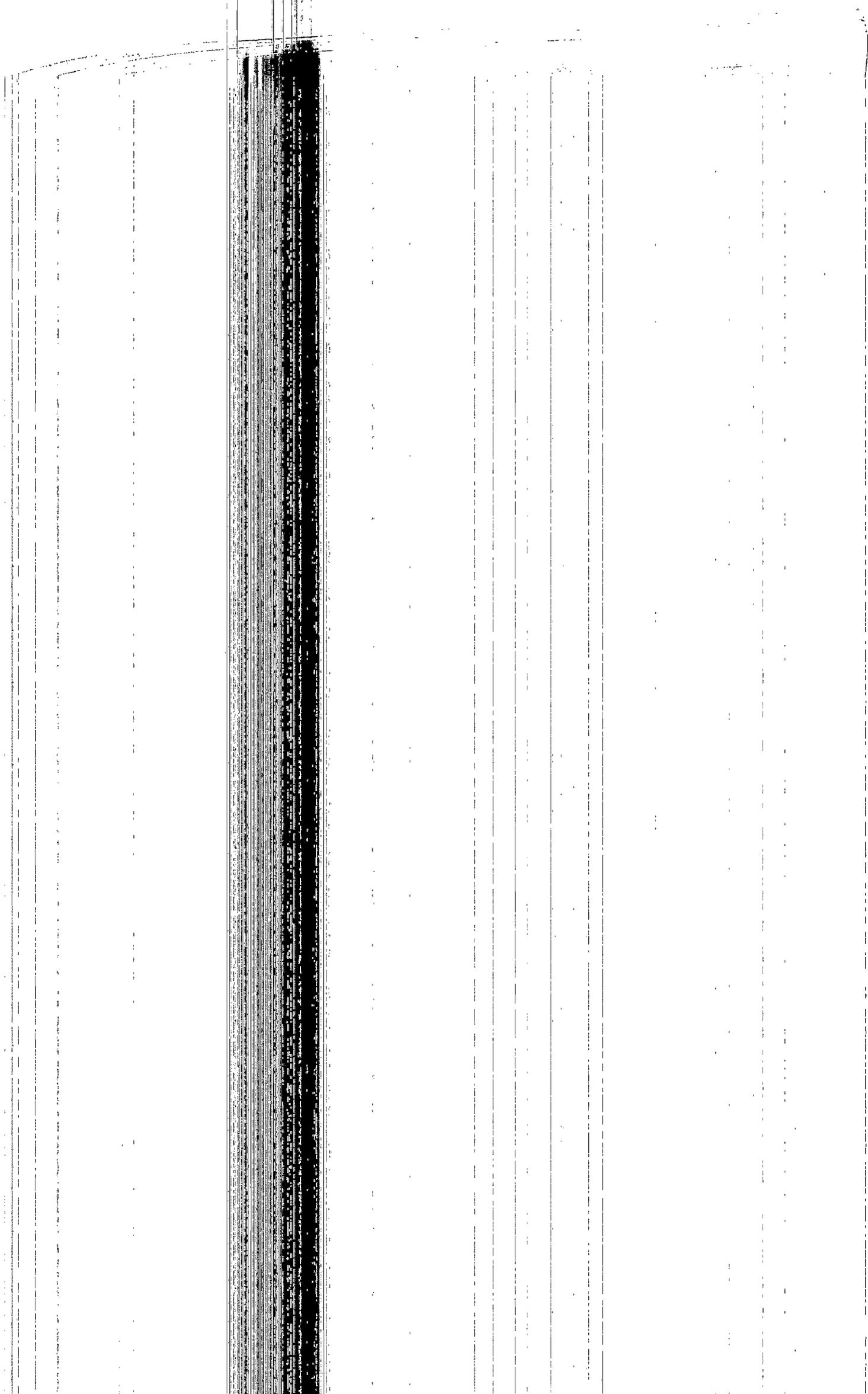
4.3.5 Distribution des malades en fonction de l'hémoglobine et des lymphocytes T CD4+

A l'examen du tableau XIV on peut faire les constatations suivantes:

- L'hémoglobine a été plus importante chez les malades qui ont eu 500 lymphocytes T CD4+ /mm³ ou plus que chez ceux qui ont eu un taux de lymphocytes T CD4+ < 200 /mm³ (F=4; d.d.l.=131; p<0,01).
- L'hémoglobine a été aussi plus importante chez les malades ayant eu un taux de lymphocytes T CD4+ ≥ 500 / mm³ que chez ceux qui ont eu 200 à 499 lymphocytes T CD4+ /mm³; la différence n'a pas été significative.

