

**Ministère de l'Enseignement  
Supérieure et de la Recherche  
Scientifique**



**Université des Sciences des  
Techniques et Technologies de Bamako**

**Année Universitaire 2021-2022**

**REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple – Un But – Une Foi**



**FACULTE DE  
PHARMACIE**

**Thèse N° \_\_\_\_/**

## **THESE**

# **DYSIMMUNITE LIEE AU VIH AU COURS DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL AU LABORATOIRE DU CHU DU POINT G**

**Présentée et soutenue publiquement le 21/06/ 2022  
devant la Faculté de Pharmacie**

**Par Mme Aïssata SIDIBE**

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

### **JURY**

**Président :**

**Pr Mahamadou DIAKITE**

**Membre:**

**Dr Drissa KONE**

**Dr Seïdina AS DIAKITE**

**Co-directeur :**

**Dr Djibril M COULIBALY**

**Directeur de thèse :**

**Pr Boubacar MAIGA**

## DEDICACES ET REMERCIEMENT

### DEDICACES

Je dédie ce travail

A ALLAH

Le très Haut, le Plus Grand, le tout Clément, le Clairvoyant, le plus Patient, l'Omniscient, l'Omnipotent, le plus Savant, le tout Sachant.

Le Tout Puissant, le très Miséricordieux, le tout Miséricordieux d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme.

Au Prophète Mohamed paix et salut sur lui.

A mon Feu père Soumaïla SIDIBE

Papa, il y a des moments dans la vie où l'on aimerait ramener quelqu'un à la vie, passer juste une journée avec lui, écouter sa voix, lui dire qu'on l'aime et qu'il resterait dans nos cœurs pour toujours et que c'est tellement dur sans sa présence. Père tu étais une personne modeste, humble, patiente, courageuse, qui aimait le travail bien et qui s'est battu pour le bien de sa famille. J'aurai souhaité que tu sois là en ce moment, mais le destin en a décidé autrement. Ce travail est le fruit de ta sincérité, et de ta bonté envers les autres. Qu'Allah t'accorde sa miséricorde. Amen

A ma très chère mère Nabintou SIDIBE

Mama, ce travail est le fruit de ta souffrance, de tes encouragements et soutiens. Tu m'as toujours guidé dans le bon sens. Infatigable travailleuse au service de la famille, ta patience et ton dévouement pour la famille constituent un exemple pour tous. Ton soutien moral et maternel ne nous a jamais fait défaut. Nous avons bénéficié auprès de toi toute la tendresse qu'une mère doit à ses enfants. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Je suis fier de t'avoir comme modèle. Mon amour pour toi ne fera qu'augmenter de jour en jour.

Puisse Allah, le Très Haut, t'accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne te déçoive. Amen

A mon tonton Modibo SIDIBE

Peu de gens savent que tu n'es pas mon père biologique car tu l'as été quand ce dernier a répondu à l'appel d'Allah le Tout puissant. J'ai appris par toi la Crainte de Dieu, la patience, le pardon et la générosité. Auprès de toi je n'ai jamais ressenti l'absence de mon père. Ton affection, ton soutien moral et financière me n'a jamais fait défaut. Tu m'as donné tous ce qu'une fille attend d'un père. Je ne cesserai jamais de t'aimer Papa.

Puisse Dieu, le Très Haut, t'accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne te déçoive. Amen

A mon très cher époux Oumar SAMAKE

Tu m'as émerveillé par ta tendresse et ton sens élevé du respect. Tu m'as aidé à surmonter des moments difficiles au cours de ce travail.

Tu as fait preuve d'un amour indéfectible.

Reçois à travers ce travail l'expression de mon amour réciproque.

A mes frères et sœurs

Tous, autant que vous êtes, cultivons, ensemble l'esprit de famille et restons unis pour toujours. Pour votre affection, votre gentillesse et votre disponibilité, trouvez ici toute ma reconnaissance. Ce travail est le vôtre. Qu'Allah vous bénisse et vous donne une longue vie afin que nous profitons de ce modeste travail. Amen

A mon fils Sékou SAMAKE

L'enfant est une bénédiction d'Allah. Puisse Allah te donner une très longue vie dans la piété entouré de tes amours afin que nous profitons tous ensemble de ce modeste travail.

REMERCIEMENTS

Je remercie Allah et son prophète Mohamed paix et salue sur Lui d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme.

A mon beau père Sékou SAMAKE

Pour votre amour, vos encouragements et surtout pour vos bénédictions. Qu'Allah vous bénisse et vous donne une longue vie.

A mon tonton Amadou SIDIBE

Pour votre soutien moral et financier et pour toutes vos bénédictions, les mots me manquent pour vous exprimer ma reconnaissance. Je vous dis tout simplement merci. Qu'Allah vous bénisse et vous donne une longue vie.

A toute ma famille et belle famille

Pour votre soutien moral, pour votre amour et pour toutes vos bénédictions.

A toute mes amies

Pour votre amitié, pour vos soutiens moraux

A ma promotion, la 12<sup>e</sup> promotion

Pour vos soutiens moraux

A tous mes encadreurs

Pour vos disponibilités, pour votre enseignement et éducation de haute qualité scientifique. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

## HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

### A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Pr Mahamadou DIAKITE

- Docteur en Pharmacie
- PhD en immunogénétique
- Responsable du laboratoire d'Immunogénétique et d'hémoglobinopathie de Parasitologie (MRTC)
- Directeur adjoint du centre de recherche clinique de l'USTTB
- Secrétaire permanent du comité d'éthique (FMOS /FAPH).
- Vice-recteur de l'USTTB

Cher maître,

L'honneur que vous nous faite en acceptant de présider ce jury est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines et professionnelles. Voyez en ce travail, le fruit de tout ce que vous ainsi que les autres maîtres de cette faculté nous avez enseigné.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude, de notre grand respect et de nos remerciements.

### A NOTRE MATRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Boubacar MAIGA

- Titulaire d'un PhD ;
- Maître de conférences en immunologie ;
- Médecin chercheur au MRTC ;
- Modérateur de PROMED-Francophone pour les maladies infectieuses.

Cher maitre,

Vous nous avez honorés en acceptant de nous confier ce travail. Votre simplicité, votre gentillesse et surtout votre esprit de collaboration nous ont beaucoup impressionnés.

Veillez accepter l'expression de notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Dr Djibril Mamadou COULIBALY

- Maître Assistant en Biochimie Clinique à la Faculté de Pharmacie ;
- Pharmacien biologiste;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G;
- Enseignant chercheur.

Cher maître,

Votre amour pour le travail et votre disponibilité à l'égard de tous font de vous un encadreur exceptionnel. Merci pour vos multiples orientations salvatrices tout au long du processus de rédaction. Qu'il nous soit permis, de vous témoigner notre plus haute considération et nos sentiments les plus distingués.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Drissa KONE

- Pharmacien biologiste;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G;
- Secrétaire général du comité technique d'hygiène et de sécurité au CHU du Point G

Cher Maître,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Nous avons avec intérêt, apprécié votre rigueur et votre souci du travail bien fait.

Votre pragmatisme et vos qualités sociales ont marqué notre esprit.

Permettez-nous cher maître de vous adresser nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Seïdina AS DIAKITE

- Docteur en Pharmacie ;
- PhD en Immunologie;
- Maitre-Assistant en Immunologie à la Faculté de Pharmacie.

Cher maitre

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de participer à ce jury et nous exprimons toute notre reconnaissance pour l'intérêt porté à ce travail.

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité. Que ce travail soit le témoignage de notre estime.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**Ac** : Anticorps

**ADCC** : Cytotoxicité Cellulaire Dépendant des Anticorps

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**Ag HBs** : Antigènes du core du Virus de l'hépatite B

**ARN** : Acide Ribonucléique

**AZT** : Zidovudine

**CCR5**: Récepteur C chimiokine de type 5

**CDC**: Center for Disease Control and prevention of Atlanta (Centre pour le contrôle et la prevention des maladies)

**CD4**: Classes de Différenciation 4

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CMH**: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène

**CTL** : Lymphocyte T cytotoxique

**CRF** : Formes Recombinantes Circulantes

**EDS** : Enquête démographique et de santé

**EDTA**: Ethylène Diamine Tétracétate

**ELISA**: Dosage Immuno-enzymatique

**GAG**: Groupe des Antigènes

**Gp 160** : Glycoprotéine d'enveloppe de 160 kilodaltons

**Gp 120**: Glycoprotéine d'enveloppe de 120 kilodaltons

**Gp 41** : Glycoprotéine d'enveloppe de 41 kilodaltons

**HCV** : Virus de l'hépatite C

**IL-2** : Interleukine-2

**IL-6** : Interleukine-6

**IL-10** : Interleukine-10

**INF- $\alpha$**  : Interféron- $\alpha$

**INF- $\gamma$**  : Interféron- $\gamma$

**IgG**: Immunoglobuline G

**LAV**: Virus associé à la Lymphadénopathie

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONUSIDA** : Organisation des Nation Unis pour la lutte contre le VIH/SIDA

**NASBA**: Amplification basée sur des sequences d'acides nucléiques

**NK** : Tueur naturel

**SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

**SIV** : Virus de l'Immunodéficience Simienne

**PVVIH** : Personne Vivant avec le VIH

**TGF- $\beta$** : Facteur de croissance transformant  $\beta$

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumoral  $\alpha$

**TNF- $\beta$** : Facteur de nécrose tumoral  $\beta$

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**URF** : Forme Unique Recombinante

**PCR** : Réaction en Chaîne par polymérase

**%** : Pourcentage



## SOMMAIRE

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY .....	4
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJECTIFS.....</b>	<b>14</b>
<b>3. GENERALITES.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE.....</b>	<b>15</b>
3.1.1. Stabilité physico-chimique.....	15
3.1.2. Historique.....	15
3.1.3. Epidémiologie .....	15
3.1.3.1. Dans le monde .....	15
3.1.3.2. En Afrique .....	16
3.1.3.3. Au Mali.....	16
3.1.4. Classification.....	17
3.1.5. Structure du VIH et de son génome .....	17
3.1.5.1. Structure du VIH .....	17
3.1.5.2. Le génome viral.....	18
3.1.6. Variabilités génétiques :.....	20
3.1.7. La physiopathologie de l'infection à VIH .....	21
3.1.7.1. Mode de transmission.....	21
3.1.7.1.1. Transmission par voie sexuelle.....	21
3.1.7.1.2. Transmission par voie sanguine.....	21
3.1.7.1.3. Transmission materno-fœtale.....	22
3.1.7.2. Cycle de réplication du VIH :.....	22
3.1.7.3. Conséquence de la réplication du VIH.....	23
3.1.7.4. Evolution de la maladie du VIH /SIDA.....	24

3.1.8.	Manifestation clinique de l'infection à VIH .....	25
3.1.8.1.	Classification du VIH/SIDA selon l'OMS .....	25
3.1.8.2.	Classification clinique CDC d'Atlanta de 1993 .....	27
3.1.9.	DIAGNOSTIC : .....	29
3.1.9.1.	Dépistage : .....	29
3.1.9.2.	La confirmation : .....	29
3.1.9.3.	Autres méthodes de détection de l'infection à VIH : .....	29
<b>3.2.</b>	<b>RAPPEL SUR LE FONCTIONNEMENT NORMAL DU SYSTEME IMMUNITAIRE</b> .....	<b>30</b>
3.2.1.	Immunité innée .....	30
3.2.2.	Immunité spécifique.....	31
<b>3.3.</b>	<b>INTERACTION DYNAMIQUE ENTRE LE SYSTEME IMMUNITAIRE ET LE VIH</b>	<b>32</b>
3.3.1.	Tropisme et récepteurs du VIH : .....	32
3.3.2.	Dynamique de l'activation immunitaire et de la réplication virale .....	33
3.3.3.	Réponses immunitaires cellulaires au VIH.....	34
3.3.3.1.	Lymphocytes TCD4+ auxiliaires spécifiques du VIH .....	34
3.3.3.2.	Réponses T cytotoxiques au VIH .....	35
<b>3.4.</b>	<b>DEFICIT IMMUNITAIRE ET CONSEQUENCE IMMUNOPATHOLOGIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIH</b> .....	<b>36</b>
3.4.1.	Lymphopénie CD4+.....	36
3.4.1.1.	Réponses immunitaires cytotoxiques .....	36
3.4.1.2.	Activation pathologique et mort cellulaire .....	37
3.4.1.3.	Perte des capacités de production de lymphocytes CD4 : origine, centrale et périphérique.....	37
3.4.1.4.	Déficit fonctionnel ou anergie des cellules TCD4+ auxiliaires.....	38
3.4.2.	Lymphocyte CD8+.....	38
3.4.3.	Lymphocyte B.....	38

3.4.4.	Les cellules Natural killer (NK).....	39
3.4.5.	La charge virale.....	40
<b>4.</b>	<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>41</b>
4.1.	Type, période et lieu de l'étude .....	41
4.2.	Population d'étude .....	41
4.3.	Critères d'éligibilité .....	41
4.4.	Echantillonnage.....	41
4.5.	Estimation de la taille de l'échantillon.....	41
4.6.	Les variables à étudier.....	42
4.7.	Méthodes d'étude :.....	42
4.7.1.	Prélèvements .....	42
4.7.2.	Techniques utilisées .....	43
4.8.	Saisie et analyse des données :.....	48
4.9.	Aspects éthiques : .....	48
<b>5.</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>49</b>
5-1.	Caractéristiques socio-démographiques des patients .....	49
5-2.	Les paramètres immunologiques et virologiques .....	54
<b>6.</b>	<b>COMMENTAIRES ET DISCUSSION</b> .....	<b>60</b>
6-1.	Résultats.....	60
6-2.	Approche méthodologique.....	63
<b>7.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>65</b>
	<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>66</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>67</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>75</b>
	<b>Fiche signalétique :</b> .....	<b>76</b>
	<b>SERMENT DE GALIEN</b> .....	<b>77</b>

## 1. INTRODUCTION

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dont il existe deux sous types (VIH-1 et VIH-2) infecte et détruit les lymphocytes T auxiliaires (T4) [1]. Ce qui entraîne une lymphopénie et un déficit de l'immunité à médiation cellulaire, favorisant ainsi le développement de nombreuses infections opportunistes [2].

On observe une dysimmunité liée aux infections et à la lymphopénie TCD4 [3], Caractérisée par un trouble du système immunitaire qui est l'ensemble des moyens qu'a l'organisme pour se protéger des infections et agents pathogènes.

Les manifestations cliniques de l'infection par le VIH sont extrêmement variées. En dehors de tout traitement, le délai médian entre la séroconversion et la survenue du sida est à environ 8 ans. Le sida représente la forme tardive et compliquée de l'infection par le VIH. [4]

Les infections par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) constituent actuellement un problème majeur de santé publique. Les modes de transmission identiques de ces virus font suggérer le risque de leur co-infection. Ainsi la co-infection par le VHB est observée chez 10% des malades infectés par le VIH et dans cette même population la prévalence de l'infection par le VHC serait de 9 à 25% [5].

En Afrique des prévalences de 4 à 11 % ont été rapportées pour la coïnfection VIH et VHB et de 3 à 7% pour la coïnfection VIH et VHC [6].

Au Mali, des études faites en milieu urbain rapportent une prévalence de 13,9% pour le VHB [7], une prévalence de 3,4% pour le VHC [8].

Par ailleurs, on estime en fin 2020, 37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes vivaient avec le VIH dont 36.0 millions [28.9 millions–43.2 millions] d'adultes et 1.7 million [1.2 million–2.2 millions] d'enfants (0-14 ans).

Le nombre de nouvelles infections était de 1.5 million [1.0 million–2.0 millions] en 2020. La même année il y a eu 680 000 [480 000–1.0 million] de personnes sont décédées de maladies liées au sida en 2020. L'accès à la thérapie antirétrovirale a concerné 28,2 millions de personnes en 2021 [9].

En 2020, l'Afrique de l'Ouest et du Centre a enregistré 4,7 millions de personne vivant avec le VIH dont 3,5 millions de personnes sous traitement antirétroviral [9].

Au Mali le nombre total des PVVIH régulièrement suivi sous ARV est passée de 37902 (58% en 2016) à 45459 (58,8 %) en 2018 [10]. Selon EDS-V, la prévalence au VIH est estimée à 1,1% dans la population générale.

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression clinique de la maladie vers le stade SIDA en restaurant une immunité normale. Pour cela, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants [11].

Bien que la chimiothérapie antirétrovirale restaure l'immunité par une suppression virale, nous constatons une dissociation immunovirologique chez certains patients, ce qui nous fait pencher davantage sur la question de l'immunité au cours de l'infection à VIH tout en étudiant les comorbidités liées aux hépatites.

Quels sont les troubles immunitaires rencontrés chez les PVVIH ? Existe-t-il une dysimmunité chez les personnes infectées par le VIH après suppression virale ?

## **2. OBJECTIFS**

### **Objectif général**

Evaluer les troubles de l'immunité au cours du traitement antirétroviral au CHU du Point G.

### **Objectifs spécifiques**

1. Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des patients
2. Déterminer la séroprévalence des coinfections avec les hépatites B et C
3. Déterminer le taux des lymphocytes TCD3+ ; TCD4+ et TCD8+ chez les patients
4. Analyser les troubles immunitaires en fonction de la virémie.

### **3. GENERALITES**

#### **3.1. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE**

##### **3.1.1. Stabilité physico-chimique**

Les VIH sont des virus fragiles, inactivés rapidement par les agents physicochimiques tels que l'eau de javel (solution à 10 %), l'alcool (70 %), des solutions à des pH>10 ou pH< 6, à un chauffage de 56 degrés pendant 30 minutes.

A haute concentration, ils pourraient survivre 15 jours à 20 degrés et presque 11 Jours à 30°C [12].