Tableau XIV: Répartition de 186 malades en fonction du taux moyen d'hémoglobine et des lymphocytes T CD4+

Taux des lymphocytes T CD4+	Effectif	Moyenne et Écart-type	Extrêmes
< 200/μl	112	7 ± 8 g/dl	1 à 9
200 - 499/μl	53	9 ± 7 g/dl	6 à 12
≥ 500/μl	21	12 ± 4 g/dl	10 à 14



4.3.6 Distribution des malades en fonction des plaquettes et des lymphocytes T CD4+:

En examinant le tableau XV on peut faire les remarques suivantes:

- Le taux des plaquettes a été indépendant de celui des lymphocytes T CD4+
- Les plaquettes n'ont pas été plus importantes chez les malades ayant eu 200 à 499 lymphocytes T CD4+ / mm³ que chez ceux qui ont eu moins de 200.
- Par contre elles ont été plus élevées d'une part chez les malades qui ont eu moins de 200 lymphocytes T CD4+ / mm³ (F=6,556; p<0,01), et d'autre part chez les malades ayant eu 200 à 499 lymphocytes CD4+ / mm³ (F= 6,313; p<0,01) que chez ceux qui ont eu 500 lymphocytes CD4+ / mm³ ou plus.

Tableau XV: Répartition des 186 malades en fonction du taux des plaquettes et des lymphocytes T CD4+

Taux des lymphocytes T CD4+	Effectif	Moyenne et écart-type	Extrêmes
<200/ μ l	112	$214 \times 10^3 \pm 205 \times 10^3 / \text{mm}^3$	77×10^3 à 467×10^3
200 à 499/ μ l	53	$267 \times 10^3 \pm 201 \times 10^3 / \text{mm}^3$	116×10^3 à 471×10^3
> 500/ μ l	21	$188 \times 10^3 \pm 80 \times 10^3 / \text{mm}^3$	170×10^3 à 230×10^3

4.4 Résultats du traitement par les antirétroviraux:

4.4.1 Données socio-démographiques:

Tableau XVII: Répartition de 59 malades traités par des antiretroviraux selon l'âge

Âge	Effectif	Fréquence
< 20 ans	1	1,69%
20 à 40 ans	44	74,36%
> 40 ans	14	23,66%
Total	59	100%

Tableau XVIII: Répartition de 59 malades traités par les antirétroviraux selon le sexe

Sexe	Effectif	Fréquence
Masculin	19	32,20%
Féminin	40	67,80%
Total	59	100%

Tableau XIX: Répartition des 59 malades traités par les antirétroviraux en fonction de la situation matrimoniale

Situation matrimoniale	Effectif	Fréquence
Mariés	42	70,20%
Célibataires	10	16,9%
Veufs	6	10,2%
Non précisée	1	1,7%
Total	59	100%

4.4.2 Résultats de la sérologie du VIH (tableau XX)

Tableau XX: Répartition des 59 malades en fonction du type de VIH

Type de VIH	Effectif	Fréquence
Type I	57	96,61%
Type II	2	3,39%
Total	59	100%

4.4.3 États des malades avant le traitement par les antirétroviraux:

4.4.3.1 Répartition des malades en fonction de l'évolution de la maladie (tableau XXI):

Tableau XXI: Classification de 59 malades selon le stade évolutif de la maladie

Stades cliniques	Effectif	Fréquence
Stade A	11	18,60%
Stade B	26	44,10%
Stade C	22	37,30%
Total	59	100%

4.4.4 Manifestations hématologiques avant et après le traitement par les antirétroviraux:

4.4.4.1 Distribution des malades avant et après traitement en fonction du taux des globules blancs (tableau XXIV)

La moyenne des leucocytes a été de $4958 \pm 1796/\text{mm}^3$ avant traitement et de $5308 \pm 1714/\text{mm}^3$ après traitement: la différence n'est pas significative.

Tableau XXIV: Répartition des 59 malades selon le taux de globules blancs

Globules blancs	Avant traitement	Après traitement
< 4000/ mm^3	16 (27,33%)	11 (18,59 %)
4000 - 10000/ mm^3	35 (59,15 %)	40 (67,89 %)
> 10000/ mm^3	8 (13,52 %)	8 (13,52 %)
Total	59 (100 %)	59 (100%)

4.4.4.3 Distribution des malades avant et après traitement en fonction du taux de lymphocytes totaux (tableau XXVI)

La moyenne des lymphocytes totaux a été égale à $2265 \pm 1158/\text{mm}^3$ et à $2426 \pm 1078/\text{mm}^3$ avant et après traitement respectivement.

Tableau XXVI: Répartition des 59 malades selon le taux des lymphocytes totaux

Lymphocytes totaux	Avant traitement	Après traitement
< 1000/ mm^3	5 (8,45%)	2 (3,38%)
1000 - 4000/ mm^3	51 (86,50%)	54 (91,55%)
> 4000/ mm^3	3 (5,05%)	3 (5,07%)
Total	59 (100%)	59 (100%)

4.4.4.4 Distribution des malades avant et après traitement en fonction du taux des monocytes (tableau XXVII):

La moyenne a été égale à $687 \pm 854 / \text{mm}^3$ et à $632 \pm 100 / \text{mm}^3$ avant et après traitement respectivement.