##### **3.1.2. Historique**

L'épidémie de sida a été découverte le 5 juin 1981 [13, 14] par le Center for Disease Control and prevention d'Atlanta aux Etats-Unis, après l'annonce d'une recrudescence dans les villes de Los Angeles, San Francisco et de New York, de cas de pneumonies à *Pneumocystis carinii* et de maladie de Kaposi. Ces deux maladies ont pour particularité d'infecter les personnes immunodéprimées. Les premiers malades sont tous homosexuels, ce qui fait que ce syndrome, qui ne portait pas encore le nom de sida, était appelé le syndrome gay ou cancer gay. Mais dans les mois qui suivent, d'autres personnes sont infectées, des toxicomanes par injection, des hémophiles et des haïtiens. Ce phénomène a permis d'avancer l'hypothèse rétrovirale de cette entité, caractérisée par l'altération de l'immunité cellulaire. Plusieurs virus sont mis en cause.

Ainsi en 1983 l'équipe de l'Institut Pasteur dirigée par le Professeur Luc Montagnier isola le virus responsable du SIDA : HIV-1 (virus de l'immunodéficience humaine). Le 18 juillet 1986, un second virus sera découvert par l'équipe de Luc Montagnier chez un patient venant d'Afrique de l'ouest : le VIH-2.

##### **3.1.3. Epidémiologie**

###### **3.1.3.1. Dans le monde**

En fin 2020, 37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes vivaient avec le VIH dont 36.0 millions [28.9 millions–43.2 millions] d'adultes et 1.7 million [1.2 million–2.2 millions] d'enfants (0-14 ans), 84% de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut VIH [9].

Environ 6,1 millions de personnes ne savaient pas qu'ils vivaient avec le VIH en 2020.

En 2020, 1.5 million [1.0 million–2.0 millions] de personnes sont devenues nouvellement infectées par le VIH contre 2,8 millions [2,0 millions – 3,7 millions] en 1998, 79.3 millions [55.9 millions–110 millions] de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie. La même année, 680 000 [480 000–1.0 million] de personnes sont décédées de maladies liées au sida dans le monde contre 1,7 millions [1,2 millions – 2,4 millions] en 2004 et 1,1 millions [830 000 – 1,6 millions] en 2010, 36.3 millions [27.2 millions–47.8 millions] de personnes sont décédées de suite de maladies liées au sida depuis le début de l'épidémie. [9].

En 2021, 28,2 millions de personnes avaient accès à la thérapie antirétrovirale, en 2020, 73% de toutes les personnes vivant avec le VIH avaient accès au traitement. [9].

### **3.1.3.2. En Afrique**

En Afrique subsaharienne, les femmes et les filles représentaient 63 % de toutes les nouvelles infections à VIH [9]. L'Afrique de l'Est et du Sud reste les régions les plus touchées par le VIH, 20.6 millions [16.8 millions – 24.4 millions] de personne vivant avec le VIH en 2020, 670 000 [470 000 – 930 000] de nouvelle infection à VIH dont 600 000 [410 000 – 830 000] de personne âgée de 15 ans et plus et 75 000 [49 000 – 130 000] âgées de 0 à 14 ans, 310 000 [220 000 – 470 000] décès liés au Sida, 16.0 millions [15.4 millions – 16.1 millions] de personnes ayant accès au traitement. En 2020, l'Afrique de l'Ouest et du Centre a enregistré 4.7 millions [3.9 millions – 5.8 millions] de personne vivant avec le VIH, 240 000 [170 000 – 310 000] de personnes nouvellement infectées dont 230 000 [170 000 – 300 000] de 15 ans et plus et 13 000 [8100 – 18 000] personnes de 0 à 14 ans, 130 000 [87 000 – 200 000] décès liés Sida, 3.7 millions [3.5 millions – 3.6 millions] de personnes sous traitement antirétroviral [9].

### **3.1.3.3. Au Mali**

Au Mali, le premier cas de SIDA a été identifié en 1985 au Centre Hospitalière Universitaire Gabriel Touré [15].

La première enquête de séroprévalence a été réalisée en 1987 et avait donné une prévalence estimée entre 1 et 5% dans la population générale, une forte prévalence chez les prostituées (39 %) mais une faible prévalence chez la femme enceinte en milieu urbain (1 %) [16].

En 1999, on estimait à 130.000 le nombre de personnes vivant avec le VIH dont 5069 cas de sida (53% des hommes) selon EDS-III.



Les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH sont réalisés en 2012/2013 dans la population générale adulte au cours de l'enquête démographique et santé au Mali ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1%. Le Mali est un pays à épidémie généralisée du VIH, à prévalence basse avec tendance à la stabilisation. Les femmes sont plus touchées que les hommes respectivement 1,3% et 0,8% [17].

Cependant la séroprévalence reste élevée au sein des populations clés notamment professionnel de sexe 24,3% ; les hommes ayant les rapports sexuels avec d'autres hommes 13,7%, les utilisateurs des drogues injectables 5,2%. La prévalence du VIH chez les femmes enceintes dépistées était de 2,9% selon le rapport de surveillance 2012. [17].

### **3.1.4. Classification**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartient à la famille des Retroviridae et à la sous famille des Orthoretrovirinae, car il possède la transcriptase inverse, qui a la propriété de "rétro transcrire" le matériel génétique viral (ARN) en ADN proviral. Son genre est celui des Lentivirus, c'est à dire les virus qui provoquent une maladie à évolution lente [18].

### **3.1.5. Structure du VIH et de son génome**

#### **3.1.5.1. Structure du VIH**

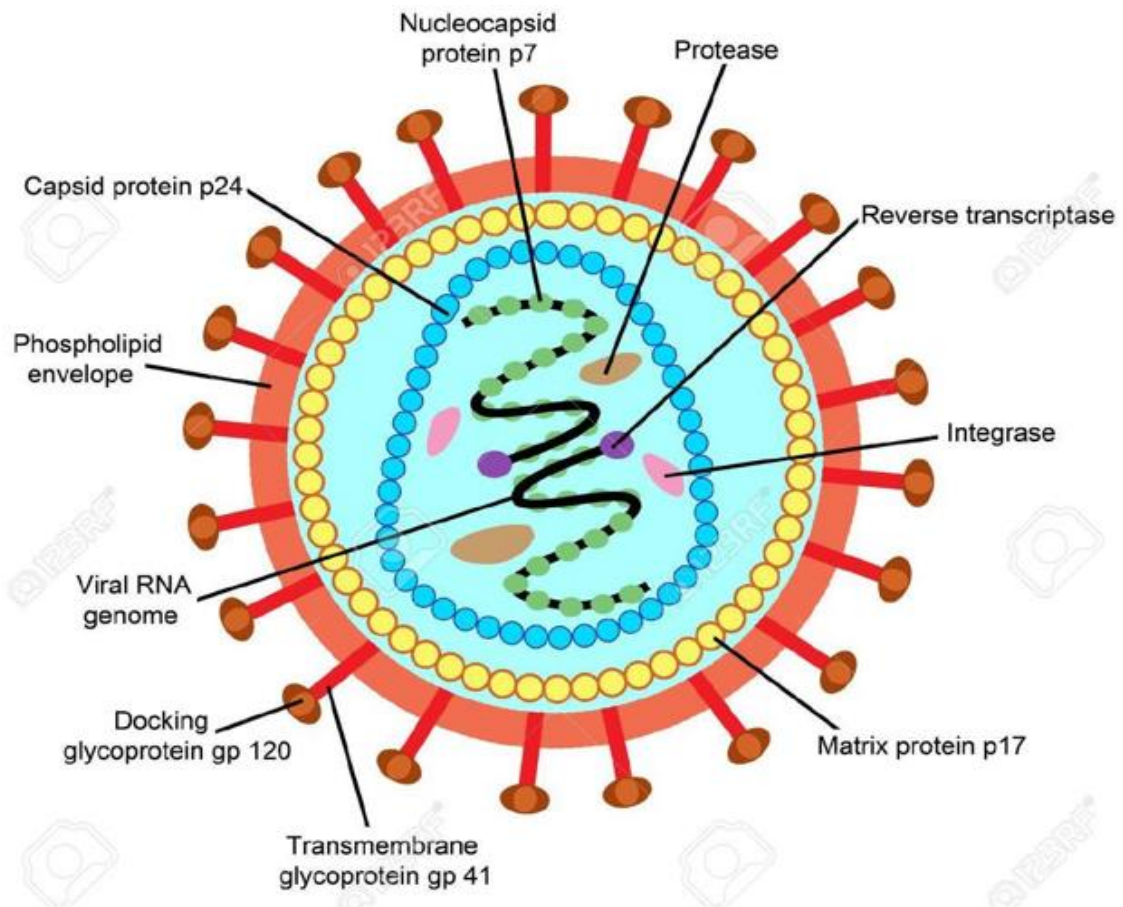
Le VIH est une particule sphérique de diamètre de 80 à 120nm constitué :

❖ D'une enveloppe virale composée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp41. Gp120 est une glycoprotéine membranaire de surface qui joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte ; la molécule gp41 est transmembranaire, elle traverse la bicouche lipidique et joue un rôle critique dans le processus de fusion

❖ D'une matrice protéique (MA) qui se trouve à l'intérieure de l'enveloppe, constituée de la protéine virale p17

❖ Du noyau, protégé par une capsid composée de protéines p24. Le génome viral contenu dans la capsid est constitué de deux copies d'ARN simple brin, accompagné d'enzymes :

- La transcriptase inverse p66/p51 ou rétrotranscriptase qui rétro transcrit l'ARN viral en ADN viral
- L'intégrase p32 qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire
- La protéase p12 qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p160. La protéase est présente dans la capsid [19].



**Figure 1 : Schéma de la structure du VIH [19]**

### 3.1.5.2. Le génome viral

Le génome diploïde du VIH est constitué environ de 10 000 paires de bases. Il est composé de trois gènes principaux qui sont :

❖ Le gène gag :

Gag signifie « gène de l'antigène de groupe ». Il code pour les protéines de la nucléocapside appelée également core.

❖ Le gène pol :

Le gène pol (pour polymérase) permet la synthèse de trois enzymes indispensables à la réplication du virus : la transcriptase inverse, l'endonucléase ou intégrase et la protéase

❖ Le gène env :

Le gène env (pour enveloppe) permet la synthèse des glycoprotéines d'enveloppe.

A chaque extrémité de l'ADN proviral il existe une même séquence de gènes LTR (Long Terminal Repeat) qui permet l'intégration au génome de l'hôte [20].

A la suite du gène « env » on retrouve au moins 6 gènes viraux supplémentaires qui sont tat, rev, nef, vif, vpr et vpu (ou vpx pour le VIH-2). Ils interviennent dans la régulation de l'expression des protéines virales, favorisant ainsi la multiplication du virus [19]. Les 3 protéines principales induisent la synthèse de précurseurs polyprotéiques.

Ces polyprotéines sont synthétisées dans la cellule infectée, et elles sont clivées

- en protéines internes par la protéase virale
- en protéines d'enveloppe par des protéases cellulaires

Le gène gag synthétise un précurseur intracellulaire de 55 kilodaltons (KDa) nommé p55. P55 sera ensuite divisé en :

- p24 (24 Kda) : protéine majeure de la capsid
- p17 (17 Kda) : phosphoprotéine N-terminale, protéine de matrice
- p15 (15 Kda) : nucléoprotéine C-terminale qui sera elle-même clivée au cours de la maturation en deux protéines p9 et p7

Le gène env synthétise un précurseur glycosylé intracellulaire de 160 KDa appelé gp 160. GP 160 sera par la suite clivé en :

- glycoprotéine de surface (GpSU) gp 120
- glycoprotéine transmembranaire (GpTM) gp41

Le gène pol permet la synthèse d'un précurseur polyprotéique p160.

P160 sera divisé en :

- p12, indispensable à la maturation des virions,
- une transcriptase inverse ou p51-p68
- une endonucléase ou intégrase ou p34 à l'origine de l'insertion de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte [20].

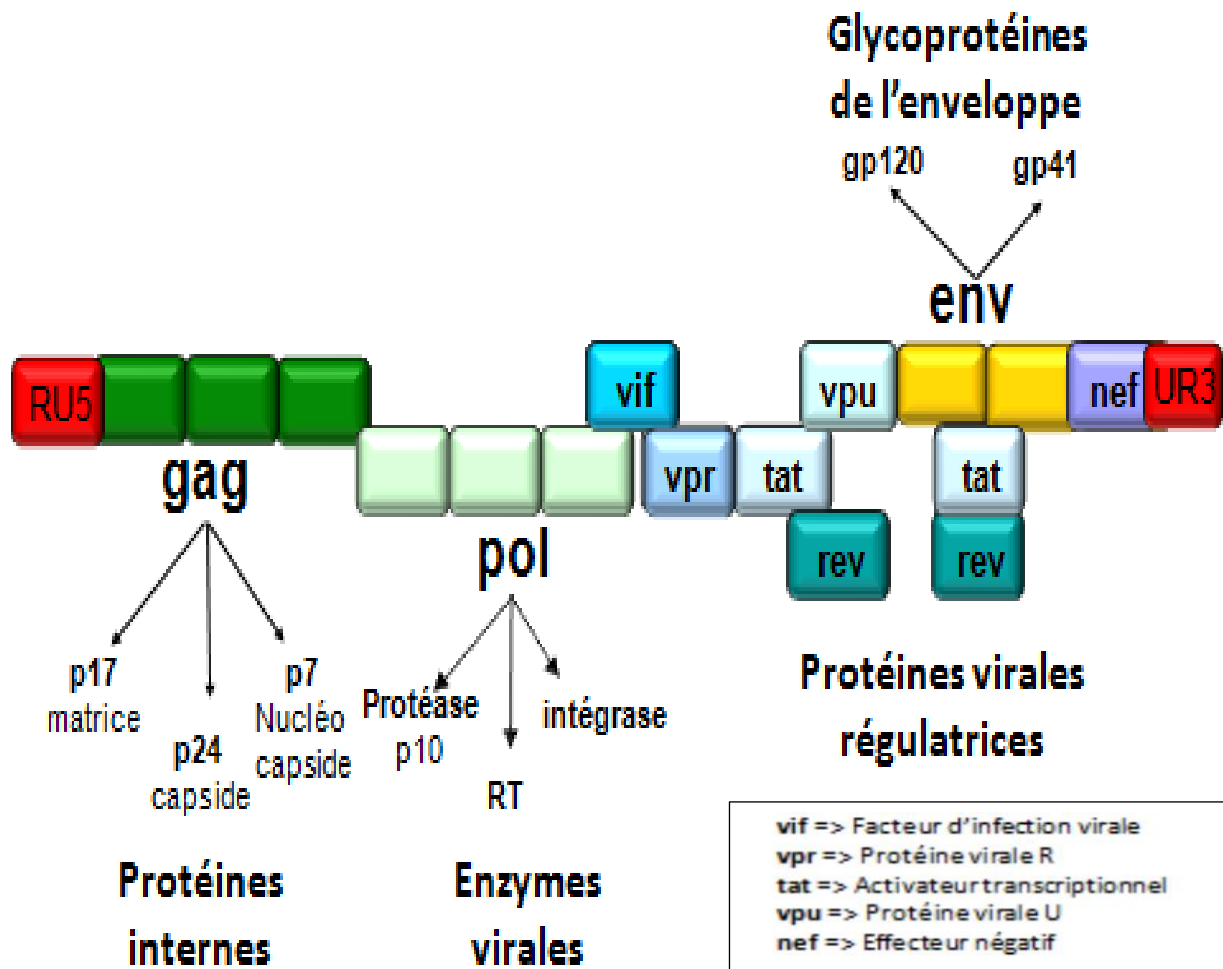


Figure 2 : Génome du VIH [NIH, 1994

### 3.1.6. Variabilités génétiques :

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine est un virus qui a une très importante variabilité génétique. Il présente ainsi une très grande diversité. Deux types ont été découverts :

- VIH-1, le plus présent dans le monde
- VIH-2, moins contagieux que VIH-1. Il sévit principalement en Afrique de l'Ouest. Il comprend le VIH-2A et le VIH-2B.

Au sein de chaque type existent plusieurs groupes qui, à leur tour, comportent des sous-types. Depuis 1998, le VIH-1 est classé en trois groupes auquel s'ajoute un quatrième découvert en 2009 :

- Groupe M (pour major group)
- Groupe O (pour outlier group)
- Groupe N (pour non-M, non-O group)
- Groupe P

Le groupe M est subdivisé en 9 sous-types (A à D, F à H, J et K), 96 CRFs (Circulating Recombinant Forms) et plusieurs URF (Unique Recombinant Forms) [19].

Le VIH-2 est subdivisé en 8 groupes (d'A à H).

### **3.1.7. La physiopathologie de l'infection à VIH**

#### **3.1.7.1. Mode de transmission**

Le VIH est présent dans tous les liquides biologiques de l'organisme des personnes vivant avec le VIH. Mais tous les liquides du corps humain n'ont pas le même pouvoir de transmission. On le trouve en quantité trop faible dans la salive, la sueur, les larmes, les vomissements ou l'urine pour être transmis.

Par contre, le sang, le sperme, le liquide séminal (liquide transparent qui s'écoule au début de l'érection), les sécrétions vaginales, le liquide anal (rectal) et le lait maternel peuvent transmettre le VIH [18].

Par conséquent, il existe trois modes de transmission du VIH qui sont :

- La transmission par voie sexuelle,
- La transmission par voie sanguine et
- La transmission par voie materno-fœtale.

##### **3.1.7.1.1. Transmission par voie sexuelle**

Elle représente la voie de contamination la plus répandue. Le virus se trouve dans les sécrétions sexuelles (sperme, liquide séminal, glaire cervicale), peut être transmis lors des rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels par contact des muqueuses (du vagin, du pénis, du rectum, de la bouche) avec ces sécrétions ou avec du sang contenant le virus. Le risque de contamination par cette voie est augmenté : lors de premier rapport sexuel, des règles de la femme, des lésions de muqueuses, de la présence des infections sexuellement transmissibles, de la multiplication des partenaires [19].