Tableau XXVII: Répartition des 59 malades selon le taux des monocytes

Monocytes	Avant traitement	Après traitement
$\leq 1000 / \text{mm}^3$	55 (93,24 %)	56 (94,93%)
$> 1000 / \text{mm}^3$	4 (6,76 %)	3 (5,07%)
Total	59 (100 %)	59 (100%)

4.4.4.5 Distribution des malades en fonction du taux d'hémoglobine (tableaux XXVIII et XXIX):

Le taux moyen de l'hémoglobine a été de $9,44 \pm 7,50 / \text{dl}$ et de $10,63 \pm 6,57 \text{d} / \text{dl}$ avant et après le traitement antirétroviral respectivement.

Tableau XXVIII: Répartition des 59 malades avant le traitement antirétroviral selon le taux d'hémoglobine

	Femmes	Hommes	Total
Présence d'anémie	32 (80%)	12 (63,16%)	44 (74,58%)
Absence d'anémie	8 (20%)	7 (36,84%)	15 (25,42%)
Total	40 (100%)	19 (100%)	59 (100%)

Tableau XXIX: Répartition des 59 malades selon le taux d'hémoglobine après le traitement antiretroviral

	Femmes	Hommes	Total
Présence d'anémie	29 (72,5%)	13 (68,42%)	42 (71,19%)
Absence d'anémie	11 (27,5%)	6 (31,58%)	17 (28,81%)
Total	40 (100%)	19 (100%)	59 (100%)

4.4.5 État immunitaire des malades avant et après le traitement par les antiretroviraux:

4.4.5.1 Distribution des malades en fonction des lymphocytes T CD4+ et le stade clinique (tableau XXX):

Tableau XXX: Répartition des malades en fonction des lymphocytes T CD4+ et le stade clinique d'évolution

Taux des lymphocytes T CD4+	Stade A	Stade B	Stade C	Total
<200/ μ l	0	4	22	26
200 à 499/ μ l	4	20	0	24
\geq 500/ μ l	7	2	0	9
Total	11	26	22	59

4.4.5.2 Distribution des malades avant et après traitement en fonction du taux de lymphocytes T CD4+ (tableau XXXI):

La moyenne a été respectivement égale à $328 \pm 418/\mu\text{l}$ et à $303 \pm 231/\mu\text{l}$ avant et après traitement antirétroviral.

Tableau XXXI: Répartition de 59 malades atteints de SIDA selon le taux des lymphocytes T CD4+

Taux des lymphocytes T CD4+ / μl	Avant traitement	Après traitement
< 200/ μl	26 (44,07%)	25 (42,37%)
200 à 499/ μl	24 (40,68%)	23 (38,98 %)
$\geq 500/\mu\text{l}$	9 (15,25%)	11 (18,64%)
Total	59 (100%)	59 (100%)

4.4.5.3 Distribution des malades en fonction du taux de lymphocytes T CD4+ et des globules blancs:

Tableau XXXII: Taux moyen des globules blancs en fonction du taux des lymphocytes T CD4+ avant et après le traitement antirétroviral.

Taux de lymphocytes T CD4+/ μl	Avant traitement	Après traitement
< 200/ μl	5359 \pm 1901/ mm^3 n = 26	5533 \pm 1849/ mm^3 n = 25
200 - 499/ μl	4808 \pm 1747/ mm^3 n = 24	5076 \pm 1818/ mm^3 n = 23
\geq 500/ μl	5250 \pm 1190/ mm^3 n = 9	5700 \pm 1713/ mm^3 n = 11

4.4.5.4 Distribution des malades en fonction du taux des lymphocytes T CD4+ et des granulocytes

Tableau XXXIII: Taux moyen des granulocytes en fonction du taux des lymphocytes T CD4+ avant et après le traitement antirétroviral.

Taux de lymphocytes T CD4+/ μl	Avant traitement	Après traitement
< 200/ μl	3121 \pm 1640/ mm^3 n = 26	3085 \pm 1336/ mm^3 n = 25
200 - 499/ μl	2674 \pm 1376/ mm^3 n = 24	2697 \pm 1731/ mm^3 n = 23
\geq 500/ μl	2315 \pm 1567/ mm^3 n = 9	2328 \pm 487/ mm^3 n = 11

4.4.5.5 Distribution des malades en fonction du taux des lymphocytes T CD4+ et des lymphocytes totaux

Tableau XXXIV: Taux moyen des lymphocytes totaux en fonction du taux des lymphocytes T CD4+ avant et après le traitement antiretroviral.

Taux de lymphocytes T CD4+ / μ l	Avant traitement	Après traitement
< 200/ μ l	2065 \pm 1215/ mm^3 n = 26	2328 \pm 1015/ mm^3 n=25
200 à 499/ μ l	2427 \pm 1212/ mm^3 n = 24	2341 \pm 1096/ mm^3 n =23
\geq 500/ μ l	2410 \pm 728/ mm^3 n =9	2824 \pm 1186/ mm^3 n = 11

4.4.5.6 Distribution des malades en fonction du taux des lymphocytes T CD4+ et des monocytes

Tableau XXXV: Taux moyen des monocytes en fonction du taux des lymphocytes T CD4+ avant et après le traitement antiretroviral.

Taux de lymphocytes T CD4+ / μ l	Avant traitement	Après traitement
< 200/ μ l	482 \pm 266/ mm^3 n =26	747 \pm 476/ mm^3 n=25
200 - 499/ μ l	513 \pm 237/ mm^3 n= 24	552 \pm 458/ mm^3 n=23
\geq 500/ μ l	523 \pm 236/ mm^3 n = 9	538 \pm 118/ mm^3 n=11

4.4.5.7 Distribution des malades en fonction du taux de lymphocytes T CD4+ et du taux d'hémoglobine

Tableau XXXVI: Taux moyen d'hémoglobine en fonction du taux des lymphocytes T CD4+ avant et après le traitement antirétroviral.

Taux de lymphocytes T CD4+	Avant traitement	Après traitement
< 200/ μ l	7 \pm 6 g/dl n=26	8 \pm 6 g/dl n=25
200 - 499/ μ l	10 \pm 6 g/dl n=24	11 \pm 7 g/dl n=23
\geq 500/ μ l	14 \pm 7 g/dl n=9	12 \pm 7 g/dl n=11

4.4.5.8 Distribution des malades en fonction du taux de lymphocytes T CD4+ et CD8+

Tableau XXXVII: Répartition de 59 malades en fonction du taux moyen de lymphocytes T CD8+ et des lymphocytes T CD4+ avant et après le traitement antirétroviral.

Taux de lymphocytes T CD4+	Avant traitement	Après traitement
< 200/ μ l	883 \pm 492/ mm^3 n=26	1105 \pm 537/ mm^3 n=25
200 - 499/ μ l	1223 \pm 658/ mm^3 n=24	1073 \pm 516/ mm^3 n=23
\geq 500/ μ l	1249 \pm 602/ mm^3 n=9	1225 \pm 507/ mm^3 n=11

V - DISCUSSION ET
COMMENTAIRES

DISCUSSION ET COMMENTAIRES:

Notre étude analytique a porté sur 186 malades infectés par le VIH. Parmi eux 59 malades ont été sous traitement antirétroviral.

5.1 Méthodologie:

Le recueil des données biologiques a été fait grâce aux registres de laboratoire pour l'hémogramme, et pour la numération des cellules T CD4+ et CD8+.

Les renseignements cliniques ont été obtenus par consultation des dossiers des malades au CESAC.

Nous avons effectué la numération des populations lymphocytaires à l'aide d'un cytomètre à flux FACSCOUNT. Nous avons utilisé 2 tubes contenant chacun les anticorps monoclonaux conjugués au fluorochrome spécifiques soit des lymphocytes T CD4+ soit des lymphocytes T CD8+. Nous avons pratiqué 2 doubles marquages CD3/CD4 et CD3/CD8. L'analyse immunophénotypique des cellules a été basée sur l'analyse de leurs interactions avec un faisceau lumineux: le rayon Laser. Ces interactions aboutissent, d'une part à la diffusion du faisceau, d'autre part à l'émission d'un nouveau faisceau (phénomène de fluorescence). La lumière diffusée renseigne sur la morphologie de la cellule, la lumière émise sur la présence de molécules fluorescentes (anticorps en ce qui concerne l'immunophénotypage). Les signaux lumineux de diffusion et de fluorescence sont traduits en signaux électriques qui sont analysés. L'analyse d'une suspension cellulaire, après incubation avec un anticorps fluorescent permet de déterminer le nombre absolu des cellules qui expriment les molécules CD3, CD4 et CD8. Le cytomètre à flux FACSCOUNT ne permet pas de compter les lymphocytes T CD8+ lorsque leur taux est supérieur à 2000.