##### **3.1.7.1.2. Transmission par voie sanguine**

Elle peut se faire de trois manières :

- Piqûres accidentelles avec une aiguille contaminée par du sang.
- Transfusion sanguine ou de dérivés sanguins ou transplantation d'organe d'un donneur séropositif. Ce mode de contamination a diminué du fait de dépistage systématique lors des dons du sang.
- Toxicomanie par voie intraveineuse avec partage de seringue [19].

### **3.1.7.1.3. Transmission materno-fœtale**

Le virus est capable de traverser la barrière hémato-placentaire et ainsi de contaminer in utero un fœtus. Le cas le plus fréquent semble être toutefois lors de l'accouchement (contamination par voie sanguine et par les sécrétions vaginales). De plus, le virus se retrouve dans le lait maternel, d'où une contamination lors de l'allaitement (cas fréquent surtout en Afrique). Heureusement, aujourd'hui, grâce à un accompagnement médical adapté et la prise d'un traitement, les mères séropositives peuvent donner naissance à un enfant non contaminé [21].

### **3.1.7.2. Cycle de réplication du VIH :**

Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4 à leur surface. Ainsi, les lymphocytes TCD4+, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales cérébrales peuvent être infectés par le VIH [21].

Le cycle de réplication du VIH a été divisé en plusieurs étapes :

- Attachement : Le virus grâce à sa glycoprotéine GP120 entre en contact avec une protéine CD4 de la cellule ce qui entraîne des modifications de la forme des protéines de surface de la cellule hôte et permet à la GP120 de se fixer sur un corécepteur (le CCR5 ou le CXCR4).
- Pénétration : la membrane du virus et du lymphocyte fusionne et la nucléocapside du virus pénètre dans le cytoplasme.
- Décapsidation : la capsid se dissocie libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.
- Intégration : l'ARN viral est retranscrit en ADN double brin grâce à la reverse transcriptase virale. Cet ADN pénètre dans le noyau où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARNm Par l'ARN polymérase cellulaire.
- Traduction : les ARN messagers viraux sont traduits en 3 précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases pour donner les différentes protéines du virus.
- Assemblage : les protéines virales et ARN viral s'associent pour reconstituer des virus mais sans enveloppe. Les protéines virales s'intègrent à la membrane du lymphocyte.
- Bourgeonnement : le virus bourgeonne emportant un fragment de la membrane plasmique cellulaire.
- Libération : ces nouveaux virus sont déversés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter d'autres lymphocytes T4 activés [22].

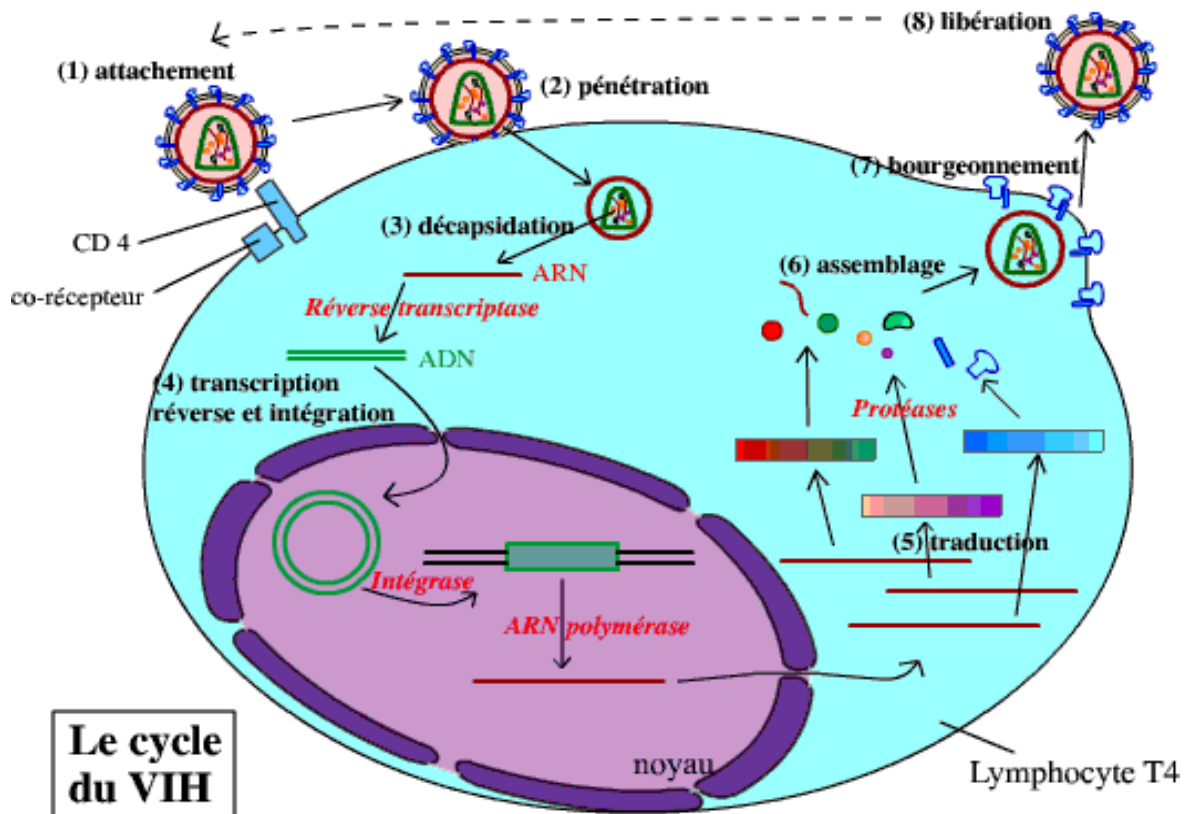


Figure 3 : Schéma du cycle de réplication du Virus de l'Immunodéficience Humaine [20]

### 3.1.7.3. Conséquence de la réplication du VIH

De multiples facteurs semblent jouer un rôle dans l'évolution lente de la maladie induite par le VIH. En dépit de la réponse immunitaire de l'hôte, probablement trop lente à s'établir, contrairement aux altérations immunes induites par le virus, l'infection VIH est persistante. Cette infection chronique de l'hôte est liée à l'infection rapide de tissus lymphoïdes, à l'établissement précoce de réservoir viraux (cellules présentatrice d'antigènes, mais aussi lymphocytes CD4+ au repos) et à la réplication constante du virus in vivo [23].

Cette réplication constante conduit à l'émergence et/ou la sélection de variants viraux qui échappent aux réponses immunes de l'hôte [24]. La réplication constante du virus in vivo se traduit par un renouvellement rapide et permanent de nouveaux virions circulants (environ 10<sup>9</sup> virions par jour) dont résulterait l'accroissement régulier de la charge virale tissulaire et circulante, observé au cours de l'évolution de l'infection [25].

Cette charge virale croissante est considérée comme responsable de la disparition progressive des lymphocytes TCD4+ par des mécanismes directs (effet cytopathogène du VIH pour les cellules CD4+ par exemple) et indirects (perturbation de l'homéostasie et activation

chronique des cellules immunocompétentes) [26]. En effet, pendant plusieurs années, les lymphocytes

TCD4<sup>+</sup> progressivement détruits par le virus semblent rapidement renouvelés jusqu'à ce que les altérations des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permettent plus leur régénération. L'activation chronique à l'origine des phénomènes d'anergie, d'apoptose ou encore de déséquilibre des sous-populations lymphocytaires sécrétrices de cytokines qui sont observés chez les patients est liée à des altérations phénotypiques et fonctionnelles des cellules de l'immunité induites par des déterminants viraux, comme les protéines tat, nef, par exemple, mais probablement aussi à d'autres antigènes viraux. L'induction précoce de cette activation chronique serait donc impliquée dans l'évolution de l'infection vers un déficit immunitaire profond.

Ainsi, grâce à un système de régulation complexe de sa réplication et de sa dissémination chez l'hôte, le VIH possède une remarquable capacité à se reproduire et à échapper aux contrôles de l'hôte *in vivo*, y compris durant les phases dites silencieuses de l'infection [27].

Toute stratégie d'intervention thérapeutique doit prendre en considération l'importance des événements très précoces de l'infection VIH *in vivo*, en particulier l'établissement et la persistance des réservoirs viraux mais aussi l'induction très rapide, par le virus et ses constituants, d'anomalies d'activation de la réponse immune de l'hôte y compris de l'immunité innée [28].

#### **3.1.7.4. Evolution de la maladie du VIH /SIDA**

En l'absence de traitement, l'infection par le VIH suit son « histoire naturelle » qui désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection VIH. Grâce aux nombreuses études de cohortes mises en place dès le début de l'épidémie, cette histoire naturelle est aujourd'hui bien connue et passe par trois phases successives [29]

- La primo-infection ou phase aiguë avec ou sans symptômes, phase de séroconversion qui suit la contamination (durée quelques semaines)
- La phase chronique ou phase de latence (plusieurs années)
- La phase d'immunodépression profonde, ou stade SIDA.

Le SIDA représente une forme tardive et compliquée de l'infection par le VIH. Il a été défini initialement comme une maladie évoquant une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire



sans cause connue de diminution des résistances à cette maladie [30]. Actuellement, les critères de définition reposent essentiellement sur la classification CDC (Centers for Diseases Control) révisée en 1993 et la classification proposée par l’OMS [31] (voir cidessous pour les différents stades cliniques établis par l’OMS et leurs caractéristiques).

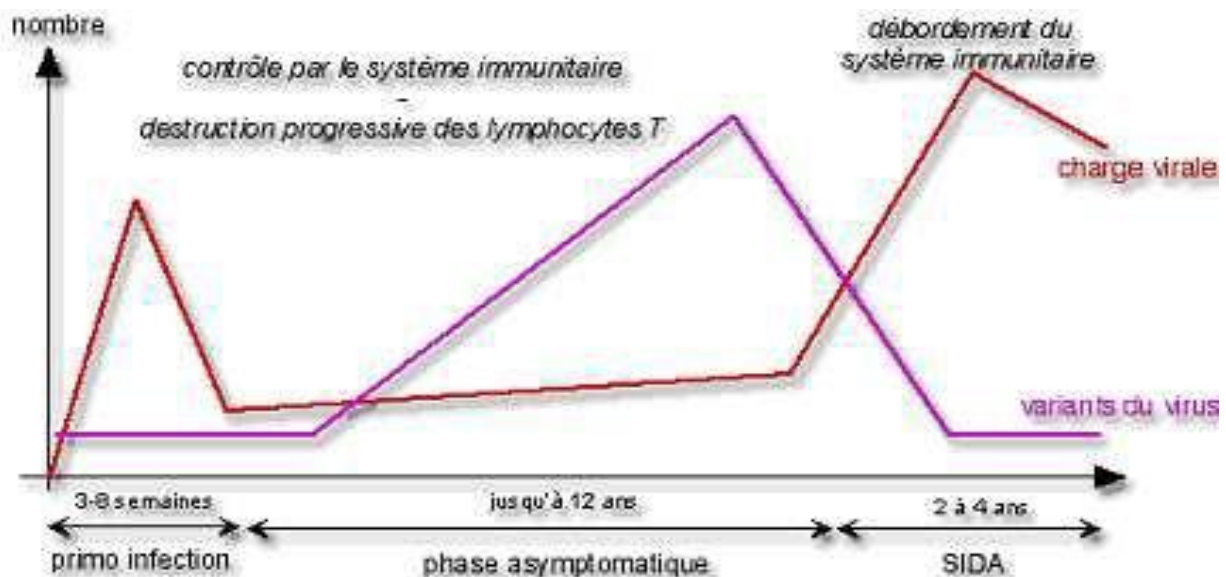


Figure 4 : Evolution des paramètres du système immunitaire lors de l’infection par le VIH [19]

### 3.1.8. Manifestation clinique de l’infection à VIH

#### 3.1.8.1. Classification du VIH/SIDA selon l’OMS

L’OMS a mis au point un système pour définir les stades cliniques (à l’origine pour le pronostic) reposant sur des critères cliniques. La définition des symptômes, des signes et des pathologies repose sur le jugement clinique.

L’état clinique ou le degré de performance détermine, en fonction du résultat le plus élevé, le stade clinique, 1, 2, 3 ou 4. Le stade clinique est un critère important pour savoir quand commencer la thérapie antirétrovirale.

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

**Classification de l’OMS de l’infection à VIH/SIDA chez l’adulte et adolescent (de plus de 15 ans).**

➤ **Stade clinique 1 :** Il est parfois asymptomatique, parfois marqué par la présence d'une lymphadénopathie généralisée persistante.

➤ **Stade clinique 2 :** Présence de perte de poids modérée inexplicée (<10 % du poids du corps estimé ou mesuré), des infections récurrentes des voies respiratoires (sinusite, amygdalite, otite moyenne, pharyngite), de zona de la chéilite angulaire, des ulcérations buccales récurrentes, des éruptions papillaires prurigineuse, des infections fongiques de l'ongle, de la dermite séborrhéique.

➤ **Stade clinique 3 :** Caractérisé par une perte de poids sévère inexplicée (>10 % du poids du corps estimé ou mesuré), une diarrhée chronique inexplicée depuis plus d'un mois, une fièvre persistante inexplicée (intermittente ou constante, depuis plus d'un mois), une Candidose buccale persistante, une leucoplasie chevelue de la cavité buccale, une tuberculose pulmonaire, des infections bactériennes graves (par exemple pneumonie, empyème, pyomyosite, infection osseuse ou articulaire, méningite...)

➤ **Stade clinique 4 :** Marqué par la présence d'un syndrome cachectique, d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, d'une infection chronique à herpès simplex (bucco-labiale, génitale ou ano-rectale d'une durée supérieure à un mois, ou viscérale quelle que soit la localisation), d'une candidose œsophagienne (ou candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire), d'une tuberculose extrapulmonaire, de sarcome de Kaposi, d'une infection à cytomégalovirus (rétinite ou infection d'autres organes), de toxoplasmose du système nerveux central, d'encéphalopathie à VIH, de cryptococcose extrapulmonaire, y compris la méningite, d'une infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée, de leucoencéphalopathie multifocale progressive, de cryptosporidiose chronique, de l'isosporose chronique, de la mycose disséminée (histoplasmosse extrapulmonaire, coccidioïdomycose), des lymphomes (cérébral ou non hodgkinien à cellules B), de néphropathie ou myocardiopathie symptomatique associée au VIH, de septicémie récurrente (y compris à *Salmonella* non typhoïdique), de carcinome invasif du col de l'utérus, de leishmaniose atypique disséminée[32].

#### **Classification de l'OMS de l'infection à VIH/SIDA chez l'enfant (moins de 15ans).**

➤ **Stade clinique 1 :** Il est parfois asymptomatique, parfois marqué par la présence d'une lymphadénopathie généralisée persistante.

➤ **Stade clinique 2 :** Présence d'hépatosplénomégalie persistante inexpliquée, des infections récurrentes ou chroniques des voies respiratoires supérieures (otite moyenne, otorrhée, sinusite, amygdalite), de zona, d'érythème gingival linéaire, des ulcérations buccales récurrentes, des éruptions papillaires prurigineuse, d'une augmentation du volume des parotides persistante et inexpliquée.

➤ **Stade clinique 3 :** Caractérisé par une malnutrition modérée inexpliquée, une diarrhée persistante inexpliquée (14 jours ou plus), une fièvre persistante inexpliquée (depuis plus d'un mois), une Candidose buccale persistante, une leucoplasie chevelue de la cavité buccale, une tuberculose pulmonaire, des pneumonies bactériennes sévères récurrentes, d'une gingivite ou parodontite aiguë nécrosante ulcéralive.

➤ **Stade clinique 4 :** Marqué par la présence d'un retard de croissance sévère inexpliqué, d'une Pneumonie à pneumocystis (*jirovecii*), des infections bactériennes sévères récurrentes (par exemple : empyème, pyomyosite, infection osseuse ou articulaire...), d'une infection chronique à herpès simplex (bucco-labiale ou cutanée d'une durée supérieure à un mois, ou viscérale quelle que soit la localisation), d'une candidose œsophagienne (ou candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire), d'une tuberculose extrapulmonaire, de sarcome de Kaposi [32].

### **3.1.8.2. Classification clinique CDC d'Atlanta de 1993**

❖ Catégorie A : Caractérisée par la présence chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH d'un ou plusieurs des critères suivants : une infection VIH asymptomatique ; une lymphadénopathie persistante généralisée ; Primo-infection symptomatique. Il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C.

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

Elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ; elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH. Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B :

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°C) ou diarrhée supérieure à

1 mois ; leucoplasie chevelue de la langue ; zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ; purpura thrombocytopénique idiopathique ; listériose ; neuropathie périphérique.

❖ Catégorie C : Elle correspond à la définition du sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies suivantes, il est classé définitivement dans la : Candidose bronchique, trachéale ou extra pulmonaire ; candidose œsophagienne; cancer invasif du col ;coccidioidomycose disséminée ou extra pulmonaire; Cryptococcose extra pulmonaire ;cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois ; infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions) ; rétinite à CMV; encéphalopathie due au VIH ;infection herpétique, ulcères chroniques supérieures à un mois ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne; histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire ;isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois); sarcome de kaposi; lymphome de Burkitt; lymphome immunoblastique; lymphome cérébrale primaire; infection à mycobacterium tuberculosis, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extra pulmonaire); infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire; pneumopathie bactérienne récurrente; pneumonie à pneumocystis jiroveci; leuco-encéphalite multifocale progressive; septicémie à salmonelles non typhiques récurrente; syndrome cachectique dû au VIH; toxoplasmose cérébrale [19].