Le "Centers For Disease Control" a fait des recommandations pour l'immunophénotypage des malades infectés par le VIH, préconisant l'utilisation de 6 doubles marquages afin d'assurer la détermination des populations lymphocytaires avec fiabilité et exactitude: CD45/CD14

(permettant de définir la fenêtre lymphocytaire qui servira à l'analyse immunologique) contrôles isotypiques (pour déterminer le seuil maximum de réaction non spécifique), CD3/CD4, CD3/CD8 (ces 2 marquages excluent des cellules CD4 et CD8 les cellules qui ne possèdent pas la molécule CD3, les cellules NK plus précisément), CD3/CD19, CD3/CD16 et/ou CD56 (ces 2 marquages déterminent le nombre de cellules B et NK et permettent de vérifier la cohérence des résultats) [8,19]. Deux doubles marquages CD3/CD4 et CD3/CD8 suffisent selon ELBIM et al. ainsi que MARTINI et al. [8,19]. ELBIM et al. ont montré que les taux de CD4+ et CD8+ obtenus en effectuant des doubles marquages ne diffèrent que faiblement, en moyenne, par rapport aux taux obtenus à partir du double marquage CD4/CD8. Ils ont signalé que l'utilisation du triple marquage CD3/CD4/CD8 permet d'exclure de l'analyse les cellules qui ne portent pas la molécule CD3 d'une part et les cellules doublement marquées d'autre part (CD4+ CD8+). Ils ont constaté que la pratique de 6 doubles marquages lors de l'immunophénotypage des malades infectés par le VIH ne semble pas être systématiquement nécessaire [8]. MARTINI et al. ont affirmé que pour la plupart des cliniciens, le nombre absolu des lymphocytes T CD4+ est le paramètre le plus important [19].

Le marquage indirect des sous-populations lymphocytaires par un 2^{ème} anticorps couplé à des particules d'or colloïdal (Immunogold) a été rapporté par CHOLLET-MARTIN et al. Il a existé une corrélation entre l'immunogold et l'immunofluorescence indirecte classique. L'immunogold permet une numération rapide et aisée des lymphocytes T CD4+ et CD8+ [6].

5.2 Caractéristiques socio-démographiques des malades traités par les antirétroviraux:

Les malades avaient un âge minimal de 3 ans. Leur âge maximal était de 55 ans. La tranche d'âge qui a prédominé a été de 20 à 40 ans soit 74,36 %;

ceci s'explique par le fait que c'est l'âge sexuellement actif. Ces résultats confirment ceux de KONATÉ qui a eu un taux de 67 % et de TAGNES qui a eu 71% [13, 35].

La répartition de nos malades selon le sexe montre une proportion plus élevée de femmes que d'hommes. KONATÉ a rapporté que les femmes occupent le pourcentage plus élevé de sérologie positive pour le VIH que les hommes au Mali [14].

La répartition de nos malades en fonction des services montre que le CESAC est le service le plus fréquenté, ceci est dû au fait que c'est la structure de référence pour la prise en charge des malades infectés par le VIH.

5.3 Manifestations hématologiques:

Au Congo Brazzaville le taux d'hémoglobine a été plus faible chez les malades VIH+ que chez les malades VIH-. L'hyperleucocytose a été observée chez les enfants VIH+. La lymphopénie a été plus fréquente chez les hommes VIH+ que chez les hommes VIH-. Chez les enfants VIH- une lymphocytose élevée a été notée. L'éosinophilie a été plus importante chez les sujets VIH- que chez les sujets VIH+ [18]. Différentes manifestations hématologiques sont liées au VIH: lymphomes non hodgkiniens, leucémies aiguës lymphoblastiques, syndromes immunoprolifératifs, maladie de HODGKIN, hémopathies malignes T, leucémies aiguës myéloblastiques, cytopénies (anémie hémolytique, purpura thrombopénique, pancytopénies), anomalie de l'hémostase [27].

Au stade de primo-infection, l'infection par le VIH induit un syndrome mononucléosique [16]. D'autres virus sont responsables du syndrome mononucléosique; ce sont: le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le virus de l'hépatite B, le virus de la rubéole, le virus de la varicelle et du zona, le virus de la rougeole [43].

La lymphocytose peut être provoquée par une infection bactérienne (tuberculose) ou virale (hépatite virale) [43]. La lymphopénie peut être consécutive à une corticothérapie, une aplasie médullaire [43].

Les cytopénies ont été les principales manifestations hématologiques que nous avons rencontrées. Ce sont l'anémie (90,32%), la thrombopénie (27,03%) et la leucopénie (25,27%). En ce qui concerne la leucopénie il s'agit soit d'une granulopénie, soit d'une lymphopénie.

Les leuconéutropénies et les thrombopénies peuvent être d'origines infectieuses (tuberculose, septicémies, paludisme, hépatite virale B, mononucléose infectieuse), inflammatoires ou toxiques (sulfamides, cotrimoxazole) [43]. L'anémie peut être héréditaire (hémoglobinopathie, déficit en glucose -6-phosphate-déshydrogénase), auto-immune [43].