**Tableau I : Classification CDC du nombre de lymphocytes TCD4+ [19]**

Nombre de lymphocytesTCD4+	Catégories cliniques		
	A :	B :	C :
	Asymptomatique ou primo- infection ou poly Adénopathies	Symptomatique, sans critères A ou C	Sida
>500cells/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200-499 cells/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
<200cells/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

Dans chaque catégorie, il y a trois sous catégories :

- Pour les sous catégories A1, B1 et C1 le taux de lymphocyte TCD4+ est supérieur à 500 cells/ mm<sup>3</sup>

- Pour les sous catégories A2, B2 et C2 le taux de lymphocyte TCD4+ est entre 200 à 499 cells/ mm<sup>3</sup>
- Pour les sous catégories A3, B3 et C3 le taux de lymphocyte TCD4+ est inférieur à 200 cells/ mm<sup>3</sup>.

### **3.1.9. DIAGNOSTIC :**

Le diagnostic précoce de l'infection par le VIH est important pour une bonne prise en charge du VIH/Sida. Le diagnostic visant à déterminer le statut sérologique au VIH est réalisé en deux étapes :

#### **3.1.9.1. Dépistage :**

Le test actuellement réalisé en laboratoire est un test Elisa de 4e génération, méthode immuno-enzymatique. Il s'agit d'un test Elisa mixte détectant simultanément des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, et combiné, car il détecte également l'antigène p24 du VIH-1, permettant un dépistage des infections récentes. Un résultat négatif de l'analyse de dépistage signe l'absence d'infection par le VIH, sauf dans le cas d'une exposition supposée au VIH datant de moins de 6 semaines [33].

#### **3.1.9.2. La confirmation :**

En cas de test Elisa de 4e génération positif un test Western-Blot est réalisé sur le même prélèvement pour confirmer le résultat. Le Western blot dépiste en effet les anticorps produits contre chaque fraction antigénique du virus, permettant ainsi de savoir si le virus est réellement présent dans l'organisme. L'analyse de confirmation doit ainsi permettre de répondre à la question de la présence ou non d'une infection par le VIH et dans le même temps de différencier les infections par le VIH -1 et par le VIH-2. Il est considéré comme positif lorsqu'il existe au moins un anticorps dirigé contre la protéine interne du virus (p24), au moins un anticorps dirigé contre une protéine d'enveloppe (gp 41, gp 110 ou gp 160) [33].

#### **3.1.9.3. Autres méthodes de détection de l'infection à VIH :**

- la détection des antigènes VIH (antigène p24) ;
- l'isolement viral en culture ;
- la détection des acides nucléiques viraux (quantification de l'ARN viral plasmatique, amplification de l'ADN proviral par PCR) [33].

## **3.2. RAPPEL SUR LE FONCTIONNEMENT NORMAL DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

Le système immunitaire défend le corps contre les infections et les maladies. Des parties du système immunitaire cherchent les cellules malsaines ou les substances étrangères au corps, certaines envoient des messages à d'autres cellules du corps au sujet d'une attaque et d'autres s'activent à attaquer et à détruire les micro-organismes qui causent les infections tels que les bactéries, virus, champignons et parasites, ou les cellules malsaines, comme les cellules cancéreuses. Quand le système immunitaire défend le corps contre les infections et les maladies, on parle de réaction immunitaire [34].

Cependant, on distingue deux types d'immunité ; une immunité innée non spécifique et une immunité acquise spécifique.

### **3.2.1. Immunité innée**

L'immunité innée comprend 2 lignes de défense :

- Ligne de défense externe : elle empêche la pénétration des agents infectieux dans l'organisme. Elle est constituée de la peau et des muqueuses (barrière physique) ainsi que des sécrétions telles que le mucus, la salive, les larmes et le suc gastrique (barrière chimique).
- Ligne de défense interne : elle empêche la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme. Elle est constituée de plusieurs types de cellules (ex. : macrophages, neutrophiles, monocytes, cellules dendritiques) et de plusieurs types de protéines (ex. : cytokines, interférons, complément) [35].

Lorsque l'organisme est soumis à une agression infectieuse banale, les mécanismes de l'immunité non spécifique sont d'abord activés. Lors d'une infection virale par exemple, les cellules infectées vont produire des interférons antiviraux, qui sont des protéines induisant une résistance au virus dans les cellules. En plus, une sous-population de lymphocytes (les tueurs naturels ou Natural Killer ou NK, composants essentiels de l'immunité innée) détruit directement une partie des cellules infectées par des agents pathogènes ou les cellules tumorales. Les NK possèdent à leur surface tout un répertoire de récepteurs activateurs et inhibiteurs qui contrôlent leur activation, leur prolifération, et leurs fonctions effectrices [34].

Dans la défense primaire contre des infections, les monocytes et macrophages (phagocytes mononucléaires), ainsi que les neutrophiles et éosinophiles (phagocytes polynucléaires) sont

surtout importants [36]. Tous ces mécanismes immunitaires de la première ligne de défense ont néanmoins une capacité limitée et manquent de spécificité, ce qui explique pourquoi des infections peuvent se développer chez l'homme.

### **3.2.2. Immunité spécifique**

À la suite de l'interaction entre un agent infectieux et l'immunité innée, l'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes, surtout dans les ganglions et la rate. Plusieurs mécanismes entrent alors en jeu :

- L'antigène active directement les lymphocytes B, qui possèdent des récepteurs spécifiques. Les lymphocytes B activés deviennent alors des plasmocytes, qui vont sécréter des anticorps spécifiques pour la destruction de l'antigène (immunité humorale).
- L'antigène est présenté à des lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigènes (ex. : cellules dendritiques). Les cellules présentatrices d'antigènes activent les lymphocytes T, qui se différencient en lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), qui détruisent les cellules infectées (immunité cellulaire); lymphocytes T auxiliaires (CD4+), ou T helper cells, qui stimulent les lymphocytes B pour produire une plus grande quantité d'anticorps et de cellules mémoire, qui iront ensuite se loger dans la moelle [35].

Les germes sont d'abord incorporés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), certains monocytes et les macrophages. Par un processus de dégradation des protéines en peptides, les germes sont transformés en fragments antigéniques pour présentation aux lymphocytes T [37].

Les peptides des vésicules sont présentés aux lymphocytes TCD4+ helper en association avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (CMH 2). Ceux du cytosol sont reconnus par les TCD8+ cytotoxiques et aux cellules NK grâce au CMH 1 [38].

L'activation des cellules TCD4+ helper est un événement crucial dans l'induction d'une réponse immunitaire.

Les T CD4+ produisent des cytokines, des protéines qui activent d'autres cellules du système immunitaire. Selon la nature des cytokines sécrétées, deux fonctions principales des cellules T helper peuvent être distinguées [39].

- La fonction dite T helper 1 (Th1), par l'intermédiaire de l'interféron gamma (interféron immun ou I $\gamma$ FN) est impliqué dans l'activation secondaire des monocytes/macrophages. Cette activation est nécessaire pour la destruction de certaines bactéries et parasites.
- Par leur action T helper 2 (Th2), les cellules T CD4 stimulent surtout les lymphocytes B qui vont se différencier en lymphocytes sécréteurs (plasmocytes) et en lymphocytes B mémoires. Ce sont ces cellules mémoires qui provoquent une réaction plus rapide à l'infection suivante.

Quant aux plasmocytes ; ils sont capables de produire d'énormes quantités d'anticorps identiques et spécifiques de l'antigène en cause.

Quand les lymphocytes T CD8+ sont activés, ils freinent la multiplication virale de deux façons spécifiques : soit par la suppression virale directe sans nuire à la cellule hôte, soit par la destruction des cellules infectées par l'intermédiaire de facteurs solubles [39]. A cause de cette dernière action, les lymphocytes T CD8 sont nommés aussi des cellules T cytolytiques ou CTL (cytolytic T lymphocytes). Bien que les T CD8 soient activés de préférence en cas d'infection virale, les lymphocytes T CD4 jouent aussi un rôle antiviral indirect. Par la production de cytokines de type Th1, les T CD4 +facilitent l'activation des T CD8 antiviraux et, par leur fonction Th2, les T CD4 stimulent la production d'anticorps antiviraux.

Quant aux lymphocytes Th17, ils produisent, en réponse à leur activation par l'interleukine (IL)-23, de l'IL-17, de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$  et semblent impliquées l'inflammation dans de nombreuses maladies auto-immunes ou dysimmunitaires [40].

A côté des T helper existe les lymphocytes TCD4+ CD25+ régulateurs naturels (T reg). Ces derniers jouent un rôle capital dans le maintien de la tolérance périphérique au soi, leur absence conduisant au développement de syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns. Les T reg sont également impliqués dans le contrôle des réponses immunitaires anti-infectieuses et ont un rôle délétère lors des réponses immunitaires anti-tumorales [40].

### **3.3. INTERACTION DYNAMIQUE ENTRE LE SYSTEME IMMUNITAIRE ET LE VIH**

#### **3.3.1. Tropisme et récepteurs du VIH :**

Le VIH parasite le système immunitaire de l'hôte en utilisant à son propre compte diverses molécules de ce système. Il s'agit d'une interaction spécifique entre la glycoprotéine (gp120) enveloppe du VIH et la molécule CD4 qui est un récepteur de haute affinité au VIH. De



même, on note l'existence d'autres Co récepteurs accessoires tels que le CCR-5 et CXCR-4 qui jouent un rôle dans l'entrée, la réplication, et la cytopathogénicité du VIH [23].

### **3.3.2. Dynamique de l'activation immune et de la réplication virale**

L'intégration du VIH dans la cellule hôte et sa réplication nécessitent une activation préalable de cette cellule. Lors des épisodes de stimulation antigénique des lymphocytes CD4, le VIH initie sa propre réplication dans la cellule CD4<sup>+</sup> et les macrophages infectés, en utilisant des molécules intracellulaires telles que NF- $\kappa$ B régulant la transcription de cytokines. La plupart des cytokines produites par les cellules T auxiliaires de type Th1 semblent capables d'induire ou d'amplifier la réplication du VIH, au premier rang desquelles figurent l'IL-2, l'IL-6 et le TNF- $\beta$ , TNF-  $\alpha$ .

D'autres cytokines telles que l'IFN- $\gamma$  et l'IFN- $\alpha$  ou le TGF- $\beta$  semblent à l'inverse inhiber efficacement la réplication virale et pourraient être utilisées à des fins thérapeutiques. La plupart de ces cytokines régulent également la réplication du VIH dans les macrophages. Toute activation lymphocytaire ou macrophagique sera donc susceptible d'amplifier la réplication virale et le nombre de cellules infectées [41, 42, 43].

Ainsi, les lymphocytes CD4 infectés représentent environ 95 à 99% du stock de cellules infectées de l'organisme. Ils peuvent être divisés en cellules à réplication active (les lymphocytes CD4 activés par les antigènes ou les cytokines) et en cellules à réplication latente (cellules T mémoires, n'exprimant à leur surface aucun marqueur d'activation (CD45RO = HLA-DR-, CD25-)).

Des changements importants dans la compréhension de cette maladie sont survenus grâce à la modélisation mathématique des dynamiques de la réplication et de clairance du virus dans les cellules CD4 [44, 45].

La durée moyenne d'un cycle de réplication virale dans le pool à réplication active serait de 1 à 2 jours, et de 2 semaines voire plus dans le pool à réplication latente.

Le tropisme électif du VIH pour les cellules immunocompétentes CD4<sup>+</sup>, sa persistance dans les follicules lymphoïdes par les cellules dendritiques folliculaires, l'utilisation par le VIH des voies d'activation physiologiques de ces cellules pour sa propre réplication font des organes lymphoïdes, dédiés à la présentation d'antigènes et à l'activation lymphocytaire, le site d'élection de la réplication virale..

C'est pour ces raisons que la charge virale dans ces organes lymphoïdes est généralement 10

fois supérieure à celle enregistrée dans le sang périphérique [43].

### **3.3.3. Réponses immunes cellulaires au VIH**

#### **3.3.3.1. Lymphocytes TCD4+ auxiliaires spécifiques du VIH**

Dans le sang humain circulant, il y a environ 800 à 1 000 lymphocytes CD4/ mm<sup>3</sup>.

Comme toutes les cellules du sang, ils sont issus de la moelle osseuse mais avec une étape de maturation supplémentaire au niveau du thymus dans laquelle l'interleukine-7 joue un rôle essentiel.

Les lymphocytes CD4 reconnaissent des fragments de pathogènes à la surface des cellules présentatrices d'antigène (macrophage/monocytes, cellules dendritiques...) [46].

Cette interaction se fait le plus souvent dans le ganglion drainant le site d'infection.

Au cours de ce contact, avec la cellule présentatrice, lorsque se forme la synapse immunologique, le lymphocyte CD4 est activé et produit des cytokines. Les lymphocytes CD4 de type Th2 entraînent la production d'anticorps de différentes classes. Les lymphocytes CD4 de type Th1 produisent de l'IL-2 et de l'interféron gamma et sont plus impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire. La sécrétion d'IL-2 entraîne la stimulation des fonctions cytotoxiques (lymphocytes T CD8 et lymphocytes NK). L'interféron gamma favorise la phagocytose en stimulant les macrophages. Directement ou indirectement, les lymphocytes CD4 sont responsables des réactions d'hypersensibilité retardée comme celle testée par l'intradermoréaction à la tuberculine. Après activation, les lymphocytes CD4 se divisent intensément puis la plupart meurent par apoptose, alors qu'une petite fraction persiste et assure le maintien de la mémoire immunitaire [46].

Le VIH est composé d'une capside contenant le génome viral et d'une membrane lipidique provenant de la cellule infectée, recouverte des protéines d'enveloppe composées de la glycoprotéine externe (gp120) et de la glycoprotéine transmembranaire (gp41). Ces protéines d'enveloppe jouent un rôle important dans la reconnaissance virus/cellules hôtes. La sélectivité du tropisme du VIH est liée à l'interaction spécifique entre les glycoprotéines d'enveloppe gp120 et la molécule CD4, le récepteur de haute affinité au VIH. Les lymphocytes CD4 activés sont la cible privilégiée du VIH. Les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et de Langerhans ainsi que les cellules de la microglie du cerveau expriment de petites quantités de CD4 et peuvent aussi s'infecter [47].

Si la molécule CD4 fonctionne comme un récepteur de haute affinité pour gp120, des récepteurs accessoires CCR5 et CXCR4 sont nécessaires à la pénétration du virus dans les

cellules hôtes. Ces molécules sont des récepteurs aux chimiokines, petites molécules au pouvoir chimio-attractant. CCR-5 (récepteur de CCL3, CCL4 et CCL5) est principalement exprimé par les macrophages et les lymphocytes T activés. Toute altération de ce corécepteur comme la délétion delta 32 bloque la transmission des VIH à tropisme macrophagique. CXCR4 (récepteur de CXCL12/SDF-1), exprimé par de nombreux leucocytes, facilite la pénétration des VIH à tropisme T qui sont les plus cytopathogènes. Au cours de l'infection d'un patient, les nombreuses mutations que subit le VIH font évoluer la population virale d'un tropisme pour CCR5 vers un tropisme pour CXCR4, ceci est corrélé à une aggravation de la maladie [46].

### **3.3.3.2. Réponses T cytotoxiques au VIH**

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) représentent l'un des principaux mécanismes effecteurs impliqués dans la lutte antivirale [49, 50] ; ils constituent la cible majeure des stratégies vaccinales. L'existence de CTL CD8+ spécifiques du VIH a pu être démontré à la fois dans le sang périphérique et dans les lymphocytes infiltrant les organes infectés.

Ces réponses CTL, détectables chez plus de 90% des sujets infectés, sont essentiellement dirigées contre les protéines structurales de l'enveloppe et de la capsid, la transcriptase inverse et la protéine non structurale, nef. Les protéines de régulation nef, rev, tat, par leur précocité d'apparition lors du cycle répliatif du virus, pourraient constituer des cibles de choix pour les CTL. Ce qui leur permettra de lyser les cellules initiant le cycle de réplication virale avant même la production de particules virales. Ces CTL reconnaissent de multiples déterminants antigéniques, appelés << épitopes >>, dans les protéines du VIH présentées à la surface cellulaire lors de la réplication virale.

Des mutations ponctuelles fréquentes dans le génome de ce virus hypervariable peuvent altérer la reconnaissance de ces épitopes et induire des phénomènes d'échappement. Néanmoins l'extraordinaire diversité du répertoire immun permet aux défenses de l'hôte de s'ajuster à ces modifications. Il s'ensuit une formidable course-poursuite entre les variants viraux et les réponses capables de les éliminer, l'épuisement du système immunitaire par l'activation permanente qu'elle induit. L'existence de cellules quiescentes, ne répliquant pas le virus, permet à ce dernier d'être totalement invisible aux CTL et d'échapper à cette course-poursuite.

La corrélation entre l'émergence des CTL et la diminution de la charge virale en phase de primo-infection, ou au cours des phases pauci- symptomatiques de la maladie suggèrent l'efficacité protectrice de ces réponses CTL. Un argument supplémentaire pourrait enfin provenir de la détection de ces réponses CTL chez des sujets à risque, exposés mais non infectés. L'importance de ces cellules a été démontrée récemment chez les macaques infectés par le SIV, où l'élimination totale des lymphocytes TCD8 secondaire à l'injection d'un anticorps monoclonal anti-CD8 a été suivie d'un rebond immédiat de la réplication virale [49]. Néanmoins ces réponses cytotoxiques spécifiques du VIH, en détruisant des cellules répliquant activement le virus, ont pour corollaire un effet cytopathogène important concourant à la déplétion TCD4+ et à la désorganisation du tissu lymphoïde.

### **3.4. DEFICIT IMMUNITAIRE ET CONSEQUENCE IMMUNOPATHOLOGIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIH**

#### **3.4.1. Lymphopénie CD4+**

Le déficit quantitatif en lymphocytes TCD4+ induit par le VIH, conduit en moyenne en dix ans après la primo-infection, à une déplétion absolue en lymphocytes T CD4+. Cette déplétion est étroitement liée à la production virale et corrélée à la progression de la maladie. Les phases de primo-infection et de progression vers le sida sont associées à une production virale intense et à une déplétion accrue en lymphocytes T CD4+.

On estime la perte moyenne en lymphocytes CD4+ à 50 cellules/mm<sup>3</sup>/an. La demi-vie des lymphocytes infectés a pu être évaluée *in vivo* entre 1 à 2 jours, et aboutit à la destruction d'environ 10<sup>9</sup> cellules CD4+ par jour [23,43]. Une telle dévastation nécessite que l'organisme régénère quotidiennement un nombre considérable de lymphocytes CD4 pour maintenir un état d'équilibre, même relatif. Cela conduit à un épuisement progressif des capacités de régénération de l'organisme et à la déplétion absolue.

Les mécanismes de la déplétion TCD4+ font intervenir différents mécanismes de destruction périphérique et d'absence de régénération, directement ou indirectement liés au virus.

##### **3.4.1.1. Réponse immunes cytotoxiques**

Les cellules CD4+ infectées, exprimant à leur surface les antigènes du VIH, sont la cible de puissantes réponses cytotoxiques spécifiques du VIH [48].

Cependant, des cellules <<innocentes>>, non infectées, fixant la gp120 sur leur CD4 de surface peuvent également être détruites par d'autres mécanismes de cytotoxicité, tels que l'ADCC ou le complément. L'infiltration massive des organes infectés par des CTL spécifiques du VIH différenciés in vivo témoigne sans doute de l'implication de ces réponses cytotoxiques dans la déplétion CD4.

#### **3.4.1.2. Activation pathologique et mort cellulaire**

L'infection VIH induit une formidable activation chronique des cellules T, spécifiques ou non du VIH, aggravant la progression de la maladie [51].

Les lymphocytes activés, même non infectés, ont une durée de vie raccourcie : l'activation chronique du compartiment CD4+ peut conduire à des phénomènes d'apoptose responsables de la mort de cellules <<innocentes>> [52]. De nombreux marqueurs d'activation sont présents à la surface de ces lymphocytes T tels que les molécules HLA-DR, CD38 ou le récepteur à l'IL-2, témoignant de cette activation chronique [53], ou la molécule *Fas*, impliquée dans les phénomènes d'apoptose.

Ils constituent d'excellents témoins de la progression de l'infection et disparaissent sous l'effet des thérapeutiques antirétrovirales qui mettent au repos le système immunitaire.

Cette apoptose touche cependant tous les lymphocytes : CD8+, NK et B.

#### **3.4.1.3. Perte des capacités de production de lymphocytes CD4 : origine, centrale et périphérique**

Face à la diminution de la durée de vie des lymphocytes TCD4+, les formidables capacités de régénération du système hématopoïétique et le thymus sont mises en jeu. Ce qui permet de compenser les pertes, assurer un équilibre même instable des lymphocytes CD4 et ralentir la chute des lymphocytes CD4. Ces phénomènes de compensation semblent s'épuiser avec la progression de la maladie. La capacité du VIH à infecter les lymphocytes TCD4+ du thymus paraît aujourd'hui bien établie mais l'infection des précurseurs hématopoïétiques reste très hypothétique. L'infection des microenvironnements médullaires et thymiques pourrait, cependant, créer des conditions d'hématopoïèse et de différenciation T défavorables et participer au défaut de régénération CD4 [42]. La découverte récente de marqueurs périphériques de la production thymique a permis d'étayer cette hypothèse, montrant une diminution de ces marqueurs au cours de l'infection VIH [54]. L'homéostasie des lymphocytes T de l'adulte dépend, aussi, de la capacité des cellules CD4 mémoires à proliférer en réponse aux antigènes de rappel que du thymus.

#### **3.4.1.4. Déficit fonctionnel ou anergie des cellules TCD4+ auxiliaires**

La lymphopénie TCD4+ ne suffit pas à elle seule pour expliquer toutes les multiples anomalies de fonctionnement des cellules TCD4+ auxiliaires qui apparaissent dès les stades précoces de l'infection. Ce déficit fonctionnel est caractérisé par un défaut de production d'IL-2, définissant un état d'anergie des lymphocytes TCD4+, comme le montre chez les patients la très fréquente anergie cutanée à la tuberculine [42].

De plus, un défaut de production d'IFN- $\gamma$  caractérise le défaut de fonction auxiliaire Th1 des lymphocytes CD4. Un deuxième type de fonction auxiliaire Th2, produit notamment IL-4, IL-5 et IL-10. Les fonctions Th1 favorisent schématiquement l'immunité à médiation cellulaire, et les fonctions Th2 l'immunité à médiation humorale, chacune étant soumise à un contrôle précis encore mal connu. La question d'une dérive, avec la progression de l'infection VIH, des fonctions T auxiliaires vers un type Th2 prédominant a été largement débattue [55, 56]. Par ailleurs, d'autres cytokines, produites essentiellement par les cellules présentatrices d'antigènes telles que l'IL-10 ou le TGF- $\beta$ , amplifient l'anergie des lymphocytes T auxiliaires de types Th1.

L'hyperactivation du système immunitaire et des cellules CD4, entretenue par la présence de particules virales à la surface des cellules dendritiques folliculaires dans les centres germinatifs des follicules lymphoïdes, paralyse les cellules CD4 et devient source d'anergie par de nombreux mécanismes [42,51]. Sous traitement antirétroviral efficace, la correction de l'anergie des lymphocytes CD4 mémoires aux antigènes de rappel semblent surtout secondaire à la diminution de l'activation T [57,58].

L'ensemble de ces déficits a légitimé le développement d'immunothérapie par l'IL-2 associée aux antirétroviraux [59]. Ces traitements par l'IL-2 induisent une ascension notable et prolongée des taux de lymphocytes CD4+, toutefois associés à des pics de réplication virale lors des couvertures efficaces par les antirétroviraux lors de tout traitement par IL-2.

#### **3.4.2. Lymphocyte CD8+**

Ces cellules, dès la phase de séroconversion et tout au long de l'infection, sont considérablement activées, exprimant les molécules HLA-DR ou CD38, ce dernier marqueur pouvant être corrélé à la charge virale et un pronostic défavorable [46, 54].

#### **3.4.3. Lymphocyte B**

Plusieurs anomalies caractérisent le compartiment des lymphocytes B au cours de l'infection

VIH [43]. Ces anomalies regroupent, paradoxalement, une importante hypergammaglobulinémie, et un défaut de production d'anticorps spécifiques d'antigènes en réponse à une stimulation primaire.

L'hypergammaglobulinémie touche les IgG, plus particulièrement les IgG1 et les IgG3, ainsi que les IgM et les IgA. De plus, une sécrétion locale de cytokines, telles que l'IL-6 ou l'IL-10, pourrait amplifier l'activation dans les organes lymphoïdes et participer au développement de lymphomes.

#### 3.4.4. Les cellules Natural killer (NK)

Les cellules NK peuvent reconnaître les cellules cibles potentielles de deux façons différentes.

Il existe sur la membrane cellulaire des NK des récepteurs activateurs (portant des séquences « ITAM » : immunoreceptor tyrosine-base activation motif) ou inhibiteurs (portant des séquences « ITIM » : immunoreceptor tyrosine-base inhibition motif). Lorsqu'un NK rencontre une autre cellule, la lyse de cette cellule ne se produira que si les signaux d'activation surpassent les signaux d'inhibition. Le principal signal inhibiteur est produit par les récepteurs KIR (acronyme de l'anglais « Killer cell Ig-like Receptor »), portés par les NK, qui reconnaissent les molécules du CMH de classe I. L'activation d'un seul type de récepteur KIR suffit à empêcher l'activation du NK alors qu'il faut toujours plusieurs signaux activateurs différents pour provoquer la dégranulation du NK et la mort de la cellule non reconnue. Les signaux d'activation sont variés, et comportent notamment des protéines produites par des cellules stressées, comme par exemple lors d'une infection. Ce système d'équilibre dynamique activation/inhibition permet en pratique aux cellules NK de lyser toutes cellules dépourvues des molécules du CMH de classe I (dont théoriquement tous parasites extracellulaires) ou cellules infectées par des virus ou des bactéries tout en épargnant les cellules saines [43].

Une autre voie par laquelle les cellules NK reconnaissent les cellules cibles potentielles dépend du fait que des cellules tumorales et des cellules infectées par certains virus exposent des antigènes contre lesquels le système immunitaire a développé une réponse anticorps, de telle façon que des anticorps antitumoraux ou antiviraux soient liés à leur surface. Etant donné que les cellules NK expriment le CD16, qui est un récepteur membranaire l'extrémité carboxy-terminale de la molécule d'IgG, appelée Fc elles peuvent à ces anticorps et, par la suite, lyser les cellules ainsi marquées. Ceci est un exemple d'un processus connu sous le

nom de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC, Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity) [54].

La lyse des cellules cibles se fait principalement par les voies perforine/granzyme mais également par la voie Fas.

Un déficit d'activité NK pourrait participer à la progression de la maladie et aux complications opportunistes. En effet les cellules NK sont responsables d'activité cytotoxique spontanée vis-à-vis de cellules tumorales ou infectées et participent aux fonctions de cytotoxicité dépendante d'anticorps (ADCC) anti VIH dirigés contre la gp120. Ce défaut d'activité NK reflète vraisemblablement le déficit T CD4+ auxiliaire et en particulier le défaut de sécrétion d'IL-2 [54].

### **3.4.5. La charge virale**

Évaluation de la réplication virale : la charge virale plasmatique

La charge virale plasmatique désigne la quantification de l'ARN plasmatique du VIH, réalisée par RT-PCR. Celle-ci est exprimée en nombre de copies/ml ou en Log (base 10). Il existe, comme dans tout système de quantification biologique, un seuil en dessous duquel la RT-PCR ne peut quantifier le virus, on dit alors que la charge virale est indétectable. Le seuil dépend des appareils et des kits utilisés. En dessous de ce seuil, l'indétectabilité ne signifie en aucun cas que le virus n'est pas présent dans l'organisme et qu'il n'est pas infecté, mais juste qu'il est présent en quantité infime.

La mesure de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH (ou charge virale) évalue l'intensité de la réplication du virus dans l'organisme qui se situe en fait non dans le sang mais dans les organes lymphoïdes. Le niveau de réplication du virus, évalué par la charge virale, est le paramètre le plus précis et le plus précoce pour prédire l'évolution clinique ultérieure.

Différentes techniques sont proposées pour évaluer la charge virale : Les trois premières méthodes utilisent des techniques différentes d'amplification pour la mesure de l'ARN plasmatique. Elles permettent de quantifier les VIH du groupe M, elles ne détectent ni le VIH2, ni le VIH1 groupe O. [60].



## **4. METHODOLOGIE**

### **4.1. Type, période et lieu de l'étude**

Nous avons mené une étude prospective allant de janvier 2020 à décembre 2020 au Laboratoire du CHU du Point G.

### **4.2. Population d'étude**

Elle a concerné les sujets PVVIH qui se sont présentés au laboratoire pour un bilan biologique de suivi.

### **4.3. Critères d'éligibilité**

#### **4.3.1. Critères d'inclusion**

✓ Toute personne consentant et suivie au CHU du Point G ayant réalisé une numération des lymphocytes TCD4+ et ou une Charge virale HIV-1.

#### **4.3.2. Critères de non inclusion**

✓ Toute personne séropositive nouvellement inclus ayant réalisé un bilan comportant une numération des lymphocytes TCD4+, une Charge virale HIV-1

✓ Les personnes ne remplissant pas nos critères d'inclusion.

### **4.4. Echantillonnage**

Il a été raisonné avec l'inclusion exhaustive de tous les PVVIH suivis au CHU du Point G, qu'ont réalisés les paramètres étudiés.

### **4.5. Estimation de la taille de l'échantillon**

L'infection par le VIH est une infection virale chronique avec production constante de virus. L'apparition d'anticorps anti VIH et une forte réponse des lymphocytes cytotoxiques permet de contrôler progressivement cette virémie. Le VIH reste alors présent dans les organes lymphoïdes où il continue à se répliquer de manière chronique entraînant des perturbations immunologiques.

Ces anomalies sont dues à la destruction des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques anti VIH et à l'effet cytopathogène direct du virus. Cependant le nombre de lymphocytes T CD4 infectés par le VIH est faible même à la phase symptomatique (< 10 %) [61]. Ainsi pour cette étude nous estimerons à 15% la proportion des patients connaissant un

effet cytopathogène sur les lymphocytes T dans notre population de PVVIH sous traitement antirétroviral.

La taille de notre échantillon a été calculée selon la formule suivante :

$$n = t^2 \times p \times (1-p) / m^2$$

❖ n : Taille d'échantillon minimale

❖ t : Niveau de confiance (la valeur type du niveau de confiance de 95 % sera 1,96)

❖ P : proportion estimée de la population vivant avec le VIH, sous traitement, dont le rapport CD4+/CD8+ est inférieur à 1.

❖ m : Marge d'erreur (généralement fixée à 5 %)

$$n = 1,96^2 \times 0,15 \times 0,85 / 0,05^2 = 195,92 \text{ soit } 196 \text{ échantillons}$$

#### 4.6. Les variables à étudier

❖ Le taux de lymphocyte TCD4+ : Nous avons classé le taux LTCD4+ en trois parties. LTCD4+ supérieur à 500 cells/mm<sup>3</sup>, LTCD4+ entre 500 et 350cells/mm<sup>3</sup>, et LTCD4+ inférieur à 350ccls/mm<sup>3</sup>.

❖ **CD8**

❖ **Le ratio CD4/CD8** : nous avons pris les ratios inférieurs à 1.

❖ **Hépatite B**

❖ **Hépatite C**

❖ **La charge virale** : Elle est soit détectable ou indétectable. Une charge virale indétectable est définie habituellement comme moins de 40 ou 50 copies de virus par millilitre de sang.

Nous avons pris en compte les dernières recommandations de l'OMS, toute charge virale inférieure à 1000copies /ml [2].

#### 4.7. Méthodes d'étude :

##### 4.7.1. Prélèvements

4.7.1.1. **Matériels** : pour le prélèvement on a besoin des matériels suivants :

Une solution hydro-alcoolique pour les mains, un plateau, des tubes secs et EDTA, des étiquettes au nom des patients, un garrot, des gants non stériles, un antiseptique alcoolique, des compresses non tissées, un conteneur pour objets piquants ou tranchants, des pansements adhésifs. [62].

#### **4.7.1.2. Prélèvement sanguin veineux**

Les étapes de prélèvements sont les suivants : identifier le (la) patient(e) ; rassembler les dispositifs (ou matériels) nécessaires pour le prélèvement sanguin ; étiqueter ou identifier les tubes ; mettre des gants ; mettre en place le garrot ; sélectionner le site de ponction ; désinfecter le site de ponction ; ponctionner la veine ; remplir le premier tube ; desserrer le garrot ; agiter par retournement doux le tube une fois (une inversion complète) ; remplir les tubes supplémentaires en fonction de l'ordre recommandé ; retirer l'aiguille de la veine et enclencher le dispositif de sécurité ; jeter l'aiguille ; placer un pansement sur le site de ponction ; dire au patient d'appliquer une pression douce pendant 5-10 min et de ne pas plier le bras ; agiter par retournement doux tous les tubes 4 fois ; enlever les gants ; conseiller au patient de se reposer pendant 5 min et s'assurer que le saignement s'est arrêté avant de quitter la salle de prélèvement [62].

#### **4.7.2. Techniques utilisées**

Nous avons utilisé le FACSCount pour la quantification lymphocytaire, Abbott Real Time HIV-1 pour la détermination de la virémie

##### **4.7.2.1. Numération des lymphocytes TCD4+**

###### **4.7.2.1.1. Mode opératoire**

###### **➤ Procédure de démarrage**

- a. Assurer vous que la disquette du logiciel protocole est dans le lecteur
- b. Appuyer sur la touche marche/arrêt de l'instrument et attendre que le menu apparaisse ;
- c. Contrôler le niveau des bidons ;
- d. Ajouter 200 ml de Facsafe au bidon déchet ;
- e. Presser la touche Utility sur le menu principal, puis la touche Drain ;
- f. Ouvrir la porte frontale et attendre que la chambre de mesure se vide ,
- g. Appuyer sur la touche Stop ;
- h. Répéter l'opération Drain/Stop 3 fois ;
- i. Appuyer sur la touche MAIN pour revenir au menu principal.

###### **➤ Préparations des échantillons cliniques :**

- a. Inscrire le code d'accès du patient ou le numéro d'identification du tube de sang sur la languette d'un des 2 tubes de réactifs.
- b. Agiter la paire de tubes au vortex, bouchons en bas, pendant 5 secondes.