5.4 Sous-populations lymphocytaires:

Nous avons adopté la classification du CDC 1993 [5]. A Hong Kong, KAM et al. ont réparti des adultes Chinois infectés par le VIH en fonction du nombre de lymphocytes T CD4+ en 3 catégories: 1= >220/ μ l (>12%); 2= 100 à 220/ μ l (6 à 12%) et 3= <100/ μ l (<6%). Ils ont constaté que leurs critères de stratification a donné une meilleure discrimination et une valeur pronostique par rapport à ceux du CDC en ce qui concerne l'évolution de l'infection par le VIH [11].

Le taux des lymphocytes T CD8+ a été plus élevé chez nos malades qui ont eu 200 à 499 lymphocytes T CD4+/ μ l que chez les autres [tableau XVI]. Certains de nos 186 malades ont eu un taux de lymphocytes T CD8+ \geq 2000/ mm^3 et cela quel que soit le taux des lymphocytes T CD4+.

Le nombre des lymphocytes T CD8+ ne diminue que tardivement. Au cours de l'évolution et dès la phase asymptomatique, des valeurs élevées peuvent être observées. Une augmentation transitoire, témoin d'une infection virale intercurrente naissante ou déclarée, est fréquente. Parfois, il s'agit d'une augmentation confirmée qui annonce une lymphopénie T CD4+: la surveillance des cellules CD8+ CD38+ s'impose car l'augmentation du nombre de ces dernières au-dessus de 500 cellules/ mm^3 semble de mauvais pronostic chez les malades dont le nombre de lymphocytes T CD4+ est encore élevé avec

VI - CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:

1 - Conclusion:

Les résultats de notre étude sont comparables à ceux de la littérature.

A Bamako, les principales manifestations hématologiques de l'infection par le VIH ont été les cytopénies, anémie, leucopénie, thrombopénie. Parmi les leucopénies il y a eu des granulopénies et des lymphopénies. La lymphopénie T CD4+ a été constatée chez plus de la moitié de nos 186 malades.

La leucopénie, la granulopénie, la lymphopénie et l'anémie ont été importantes au fur et à mesure que le taux des lymphocytes T CD4+ a diminué.

La thrombopénie a été indépendante de la lymphopénie T CD4+.

Une diminution des lymphocytes T CD8+ a été observée chez les malades dont le taux des lymphocytes T CD4+ est inférieur à 200 cellules/ μ l. Le taux le plus important de lymphocytes T CD8+ a été constaté chez les malades qui ont eu 200 à 499 lymphocytes T CD4+/ μ l. On explique cette augmentation de deux manières: il s'agit soit d'une augmentation consécutive à une infection virale intercurrente ou naissante soit d'une augmentation des lymphocytes T CD8+ CD38+.

Le traitement par les antirétroviraux n'a pas amélioré l'état des malades sur le plan biologique (leucopénie, granulopénie, lymphopénie T CD4+). Une légère amélioration de la lymphopénie a été constatée.

L'anémie a été légèrement améliorée, cela est dû probablement à une transfusion.

les malades atteints de VIH avaient une moyenne de TCD4+ < 500 cellules/ μ l, donc une lymphopénie TCD4+.

le traitement antirétroviral n'a pas permis d'augmenter la moyenne TCD4+.

A partir d'un taux de TCD4+ < 500 cellules/ μ l; on a une monocytopénie, une anémie, une lymphopénie.

A un taux de TCD₄⁺ < 500 cellules/ μ l, la survenue d'infection opportunistes est élevée, la toxoplasmose est observée à un taux de TCD₄⁺ < 50 cellules/ μ L.

2- Recommandations

Cette étude étant préliminaire, nous formulons les recommandations suivantes:

- initier d'autres travaux portant sur des malades au stade Sida, des malades simple séropositifs et des personnes saines.
- approvisionner le laboratoire en réactifs pour la numération des lymphocytes T CD₄⁺ et CD₈⁺ pour le suivi correct des malades infectés par le VIH.
- de subventionner le traitement antirétroviral pour qu'un maximum de sujets puissent avoir accès aux soins.
- de pratiquer un hémogramme chez tous les malades infectés par le VIH, à défaut des moyens de faire une numération des lymphocytes T CD₄⁺.