- c. Agiter la paire de tubes au vortex, bouchons en haut, pendant 5 secondes, avec une vitesse de rotation du vortex moyenne.
- d. Ouvrir les tubes de réactifs avec la station de perçage. Faire glisser la paire de tubes, bouchons en haut, dans la station de perçage. Lorsque la paire de tubes est bien en place, abaisser le levier pour ouvrir les tubes. Relâcher le levier pour qu'il revienne à sa position d'origine. Amener la paire de tubes au poste de travail, en les tenant bien droits. Fermer le poste de travail pour mettre les réactifs à l'abri de la lumière.
- e. Mélanger l'échantillon de sang total en retournant le tube cinq fois sur lui-même.
- f. Introduire à la pipette précisément 50ul de sang total dans chacun des deux tubes de réactifs. Changer de pointe pour chaque tube. Jeter les pointes dans des conteneurs pour déchets à risques biologiques.
- g. Boucher les tubes, et les agiter au vortex, bouchons en haut, pendant cinq secondes.
- h. Incuber les tubes pendant 60-120 minutes à température ambiante (20-25°). Mettre les tubes dans le poste de travail et fermer le couvercle pour que les réactifs soient à l'abri de la lumière.
- i. Enlever les bouchons et introduire à la pipette précisément 50ul de solution de fixation dans chacun des quatre tubes de réactifs. Changer de pointe pour chaque tube. Jeter les bouchons et les pointes dans un container pour déchets biologiques.
- j. Reboucher les tubes de réactifs avec de nouveaux bouchons, et les agiter au vortex, bouchons en haut, pendant 5 secondes.
- k. Incuber les paires de tubes de réactifs pendant au moins 30minutes à température ambiante (20-25°C), à l'abri de la lumière.
- l. Tester les tubes sur l'appareil FACSCount dans les 24H qui suivent la préparation des échantillons. Stocker les échantillons à température ambiante dans le poste de travail jusqu'au moment de leur analyse sur l'appareil. Les agiter au vortex pendant 5 secondes, bouchons en haut juste avant de lancer l'analyse.

➤ **Analyse de l'échantillon Clinique :**

- a. Appuyer sur « SAMPLE » dans l'écran de FACSCount, vérifier le code du lot de réactif qui s'affiche, appuyer sur Confirm et ensuite SAMPLE
- b. Saisir le code du patient ou le numéro attribué par le laboratoire pour identifier le tube de sang (jusqu'à 15 caractères).
- c. Agiter au vortex la paire de tubes de réactifs, bouchons en haut, pendant 5 secondes. Enlever le bouchon du tube (bouchon vert), et mettre ce bouchon de côté. Placer la paire de tubes de réactifs dans le porte-échantillon pour mettre le tube CD4 en position d'analyse.

d. Appuyer sur « RUN ». Un message apparaît indiquant que l'analyse a commencé. Cette analyse est appelée "Simple Boost". La fréquence des événements (événements/seconde) et le nombre total d'événements s'affichent, suivis par des messages vous informant de l'état d'acquisition et d'analyse. Lorsque l'analyse du tube CD4 est terminée, le porte-échantillon redescend.

e. Retirer la paire de tubes de réactifs et reboucher le tube CD4. Enlever le bouchon du tube CD8 (bouchon transparent) et mettre ce bouchon de côté. Remettre la paire en place de façon à ce que ce soit le tube CD8 qui soit maintenant en position d'analyse.

f. Appuyer sur « RUN » les messages d'état acquisition/analyse et Sample Boost qui sont apparus pour le tube CD4 s'affichent pour le tube CD8. Lorsque l'analyse du tube CD8 est terminée, le porte-échantillon redescend.

j. Retirer la paire de tubes de réactifs et reboucher le tube CD8. Les résultats de l'échantillon clinique sont affichés et imprimés. Jeter les paires de tubes de réactifs dans un conteneur pour déchets à risques biologiques.

ATTENTION : Ne pas mettre l'appareil hors tension pendant l'impression des résultats : ceci entraînerait la perte des résultats.

Pour analyser l'échantillon suivant, appuyer sur SAMPLE, saisir le code d'accès et répéter les étapes 2 à 7 Ci-dessus.

## **2.6.2.2 Quantification de la charge virale**

### **2.6.2.2.1 Technique Abbott RealTime HIV-1**

#### **➤ Préparation manuelle des échantillons :**

a. Allumez les bains à sec chauffants

- Réglez le bain des tubes de 12x75mm à 50°C

- Réglez le bain des tubes de 1.5ml à 75°C

- Vérifiez la température à l'aide d'un thermomètre calibré

b. Décongelez les échantillons s'ils sont congelés à une température comprise entre 15 et 30°C, passez au vortex 3 fois.

c. Décongelez les calibrateurs et les contrôles, mélangez le contenu des flacons en les passant au vortex

d. Etiquetez tous les tubes requis pour l'échantillons : un tube en polypropylène de 12x75 mm et deux tubes microfuges à bouchon à vis de 1.5 ml

- e. Préparez les supports de capture magnétique : le rouge pour tubes de 75 mm et le bleu pour tubes de 1.5 ml
- f. Préparez le tampon de mLysis : si vous observez de cristaux, amenez la solution à une température ambiante jusqu'à ce qu'ils disparaissent. Ajoutez 500 µl de contrôle interne par flacon de tampon de lyse et mélangez doucement en retournant le flacon 5 à 10 fois en évitant la formation de mousse.
- g. Ajoutez 100 µl de microparticules mMicroparticules à chaque tube de 12x75 mm à l'aide d'une pipette à répétition après avoir secouez doucement d'avant en arrière le flacon des microparticules mMicroparticules en suspension jusqu'à ce que les particules soient en suspension. Aucun culot ne doit plus être visible au fond du flacon
- h. Ajoutez 2.4 ml de tampon de mLysis contenant du contrôle interne à chaque tube
- i. Transférez 600 µl des échantillons (prélèvement, calibrateur et contrôles) vers les tubes de lyse. Mélangez les échantillons avec du tampon de lyse par aspiration.
- j. Placez les tubes de lyse dans le bain chauffant à 50°C. Incubez à 50°C pendant 20 minutes
- k. Retirez les tubes du bain chauffant et placez-les dans le support de capture magnétique rouge pendant 2 minutes
- l. Retirez soigneusement le lysat de chaque tube sans dérangez les particules magnétiques capturées à l'aide de pipettes pasteur stériles jetables. N'ouvrez qu'un tube à la fois et utilisez une pipette neuve pour chaque tube
- m. Transférez les tubes de 12x75 mm vers un support non magnétique immédiatement après le retrait du tampon de lyse. Ajoutez 700 µl de solution mWash 1 dans chaque tube et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration. Rincez les particules des parois du tube, si nécessaire en évitant la formation de mousse. Transférez le liquide de lavage et les particules dans un tube à vis de 1.5 ml étiqueté
- n. Placez les tubes de 1.5 ml dans un support de capture magnétique bleue pendant 1 minute. Après retirez avec soin la solution mWash 1 de chaque tube
- o. Transférez les tubes de 1.5 ml vers un portoir non magnétique, ajoutez pour une deuxième fois 700 µl de solution de mWash 1 dans chaque tube et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration
- p. Placez encore les tube de 1.5 ml dans un support de capture magnétique bleue pendant 1 minute. Retirez la solution mWash 1 et jetez le liquide
- q. Transférez les tubes de 1.5 ml vers un portoir non magnétique et entamez le processus de lavage avec mWash 2 même processus qu'avec mWash 1.

- r. Après avoir retiré la solution mWash 2 du second lavage. On transfère les tubes 1.5 ml vers un portoir non magnétique.
- s. Ajoutez ensuite 25 µl de tampon de mElution et remettez les particules magnétiques en suspension. Placez les tubes de lyse dans le bain chauffant à 75°C pour une incubation pendant 20 minutes
- t. Transférez les tubes vers un portoir non magnétique, ajoutez 63 µl de solution de mWash 2 et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration
- u. Placez les tubes dans un support de capture magnétique pendant 1 minute.
- v. Retirez l'éluat et transférez-le dans un tube neuf de 1.5 ml ou dans un plateau de réaction en polypropylène à 96 puits

➤ **Préparation du Master Mix**

Décongelez le coffret-réactifs de dosage à une température comprise entre 15 et 30°C. Tapotez les flacons sur la paillasse afin d'en faire tomber le contenu au fond. Ajoutez 271 µl du réactif d'activation VIH-1 (réactif 1) dans le flacon d'enzyme ADN rTth polymérase thermostable (réactif 3). Ajoutez 949 µl du réactif d'oligonucléotides VIH-1 (réactif 2) dans le réactif 3. Pipetez le master mix contenu dans le flacon d'enzyme dans un tube à usage unique et passez au vortex pour homogénéiser. Préparez une plaque de réaction optique à 96 puits. Placez cette plaque dans un Stratacooler 96 sans toucher la surface ou le fond de la plaque. Distribuez des aliquots de 50 µl de master mix d'amplification dans la plaque à 96 puits. Transférez 50 µl d'éluat d'échantillon vers la plaque à 96 puits placée sur le Stratacooler 96. Homogénéisez le mélange réactionnel en aspirant et rejetant la solution 3 à 5 fois. Scellez la plaque en utilisant un couvercle adhésif optique Abbott m2000rt et fixez-le à l'aide de l'applicateur pour couvercle adhésif optiques Abbott m2000rt. Démarrez l'amplification et la détection.

➤ **Procédure de démarrage de l'amplification et de détection :** L'ordinateur et le module m2000rt, doivent être démarrés 30 minutes avant (Cela peut être réalisé pendant la phase d'incubation de l'élution). Placez la plaque à 96 puits sur le m2000rt. Dans l'écran principal, cliquez sur démarrer pour lancer l'initialisation qui dure 15 minutes environ. Assurez-vous que l'appareil Abbott m2000rt est initialisé. Sélectionner <Demande d'analyse> dans la barre de menu puis < Nouvelle demande >. Identifier la plaque PCR. Ensuite sélectionner l'application spécifique <Combined m2000sp and m2000rt application for 0.6ml HIV-1 RNA> dans la liste. Cliquez <Suivant> ; saisissez le numéro de lot et la date de péremption des

réactifs d'extraction, des contrôles et des calibrateurs. Cliquer sur <Suivant>, il s'affiche une plaque vide. Sélectionner les emplacements de la plaque et assigner chaque emplacement de puits occupé à un calibrateur, un contrôle ou un échantillon patient en allant de gauche à droite (de A1 à A12) et de haut en bas (d'A à H); Sélectionner <Suivant> ; il s'affiche :

- a. Ouvrir le tiroir plateau de l'appareil (*m2000rt*);
- b. Retirer la plaque optique du support anti éclaboussures et charger-la dans le portoir de plaque du tiroir plateau de l'appareil;
- c. Fermer le tiroir et sélectionner <**Démarrer**> pour lancer l'analyse.

#### **4.8. Saisie et analyse des données :**

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel SPSS version 2.5

#### **4.9. Aspects éthiques :**

Notre étude a été menée dans le strict respect de la confidentialité des patients et la base de données n'a pas été accessible à tous. L'anonymat des patients a été respecté pour la codification des données.

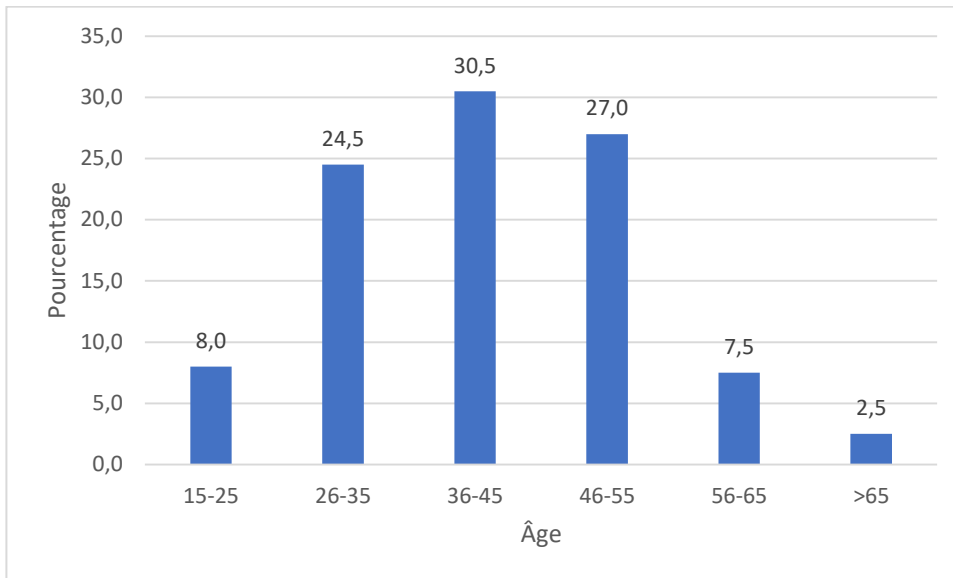


## 5. RESULTATS

Nous avons colligé 200 patients dont l'âge moyen est 42 ans avec les extrêmes allant de 16 ans à 83 ans.

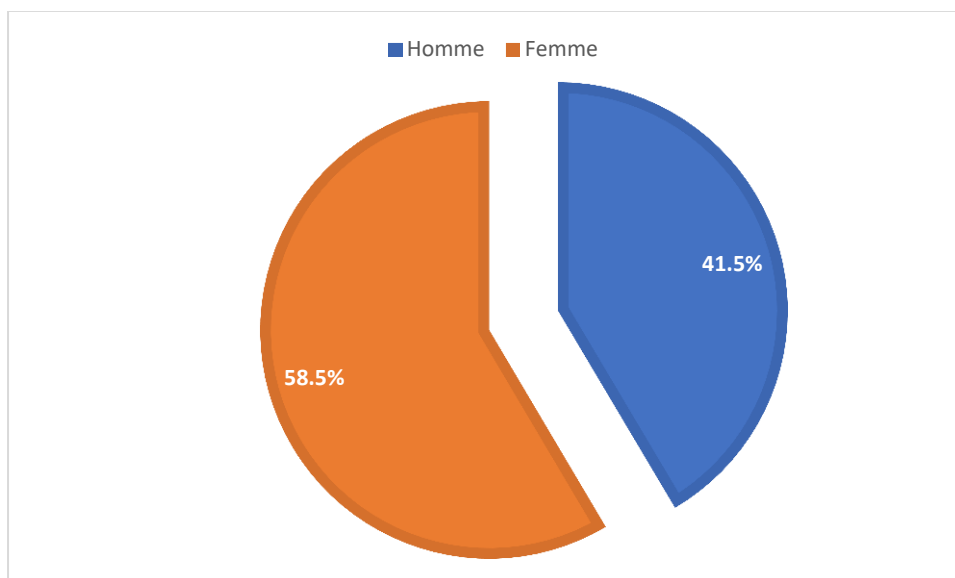
### 5-1. Caractéristiques socio-démographiques des patients

Dans cette étude nous avons pu rassembler sur nos patients des informations concernant l'âge ; le sexe ; la résidence ; l'ethnie ; le statut matrimonial ; la profession et le service de leur suivi.



**Figure 5 :** Répartition des patients en fonction de l'âge

La tranche d'âge 36-45 ans était plus représentée avec 30,5% alors que plus de 65 ans était faiblement représentés avec 2,5%. La moyenne d'âge était de 42 ans plus ou moins.



**Figure 6 :** Répartition des patients en fonction du sexe

Le sex ratio était de 0.7 en faveur des femmes

**Tableaux II :** Répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge

Tranche d'âges	Sexe				Total	
	Homme		Femme		Effectif	Pourcentage
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage		
15-25	8	4	8	4	16	8
26-35	13	6.5	36	18	49	24.5
36-45	24	12	37	18.5	61	30.5
46-55	25	12.5	29	14.5	54	27
56-65	10	5	5	2.5	15	7.5
>65	3	1.5	2	1	5	2.5
Total	83	41.5	117	58.5	200	100

Chez les hommes la tranche, d'âges de 46 à 55 était la plus représentatée avec 12,5%. Tandis que chez les femmes, la tranche d'âges de 36 à 45 prédominait avec 18,5%

**Tableaux III:** Répartition des patients en fonction de leur résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage
Bamako	153	76.5
Kayes	13	6.5
Koulikoro	11	5.5
Sikasso	16	8.0
Ségou	2	1.0
Mopti	2	1.0
Tombouctou	3	1.5
Total	200	100

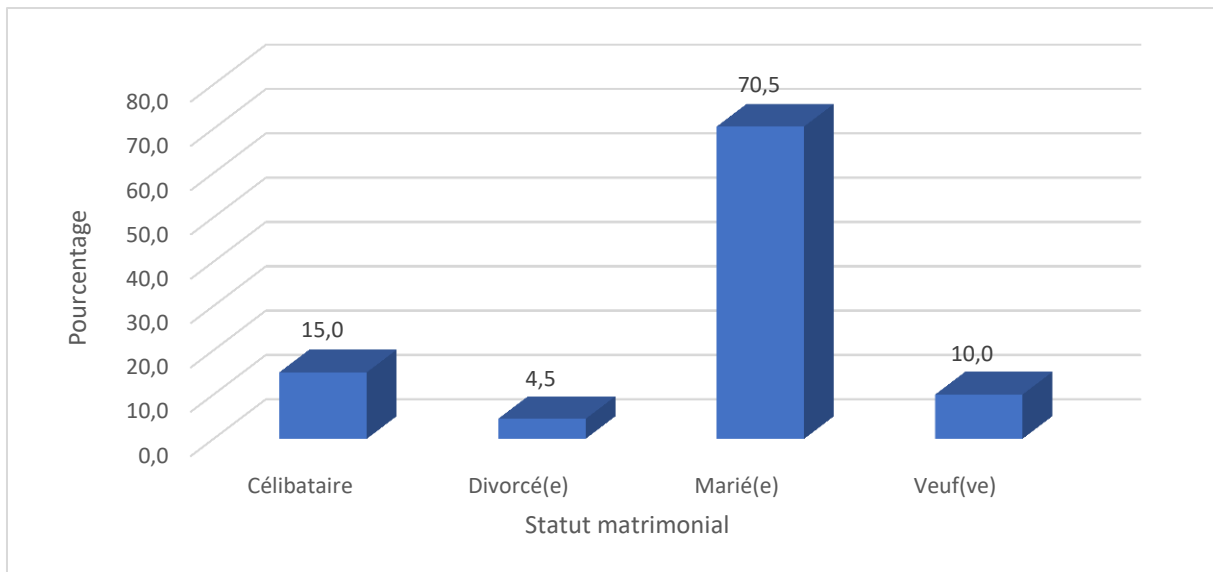
La majorité de nos patients venait du district de Bamako (76.5%). En revanche, les régions de Ségou et Mopti étaient faiblement représentées avec 1%.

**Tableaux IV** : Répartition des patients en fonction de leur ethnie

Ethnie	Effectif	Pourcentage
Bambara	53	26.5
Bobo	4	2
Bozo	5	2.5
Dogon	4	2
Forgeron	16	8
Griot	6	3
Khassonké	3	1.5
Malinké	18	9
Mossi	2	1
Peulh	44	22
Senoufo	10	5
Sarakolé	21	10.5
Touareg	5	2.5
Wolof	6	3
Autres	3	1.5
Total	200	100

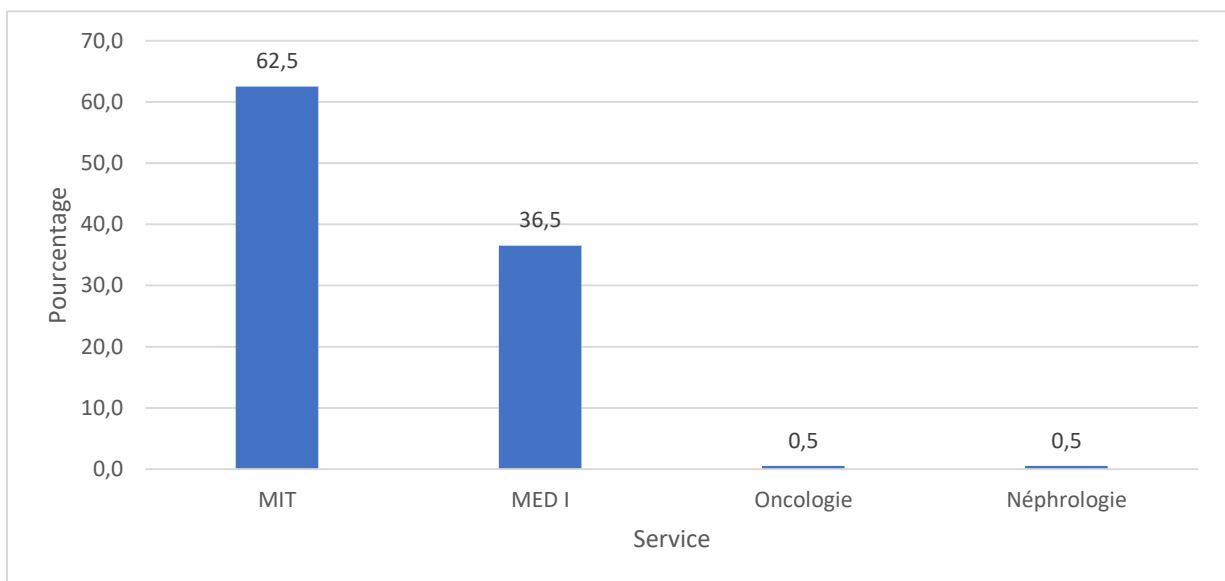
✓ Autres: Karcy, Valerie, Othen.

Les Bambaras étaient majoritaires (26.5%) alors que les Mossis étaient les moins représentés (1%).



**Figure 7 : Répartition des patients en fonction du statut matrimonial**

Les mariés étaient les plus touchés (70.5%) et les divorcés étaient les moins touchés (4.5%).



**Figure 8 : Répartition des patients en fonction du service**

La majorité de nos patients provenait du service des maladies infectieuses tropicales (MIT) avec 62.5% suivie de la Médecine avec 36,5%.

**Tableau V:** Répartition des patients en fonction de leur profession

Profession	Effectif	Pourcentage
Chauffeur	12	6
Coiffeur	4	2
Commerçant	42	21
Cultivateur	13	6.5
Elève	4	2
Enseignant	3	1.5
Entrepreneur	5	2.5
Etudiant	8	4
Fonctionnaire	3	1.5
Infirmier	3	1.5
Ménagère	65	32.5
Ouvrier	15	7.5
Autres	24	12
Total	200	100

✓ Autres : Animateur ; Berger ; Bouger ; Contrôleur ; Couturière ; Footballeur ; Gardien ; Jardinier ; Matrone ; Militaire ; Minier ; Orpailleuse ; Restaurateur ; Sage-femme ; Secrétaire et Vigile

Les ménagères prédominaient avec 32,5%, suivis par les commerçants avec 21%.

## 5-2. Les paramètres immunologiques et virologiques

**Tableau VI :** Répartition des patients en fonction du taux de lymphocyte TCD4+

Taux de CD4+ en Cellule / $\mu$ l	Effectif	Pourcentage
<350	120	60
350-500	43	21.5
>500	37	18.5
Total	200	100.0

La majorité de nos patients (60%) avaient un taux de lymphocyte TCD4+ inférieur à 350 alors que 18,5% de nos patients avaient un taux de lymphocyte TCD4+ supérieur à 500

**Tableaux VII :** Répartition des patients en fonction du ratio CD4+/CD8

Ratio	Effectif	Pourcentage
<0.5	143	71.5
0.5-1	57	28.5
Total	200	100

Les 71.5% des patients avaient un ratio CD4+/CD8+ <0.5

**Tableaux VIII :** Répartition des patients en fonction du statut de VHb( l'AgHbs)

AgHbs	Effectif	Pourcentage
Négatif	178	89
Positif	22	11
Total	200	100

Parmi nos patients 11% avaient un AgHbs positif

**Tableau IX : Répartition des patients en fonction du virus de l'hépatite C (HCV)**

HCV	Effectif	Pourcentage
Négatif	200	100
Positif	0	0
Total	200	100

Nos patients ont tous été testés négatif à la sérologie de l'hépatite C

**Tableaux X : Répartition des patients en fonction de la charge virale**

Charge virale	Effectifs	Pourcentages
DéTECTABLE	75	37.5
IndéTECTABLE	125	62.5
Total	200	100

Parmi nos patients, 62.5% avaient une charge virale indéTECTABLE.

**Tableaux XI : Répartition des patients en fonction du ratio(CD4+/CD8+) et l'âge**

Tranche d'âge	Ratio				Total	
	<0.50		0.50-1		Effectif	Pourcentage
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage		
15-25	15	7.5	1	0.5	16	8
26-35	39	19.5	10	5	49	24.5
36-45	43	21.5	18	9	61	30.5
46-55	34	17	20	10	54	27
56-65	10	5	5	2.5	15	7.5
>65	2	1	3	1.5	5	2.5
Total	143	71.5	57	28.5	200	100

Parmi les 71.5% des patients ayant un rapport CD4+/CD8+ inférieure à 0.5, la tranche d'âges [36-45] était la plus représentée (21,5%).

Parmi les 28.5% des patients ayant un rapport CD4+/CD8+ entre 0.5-1, la tranche d'âges [46-55] était prédominant (10%).

**Tableaux XII :** Répartition des patients en fonction du sexe et du ratio(CD4+/CD8+)

Sexe	Ratio				Total	
	<0.50		0.50-1		Effectif	Pourcentage
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage		
Homme	62	31	21	10.5	83	41.5
Femme	81	40.5	36	18	117	58.5
Total	143	71.5	57	28.5	200	100

Parmi les 71.5% des patients ayant un rapport CD4+/CD8+ inférieure à 0.5, les femmes étaient majoritaires (40.5%).

Parmi les 28.5% des patients ayant un rapport CD4+/CD8+ entre 0,5-1, les femmes prédominaient (18%).

**Tableaux XIII :** Répartition des patients en fonction du ratio CD4+/CD8 et des taux de CD4+

Taux de CD4+ en cellule/ $\mu$ l	Ratio				Total	
	<0.50		0.50-1		Effectif	Pourcentage
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage		
<350	111	55.5	9	4.5	120	60
350-500	20	10	23	11.5	43	21.5
>500	12	6	25	12.5	37	18.5
Total	143	71.5	57	28.5	200	100

Parmi nos patients 60% avaient un taux de CD4+<350 dont,55,5% avaient un taux de CD4+<350 et un rapport CD4+/CD8<0.5 et 4,5% avaient un taux de CD4+<350 et rapport CD4+/CD8 entre 0,5-1.



**Tableaux XIV** : Répartition des patients en fonction du ratio(CD4+/CD8+) et de la charge virale

Charge virale	Ratio				Total	
	<0.50		0.50-1			
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
DéTECTABLE	71	35.5	4	2	75	37.5
IndéTECTABLE	72	36	53	26.5	125	62.5
Total	143	71.5	57	28.5	200	100

Parmi les 62,5% des patients ayant une charge virale indéTECTABLE, 36% avaient un rapport CD4+/CD8+<0.5 et 26.5% avaient un rapport CD4+/CD8+ entre 0.5-1.

Parmi les 37,5% des patients ayant une charge virale déTECTABLE, 35,5% avaient un rapport CD4+/CD8+<0.5 et 2% avaient un rapport CD4+/CD8+ entre 0.5-1.

**Tableaux XV** : Répartition des patients en fonction du ratio(CD4+/CD8+) et de l'AgHbs

AgHbs	Ratio				Total	
	<0.50		0.50-1			
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
NéGATIF	128	64	50	25	178	89
POSITIF	15	7,5	7	3,5	22	11
Total	143	71,5	57	28,5	200	100

- ✓ L'AgHbs était négatif chez 89% des patients parmi lesquels 64% avaient un ratio CD4+/CD8<0.5 et 25% avaient un ratio CD4+/CD8 entre 0.5-1.
- ✓ Parmi les 11% des patients ayant un AgHbs positif, 7,5% avaient un ratio CD4+/CD8<0.5 et 3,5% avaient un ratio CD4+/CD8 entre 0.5-1.

**Tableaux XVI : Répartition des patients en du ratio, de l'AgHbs et de la charge virale**

AgHbs	Ratio (CD4+/CD8+)	Charge virale				Total	
		DéTECTABLE		IndÉTECTABLE <1000copies/ml			
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
NÉgatif	<0.5	64	32	64	32	128	64
	0.5-1	4	2	46	23	50	25
	Total	68	34	110	55	178	89
Positif	<0.5	7	3.5	8	4	15	7.5
	0.5-1	0	0	7	3.5	7	3.5
	Total	7	3.5	15	7.5	22	11
Total	<0.5	71	35.5	72	36	143	71.5
	0.5-1	4	2	53	26.5	57	28.5
	Total	75	37.5	125	62.5	200	100

- ✓ Parmi nos 100% des patients ,62.5% avaient une charge virale indÉTECTABLE. Parmi ses 62.5%, 55% avaient un AgHbs négatif dont 32% avaient un rapport CD4+/CD8<0.5 et 23% avaient un rapport CD4+/CD8 de 0.5-1, 7.5% avaient un AgHbs positif dont 4% avaient un rapport CD4+/CD8<0.5 et 3.5% avaient un rapport CD4+/CD8 de 0.5-1.
- ✓ Parmi nos 100% des patients, 37.5% avaient une charge virale DÉTECTABLE. Parmi ses 37.5%, 34% avaient un AgHbs négatif dont 32% avaient un rapport CD4+/CD8<0.5 et 2% avaient un rapport CD4+/CD8 de 0.5-1, 3.5% avaient un AgHbs positif dont tous les 3.5% avaient un rapport CD4+/CD8<0.5.

**Tableaux XVII :** Répartition des patients en fonction des médianes

Ratio	Médiane		
	TCD4	TCD8	Charge virale
<0.5	116	815	688
0.5-1	495	708	40

Les patients ayant un ratio inférieur à 0,5 avaient une médiane TCD4 = 116 cellules/ $\mu$ l et 816 cellules/ $\mu$ l, la médiane de la charge virale= 688 copies/ml

Les patients dont le ratio étaient entre 0,5 et 1 avaient respectivement 495, 708, et 40 comme médiane de TCD4, TCD8, et de charge virale.

## 6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### 6-1. Résultats

Caractéristiques socio-démographiques des patients

#### ➤ Âge

L'âge moyen de nos patients était de 42 ans, le minimum était de 16 ans et l'âge maximum était de 83 ans. SIDIBE [63] a rapporté un âge médian de 36 ans avec des extrêmes de 19 ans pour le plus jeune et de 70 ans pour le plus âgé.

Dans notre étude, la tranche d'âge 36-45 était la plus représentée avec un pourcentage de 30,5%. Ce résultat est comparable à celui de SAMAKE [64] qui avait obtenu 33% pour la tranche d'âge 37-46 ans.

Notre résultat était différent de celui de SIDIBE [63] qui avait trouvé que la tranche d'âge 26-35 était la plus représentée avec 36,8%

#### ➤ Sexe

Nous avons rapporté une prédominance féminine dans notre série d'étude de 58.5% contre 41.5% de sexe masculin avec un sex-ratio de 1.7 en faveur des femmes. Ce résultat concorde aux résultats obtenus par SYLLA [18] et TRAORE [65] qui ont eu respectivement 61% et 56,2% de sexe féminin. Les infections génitales récurrentes et la grande surface de contact génital rendent les femmes vulnérables à cette infection. Ce constat pourrait aussi être lié à la prédominance du sexe féminin dans la population malienne selon EDSV.

Dans notre étude, chez les hommes la tranche d'âges [46-55] était plus représentée avec 12,5%, suivi de celle de [36-45] avec 12%. Tandis que chez les femmes la tranche d'âges [36-45] prédominait avec 18,5% suivi de celle de [26-36]. Cela se résumerait par une atteinte de la jeunesse qui est la couche physiquement active et économiquement productive de la population.

#### ➤ Résidence

Les patients résidant à Bamako étaient les plus nombreux avec un pourcentage de 76, 5%. Ce résultat est similaire à celui de SAMAKE [64] qui a obtenu 75% des patients qui résidaient à Bamako. SIDIBE dans son étude a eu un résultat superposable à la nôtre avec 81,4% des patients à Bamako [63]. SYLLA [18] a obtenu 86% des patients à Sikasso. Cela pourrait s'expliquer par le fait que notre étude a été menée à Bamako.

#### ➤ Ethnie

Les Bambaras dans notre étude prédominaient avec 26,5% des cas, suivi des peulhs avec 22%. Cela peut s'expliquer par le fait que les Bambaras sont les plus nombreux à Bamako et que les peulhs sont un peu partout au Mali.

➤ Statut matrimonial

Dans notre série d'étude, les mariés avaient un fort pourcentage de 70.5%. Cela s'expliquerait par le fait que la contamination par le VIH se fait essentiellement par voie sexuelle en Afrique subsaharienne et ceci pose un problème inquiétant à cause du risque de propagation du virus dans les familles polygames. Ce résultat est le même que celui de SAMAKE qui a aussi eu 70,5% [64]. SYLLA, lors de son étude a obtenu 76% des mariées [18].

➤ Service

Concernant les services, 125 patients (62,5%) étaient issus des services de Maladie infectieuses tropicales, 73 (36,5%) des services de Médecine Interne 1 (0,5%) des services d'Oncologie et 1 (0,5) patient des services de Néphrologie. Cela peut être lié au fait que les personnes vivantes avec le VIH réalisant leur bilan de suivi au laboratoire du Point G sont presque toutes suivies soit par le service de Maladie infectieuses et tropicale soit par le service de Médecine interne.

➤ Profession

Dans notre étude les ménagères étaient les plus représentés avec 32.5%. Ce résultat est superposable aux résultats obtenus MEMINTA [20] en 2014, par Zitu [19] en 2018 qui ont respectivement eu 35,5% et 35%. SYLLA a eu un résultat supérieur à notre avec 42,5% de femmes ménagères en 2018 [18]. Quant aux commerçants ils représentaient 21% de nos patients dans notre étude.

### **Paramètres immunologiques et virologiques**

➤ Taux de LT CD4+

Malgré que nos patients étaient sous traitement, 60% avaient un taux de  $CD4+ < 350 \text{ cellules/mm}^3$ . Nos résultats concordent avec ceux de SIDIBE [63] qui a obtenu 58.4% dans son étude.

Bien que le VIH puisse infecter la plupart des cellules humaines, il est lymphotrophique et se fixe préférentiellement sur les cellules présentant un récepteur CD4 [66].

La baisse des LT CD4 liée à la réplication virale est d'environ 50 LT CD4/mm<sup>3</sup> par année [67]. Leur valeur normale varie de 600 à 1 200/mm<sup>3</sup> (30 à 50 % des lymphocytes circulants) [67].

L'action combinée des défenses immunes détruisant les cellules infectées par le VIH, la surmortalité des cellules CD4 non infectées mais stimulées en permanence et le déficit de régénération des lymphocytes CD4 expliquent le déficit quantitatif en lymphocytes CD4 [67].

Cela correspondrait au cours de l'évolution de l'infection par le VIH, il survient une lymphopénie CD4 responsable d'une diminution du ratio CD4/CD8 [68].

#### ➤ Ratio TCD4/TCD8

Le ratio était inférieur à 0,5 chez 71,5% des patients malgré un traitement ARV. D'après les travaux de Morand-Joubert il y a persistance à un niveau faible (< 0,3) chez les patients sous traitement avec une charge virale contrôlée. Malgré l'efficacité du traitement 80% des patients maintiennent un ratio inversé [68]. Ces résultats concordent avec le nôtre où 71,5% de nos patients avaient un ratio TCD4 / TCD8 < 0,5. Il y aurait association entre le ratio CD4/CD8 et l'activation du système immunitaire (immunoactivation) chez des patients avec suppression virale prolongée et une charge virale indétectable [68].

Au cours de l'infection à VIH peu de patient ayant un ratio CD4/CD8 <0,5 peinent à le normaliser [68].