VII - BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] BECK EJ, KUPEK EJ, COMPELS MM, PINCHING AJ.
Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection : not making the good an enemy of the not so perfect. *Int J STD AIDS*, ISSN 0956-4624, 1996; 7 : 422- 8.
- [2] BEGTRUP K, MELBYE M, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ, KNUDSEN K, ANDERSEN PK.
Progression to acquired immunodeficiency syndrome is influenced by CD4 T lymphocyte count and time since seroconversion. *Am J Epidemiol*, 1997; 145 : 629-35.
- [3] BENE MC, KOLOPP SARDA MN, EL KAISSOUNI J, DE MARCH KENNEL A, MOLE C, KOHLER C, FAURE GC.
Automated cell count in flow cytometry : a valuable tool to assess CD4 absolute levels in peripheral blood. *Am J Clin Path*, 1998; 110 : 321-6.
- [4] BRUN-VEZINET E, DESCAMPS D et SIMON F. Virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 1996.
- [5] HALIOUA B et PRAZUCK T. L'infection à VIH : de la clinique au traitement. *Laboratoire Glaxowellcome*, 1996.
- [6] CHOLLET-MARTIN S, LAVIGNE A, GOUGEROT-POCIDALO M A.
Détermination par la méthode Immunogold des sous-populations lymphocytaires T au cours des infections par le virus HIV (LAV/HTL III). *Ann Biol Clin*, 1987; 45 : 304-7.
- [7] DIAGBOUBA S, FUMOUX F, LEDRU E, SANOU P T, BARRO D, MARCHAL G.
Lack of direct correlation between CD4 T lymphocyte counts and induration sites of the tuberculin skin test in human immunodeficiency virus type 1 seropositive patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998; 2 : 317-23.
- [8] ELBIM C, GASTAL C, GOUGEROT-POCIDALO M A.
Évaluation des tests recommandés par le CDC pour la détermination du taux des lymphocytes T CD4+ chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. *Path Biol*, 1994; 42: 830-5.

[18] MAKUWA M, KAKOU J, BEUZIT Y, LOEMBE-NGOMA H, BOURGAREL J et MOULLIA-PELAT JP. Étude de paramètres hématologiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans différentes sous-populations congolaises. *Méd Trop.* 1990; **50**: 463-6.

[19] MARTINI E et ABUAHIN.
Infection à VIH et populations lymphocytaires du sang périphérique. *L'Eurobiologiste*, 1994 ; **28** : 227-36.

[20] MARTINI E, ROQUIN H, GASTAL C et DOINEL C.
Diminution des lymphocytes circulants après don de sang. Incidences sur l'établissement des valeurs de référence des lymphocytes CD4 et CD8. *Ann Biol Clin*, 1988 ; **46** : 327-8.

[21] MERTENS TE and LOW-BEER.
HIV and AIDS : where is the epidemic going ? *Bull WHO*, 1996 ; **74** : 121-9.

[22] MOFENSON LM, HARRIS DR, RICHT K, MEYER WA III, READ JS, MOYE JJR et al.
Serum HIV-1 p24 antibody, HIV-1 RNA copy number and CD4 lymphocyte percentage are independently associated with risk of mortality in HIV-1 infected children. *AIDS London*, 1999; **13**: 31-9.

[23] Organisation Mondiale de la Santé. Planifier le futur: rapport sur la santé dans le monde, Genève: OMS, 1997; 128p.

[24] Organisation Mondiale de la Santé. Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Échelle provisoire OMS proposée pour la détermination des stades de l'infection et de la maladie à VIH. Relevé épidémiologique hebdomadaire.

[25] PENN ML, GRIVEL JC, SCHRAMM B, GOLDSMITH MA, MARGOLIS L.
CXCR4 utilization is sufficient to trigger CD4 T cell depletion in HIV-1 infected human lymphoid tissue. *Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of America*, 1999 ; **96** : 663-8.

[26] PILLY E. Maladies infectieuses. Par APPIT. 1994. 671 p.

[27] PULIK M, LIONNET F, GENET P. Manifestations hématologiques des infections à rétrovirus. *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 1996.

[28] RAVN P, PEDERSEN BK. *Mycobacterium avium* and purified protein derivative specific cytotoxicity mediated by CD4 T lymphocytes from healthy HIV seropositive and seronegative individuals . *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes Human Retrovirology*,1996 ;12 :433-41.

[29] ROSNER E, SIRAGUSA M, SCHALL W, CROSS D, COHN R, HEARN T. Assessment of the impact of a CD4 T cell testing laboratory improvement program . *Archives of Pathology & laboratory Medicine*, 1998;122: 512-9.

[30] ROBERT I, SAMUEL E, THOMAS P. Blood principles and practices of haematology. J. B. Lippincott. Philadelphia. 1995; 2133 -67.

[31] SIBY T, HANNET I, MIRANDA O, DIAW LA, STRASS K, MBOUP S. Norme des sous-populations lymphocytaires chez l'adulte de race noire à Dakar. CISMA Abidjan décembre 1997. 10^{ème} conférence internationale sur le SIDA et les MST en Afrique. Résumé A-946.

[32] SIDA prévention et lutte. Sommet mondial des ministres de la santé sur les programmes de prévention du SIDA organisé conjointement par l'organisation mondiale de la santé et le gouvernement du Royaume Uni. Londres 26-28 janvier 1988 ; 143-8.

[33] SPINO C, KALN JO, DOLIN R, PHAIR JP. Predictors of survival in HIV infected persons with 50 or fewer CD4 cells / mm. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*,1997 ; 15 :346-355.

[34] FARI A. Sous-populations lymphocytaires: les causes d'erreurs. *La Revue prescrire*,1995; 15:206-7.

[35] TAGNE J-C. Valeurs diagnostiques et pronostiques des lymphocytes totaux du sang au cours du VIH/SIDA de l'adulte au Mali. Thèse Méd, Bamako, 1999.

[36] TISSOT O, VIARD JP, RABIAN C, NGO N, BURGARD M, ROUZIOU C et al. No evidence for proliferation in the blood CD4+ T cell pool during HIV infection and triple combination therapy. *AIDS*,1998;12:879-84.

[37] TURNER BJ, MARKSON L, TORONI F. Estimation of survival after AIDS diagnosis : CD4 T lymphocyte count versus clinical severity. *J. Clin Epidemiol*, 1996; 49:59-65.

[38] VANHEMS P, ALLARD R, TOMA E, CYR L, BEAULIEU R.
Prognostic value of the CD4 T cell count for HIV1 infected patients with advanced immunosuppression. *International journal of STD & AIDS*, 1996 ;7 :495-501.

[39] WALLACE MR, MOSS RB, BEECHAM HJ, GRACE CJ, HERSH EM, PETERSON E et al.
Early clinical markers and CD4 percentage in subjects with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*, 1996 ;12 : 358-362.

[40] De WOLF F, SPIJKERMAN I, SCHELLEKENS PT, LANGENDAM M, KUIKEN C, BAKKER M et al. AIDS prognosis based on HIV1 RNA, CD4 +T cell count and functional markers with reciprocal predictive value over time after seroconversion. *AIDS* 1997 ; 11 :1799-1806.

[41] YU LM, EASTERBROOK PJ, MARSHALL T.
Relationship between CD4 percentage in HIV infected people (see comment). *International Journal of Epidemiology* ,1997; 26 :1367-72.

[42] ZENONE T, BOIBIEUX A, COZON G, CHAUMENTIN G, PEYRAMOND D. Tuberculose disséminée et lymphocytopénie CD4 profonde en l'absence d'infection par le VIH. *Méa Mal Infect*, 1997 ;27 : 805-7.

[43] ZITTOUN R, SAMAN A M et MARIE JP. Manuel d'hématologie. Paris: Doin, 1992; 435 p.

VIII - ANNEXES

RESUME:

L'objectif de cette étude était de donner le profil immunitaire des patients infectés par le VIH.

Elle a porté sur 186 malades séropositifs pour le VIH, parmi eux 59 malades étaient sous traitement antirétroviral.

La numération des cellules T CD4+, TCD8+, TCD3+ a été faite l'aide d'un cytomètre de flux FACSCOUNT en utilisant 2 doubles marquages CD3/CD4 et CD3/CD8.

L'hémogramme a été réalisé grâce à l'automate d'Hématologie MDII18.

Sur 186 malades 168 (90,32%) ont eu une anémie, 45 (25,27%) une leucopénie, 51(27,03%) une thrombopénie, 13 (6,89%) une lymphopénie et 7(3,71%) une granulopénie.

Le taux moyen des lymphocytes totaux a été de $1445 \pm 922 / \text{mm}^3$ chez les malades qui ont eu moins de 200 lymphocytes T CD4+ / μl , $1910 \pm 1000 / \text{mm}^3$ chez ceux qui ont eu 200 à 499 lymphocytes T CD4+ / μl et $2240 \pm 996 / \text{mm}^3$ chez ceux qui ont eu au moins 500 lymphocytes T CD4+ / μl .

La lymphopénie T CD4+ a été observée chez 112 (60,22%) sur 186 malades.

Chez nos malades sous traitement antirétroviral l'âge moyen était de 34 ± 9 ans avec des extrêmes de 3 à 55 ans. Les femmes étaient plus nombreuses que les hommes.

Les malades sous traitement antirétroviral avaient une moyenne de lymphocytes T CD4+ = 328 ± 587 cellules/ mm^3 . Après utilisation des molécules antirétrovirales, la moyenne TCD4+ n'a pas augmenté soit = 303 ± 231 cellules/ mm^3 .

La moyenne des lymphocytes totaux était égale à 2265 ± 1185 cellules/ mm^3 .

Mais à partir d'un taux de T CD4+ < 500 cellules/ mm^3 , on a un taux de lymphocytes totaux < 2000 cellules/ mm^3 ; une monocytopenie, une anémie.

La survenue d'infections opportunistes est élevée lorsque le taux des lymphocytes T CD4+ < 500 cellules/ mm^3 .

Mots clés: Infection à VIH, lymphocytes T, cytomètre à flux.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

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