#### ➤ Co-infection de l'hépatite B et C

Hépatites B : La séroprévalence de l'hépatite B dans notre étude est de 11%. Ce résultat se confirme par ceux de Traoré [65] qui a obtenu 12.4% en 2014 avec 89 échantillons. L'étude de BERTHE en 2010 a aussi révélé des résultats superposables au notre avec 12.6% de co-infection VHB/VIH parmi les clients consultant au CDV de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire en 2010 [22].

Hépatite C : Aucun patient au cours de notre étude n'a eu la présence de l'anticorps anti hépatite C. Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par Traoré en 2014 sur 89 échantillons [65].

#### ➤ La charge virale

Dans notre étude, plus de la moitié (62,5%) de nos patients avait une charge virale indétectable. Des résultats similaires ont été obtenus par SIMAGA [70] et ZITU [19] avec respectivement 73,3% et 72% de cas indétectables. Par contre, nos résultats étaient supérieurs à ceux de SOUMARE M et al [71] qui avaient trouvé une charge virale indétectable de 46,7%.

Les patients avec un ratio inférieur à 0,5 avaient une médiane TCD4 de 116 cellules/ $\mu$ l et CD8 de 816 cellules/ $\mu$ l. La médiane de la charge virale était de 688 copies/ml. Au regard des dernières recommandations de l'OMS, cette médiane de la charge virale est considérée comme indétectable, cela devrait rimer avec un regain de l'immunité (CD4+>CD8+). La prédominance des lymphocytes T CD4 par rapport aux lymphocytes T CD8 au niveau périphérique est connue depuis de nombreuses années [72].

Cependant, nous avons constaté que malgré cette indetectabilité le taux de lymphocyte TCD8+ est très supérieure au taux de lymphocyte TCD4+ ce qui est en faveur de la dysimmunité décrit ci-dessus avec un taux de 71,5%. Cette observation a été faite dans l'étude dans laquelle peu de patients ont normalisé le rapport CD4/CD8 sous traitement antirétroviral, même s'ils avaient une suppression virologique [72].

Les patients dont le ratio étaient entre 0,5 et 1 avaient respectivement 495, 708, et 40 comme médiane de TCD4, TCD8, et de la charge virale. Malgré que ce groupe de patients ait un bon nombre de lymphocyte TCD4+, leur taux de TCD8+ était presque le double de leur taux de LTCD4+ et par conséquent un ratio inférieur à 1.

Ceux-ci nous montrent que malgré que la charge virale soit indétectable chez certains groupes de patient, le taux des lymphocytes TCD4+ peut chuter petit à petit jusqu'à s'effondrer.

Des travaux ont montré que ce profil de risque immunitaire dépend du rapport CD4/CD8 inversé avec un taux abaissé de LT CD4 et un taux augmenté de LT CD8[73].

## **6-2. Approche méthodologique**

Nous avons réalisé une étude transversale portant sur 200 personnes vivant avec le VIH, suivies et réalisant leur bilan biologique au CHU du Point G.

### **6-2.1. Force de l'étude**

Les forces de notre étude résident dans la disponibilité du matériel et des réactifs nécessaires à la réalisation du travail malgré la taille élevée de notre échantillon.

### **6-2.2. Les limites de l'étude**

Nous avons été confrontés à certains nombres problèmes, comme le non remplissage des fiches de notification des patients et la baisse de fréquentation de l'hôpital par des patients à certain moment due à la Covid 19, le mauvais état des appareils de comptages des lymphocytes CD4 du laboratoire du CHU-PG.



## **7. CONCLUSION**

Notre étude pionnière et transversale nous a permis de comprendre que la dysimmunité est bien réelle chez les patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral avec une bonne observance et sans échec thérapeutique.

Cette dysimmunité serait due à un déficit immunitaire profond dès l'initiation du traitement antirétroviral.

Il ressort ainsi, que l'indéteçtabilité de la charge virale seule ne suffit pas pour un PVVIH sous traitement antirétroviral de restaurer son immunité.

Ce travail doit se poursuivre de façon multicentrique avec plus d'effectif afin de pouvoir généraliser les conclusions à l'échelle du pays.

## **RECOMMANDATIONS**

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

### **Au Haut Conseil National de Lutte contre le Sida (HCNLS)**

- Renouveler les appareils de comptages des lymphocytes CD4 du laboratoire du CHU-PG.
- Assurer l'approvisionnement et la disponibilité permanent des réactifs et consommables pour la réalisation des examens biologiques au laboratoire du CHU du Point G afin de permettre une meilleure suivie des PVVIH

### **A l'hôpital du Point G**

- Renforcer le laboratoire en personnel et équipement afin de lui permettre d'assurer correctement le suivi biologique des patients vivant avec le VIH.

### **Aux personnels soignants**

- Mettre correctement dans les dossiers des patients toutes les informations nécessaires pour leur suivie.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Chollet-Martin S., Lavigne A., Gouerot-Pocidalò M.A. Détermination par la méthode IMMUNOGOLD des sous populations lymphocytaires T au cours des infections par le virus HIV (/HTLVIII). Ann. Biol. Clin. 1987 ; 45 : 304-7.
- [2] Champagne P., Lavoie P.M., Sekaly R.P., Yachou A. L'infection par le VIH : Importance des facteurs de l'hôte. M/S.1998 ; 14 (2) : 142-7.
- [3] Mahé P, Nagot N, Portales P, sarda P, Perez MJ, Jeziorki E. Existe-t-il une dysimmunité chez les enfants porteurs de l délétion 22q11.2 ? Etude rétrospective de la cohorte pédiatrique du centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du CHU de Montpellier.Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique. 2016 ; 4 (4) : 255
- [4] GHOSN J. Sida maladie et traitement. In KATLAMA C, GHOSN J. VIH et Sida : Prise en charge et suivi du patient. Paris Masson 2004 178p
- [5] Gervais A, Winock M, Raffi F, Garde M, Chénne G, Regnaud J et al. Prévalence des coinfections par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) dans une cohorte de malades infectés par le VIH et traités par inhibiteurs de protéases. Maladies Infectieuses 2000 ;30 :360
- [6] Wendeler G. Coinfection VHB et VHC. 10ièmes rencontres Nord-Sud IMEA/IRD/FIE, 16 décembre 2015 à Paris- HIV en Afrique. – EPHB; 2015:1-12.
- [7] Konaté A, Sow H, Wife Coulibaly, Doumbia K, Wife Samaké, Dicko MY et al. Epidemiological and Serological Profile of hepatitis B virus in an urbain Area in Mali. Journal of Gastro-enterology 2019 ;( 9):158-163
- [8] Abacar S. L'immunodéficiencie humaine et les virus des hépatites B et C en zone d'instabilité sociale. Cas de Gao. Thèse Médecine, FMPOS, Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ; 2018.54P
- [9] ONU/SIDA. Fiche d'information. Journée mondiale du sida 2021 Statistiques mondiales sur le VIH. [En ligne]. [Consulté le 18 avril 2022]. Disponible sur : [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_fr.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf)

- [10] SYLLA M. Situation du VIH au Mali : Progrès et défis. Atelier post-aids 2018 Ghana 12-13 mai 2019
- [11] COULIBALY M. Prise en charge précoce de l'infection par le VIH du Nourrisson de moins de deux ans en Afrique de l'Ouest. Thèse pour le Doctorat mention Santé Publique, option Epidémiologie. Université de Bordeaux 2015
- [12] DORYNE F. Etat nutritionnel et tolérance aux antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH suivies au service des maladies infectieuses du CHU point g de Bamako. Thèse : Médecine Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB); 2014.101P
- [13] Barré Sinoussi F. Virologie fondamentale de l'infection VIH. In : Girard P-M, Katlama C. et Pialoux G, VIH. Paris: Doin: 2004. p. 635-40.
- [14] Coffin J.M. Structure and classification of retroviruses. In: Levy LA. Ed. The retroviridae vol.1, New York, 1992: 19-50.
- [15] Samake S, Traoré SM, Ba S, Dembele E, Diop M, Mariko S et al. : Enquête Démographique de la Santé Mali-IV, EDS- M IV. 2007 ; Bamako, 410p. Disponible sur : <https://www.cspro.org/pubs/pdf/FR199/FR199.pdf>
- [16] Pichard E, Guindo A, Grossetete G, Fofana Y, Maiga YI, Koumare B et al.: L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au Mali. Med Trop. 1988 ; 48 :345-349
- [17] Cellule de coordination du comité sectoriel de lutte contre le SIDA. Normes et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA » du Mali juillet 2016 : p197
- [18] SYLLA D. Le devenir des patients adultes VIH positifs à 6mois après initiation au traitement antirétroviral à l'hôpital de Sikasso. Thèse : Médecine Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB); 2018.88P

- [19] ZITU M. Etude de la protéinurie à la bandelette urinaire chez les personnes vivantes avec le VIH au service des maladies infectieuses du CHU du point G. Thèse : Médecine, Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB); 2018.91P
- [20] MEMINTA B. Dynamique de quelques paramètres biologiques chez les patients sous traitement antirétroviraux à l'hôpital SOMINE DOLO de Mopti. Thèse : Pharm, Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;2014.115P
- [21] Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales, 21ème éd. Paris : Alinéa plus et CMIT; 2012.
- [22] BERTHE K. Séroprévalence de la co-infection VIH/VHB parmi les clients consultant au CDV de l'institut Pasteur de Cote d'Ivoire. Thèse : Pharm, Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;2010.66P.
- [23] KONE M. Survenue des affections opportunistes en fonction des lymphocytes TCD4+ chez les PVVIH naïves au traitement antirétroviral au service de maladie infectieuses du CHU du point G. Thèse Médecine, Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;2013.63P.
- [24] Michael AJ. HIV vaccines. *Ann Rev Immunol* 2006; 24: 227-55.
- [25] Ho DD, Neumann AU, Perelson AS et al. Rapid turnover of plasma virions  
In addition, CD4 lymphocytes an HIV1 infection. *Nature*1995; 373:123-6.
- [26] Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV1 infection. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 265-304.
- [27] Fauci AS, Marilio D, Kottilil. NK cells in HIV infection: paradigm for Protection or trajets for ambush. *Nat Rev Immunol*2005; 5: 835-43.
- [28] Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal Catastrophe?  
*Nat Rev Immunol* 2006; 24: 227-55.

[29] Kassambara I. Etude de la prise en charge et de la qualite de vie des personnes vivant avec le vih /sida sous traitement antiretroviral a l'usac/cnam. Thèse Medecine FMOS, Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;2012.140P

[30] Pierre Marie Girard, Christine Katlama, Gilles Pialoux VIH : Edition 2007, Doin

[31] Mémento . Thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique. Traitement des infections opportunistes au cours du VIH/SIDA. P n°176, n°178, n°181, n°182, n°184.Edition 2009.

[32] World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. [En ligne]. [Cité 29 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.

[33] Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ». 2018; 46.

[34] Roth C., Riou S. Différenciation des cellules NK: Identification de nouveaux signaux délivrés par les cellules stromales de la moelle osseuse. SFI Actualités. 2007 ; 5 :18-20.

[35] Sylvie FANFANO. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>

[36] Ethuin F., Chollet-Martin S. and Jacob L. Un rôle nouveau pour les polynucléaires neutrophiles au cours du sepsis: Cible et source d'interleukine-12. Science Direct – Ann. Françaises d'anesthésie et de réanimation. 2004 mars ; 23 (2) :132-7.

[37] Letonturier P. Immunologie générale. 6. Paris : Masson ; 1998.

- [38] Tercy J.M. Immunogénétique du complexe majeur et transplantation de cellules souches hématopoïétiques. *Schweiz Med.* 2003 ; 26 (25) : 621-4.
- [39] Kesten L. et Vanham G. Virologie et immunologie du VIH. *Développement et Santé* 1996; 121: 1-8.
- [40] Malamut G. IL-17/ IL-23: une nouvelle piste thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Science Direct.* 2008 ; 32 : 354-6.
- [41] Klatzmann D., Champagne E., Chamaret S. T-lymphocytes T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature.* 1984; 312: 767-70.
- [42] Fauci AS. Multifactorial nature of Human immunodeficiency virus disease: implication for therapy. *Science.* 1993; 262:104.
- [43] Panteleo G, Grasiozi C, Demerest JF, Butini L, Montroni M, Fox CH et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature.* 1993; 362: 355-eight.
- [44] Ho DD., Neumann AU., Perelson AS., Chen W., Leonard JM., Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection *Nature.*1995;373;123.
- [45] Wei W., Ghosh SK., Taylor ME., Johnson VA., Emini EA., Deutsch P. et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type one infection. *Nature.* 1995; 379: 117.
- [46] Simon V., Ho D., Abdool Karim Q. — HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet.* 2006, 368, 489-504.
- [47] Rosenberg ES., Billingsley JM., Caliendo AM., Boswell SL., Sax PE., Kalams SA. and al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science.* 1997; 278: 1447-50.
- [48] Autran B. Cytotoxic T lymphocytes from seroconversion to AIDS. In: Gupta S. ed. *Immunology of HIV infection.* Plenum Medical. 1996: 202-19.

- [49] Autran B., Hadida F., Haas G. Evolution and Plasticity of CTL responses against HIV. *Curr. Opin. Immunol.* 1996; 84: 546-53.
- [50] Schmitz JE., Kuroda MJ., Santra S., Sasseville VG., Simon MA, Lifton MA. And al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science.* 1999; 283: 857-60.
- [51] Janossy G., Autran B., Miedema F. Immunodeficiency in HIV infection and AIDS. Karger, 1991.
- [52] Gougeon ML., Laurent-Crawford AG., Howanessian AG., Montagnier L. Direct and indirect mechanisms mediating apoptosis during HIV infection: contribution to in vivo CD4T cell depletion. *Semin. Immunol.* 1993; 5: 187.
- [53] Levacher M, Hulstaert F, Tallet F, Ullery S, Pocidalo J, Bach B. The significance of activation markers on CD8 lymphocytes in Human immunodeficiency syndrome: staging and prognostic value. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 376-82.
- [54] KONE D. Les sous populations lymphocytaires et les cellules NK (Natural Killer) chez les patients infectés par le VIH à Bamako (Mali). Thèse Pharm, Bamako: Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB); 2009.81P.
- [55] Clerici M., Shearer GM. The Th1- Th-2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol. Today.* 1994; 15(12): 575-80.
- [56] Autran B., Legac E., Blanc C., Debre P. TH0/TH2 function of CD4+ CD7- T lymphocyte subset in normal and HIV-seropositive individuals. *J Immunol.* 1995; 154 (3): 1408-17.
- [57] Kelleher AD., Carr A., Zaunders J., Cooper DA. Alterations in the Immune Response of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infected Subjects Treated with and HIV-specific Protease Inhibitor, Ritonavir. *JID.* 1996; 173: 321-9.
- [58] Autran B., Carcelain G., Li TS., Blanc C., Mathez D., Tubiana R. et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science.* 1997; 277: 112-6.



[59] Kovacs JA., Vogel S., Albert JM. et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl J. Med.* 1996; 335: 1350-6.

[60] KABORE I. Suivi de l'évolution des paramètres biologiques chez les patients séropositifs VIH traités au Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA) et au Centre Médical Saint Camille (CMSC) de Ouagadougou. Mémoire CERBA : Université de Ouagadougou; 2010.73P

[61] GARRAIT V, MOLINA JM. (2012). Principales anomalies immunologiques. *Maladie-infectieuses-B-192* , 1-8.

[62] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Lignes directrices de l'OMS applicables aux prélèvements sanguins : meilleurs pratiques en phlébotomies ISBN 978 92 4 159922 12LL0

[63] SIDIBE A. Le devenir des patients adultes VIH+ 6 mois après initiation au traitement antirétroviral. Thèse : Pharm, Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;2014.110P

[64] SAMAKE A. Etude des références des personnes vivant avec le VIH dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point. Thèse de médecine Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;2019.62P

[65] TRAORE D. CO-infection VIH et virus des hépatites B et C chez les patients suivis au service des maladies infectieuses du CHU du Point G. Thèse médecine, Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;2014.86 P

[66] Roche, Y. (2010). Chapitre 34 - Infection par le VIH et syndrome d'immunodéficience acquise. In Y. Roche (Ed.), *Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne*, (pp. 515-543). Paris: Elsevier Masson.

[67] Katlama, C. et Ghosn, J. (2012). Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Maladies infectieuses*, 9(4), 1-12.).

[68] Guy A. Quelle valeur accorder à l'élévation du ratio lymphocytaire T CD4/CD8 dans le phénotypage lymphocytaire du sang : analyse d'une étude préliminaire et rétrospective au CHU de Bordeaux. Thèse de Médecine 2015.

[69] SIMAGA M. Etude de l'observance et les effets secondaires des antirétroviraux au CHU du Point G. Thèse Médecine, Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) ;2009.54P

[70] Soumaré M, Manga NM, Cissoko Y, Fofana A, Tine J, Traoré AM et al. Etude préliminaire portant sur le dépistage de la protéinurie à l'aide de bandelette urinaire chez les patients vivant avec le VIH au CHNU de Fann à Dakar. Revue malienne d'infectiologie et de microbiologie.2017 ; 9 :97-106

[71] Sinclair, C., Bains, I., Yates, A. J. & Seddon, B. Asymmetric thymocyte death underlies the CD4:CD8 T-cell ratio in the adaptive immune system. Proc. Natl. Acad. Sci. 110, E2905–E2914 (2013).

[72] Mussini C, Lorenzini P, Stat, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy : an observational cohort study. The Lancet HIV 2015; (2) : 98-106.

[73] Wikby, A. et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allo-static load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 60, 556–565 (2005).

## ANNEXES

### FICHE DE COLLECTE DE DONNEES

#### I. Données patients

Noms et Prénoms ..... ID patient :.....  
Age :.....Sexe..... N° Laboratoire :.....  
Statut matrimonial..... Service demandeur.....  
Marié=M / Divorcé=D / Célibataire=C / Veuf=V  
Résidence..... Profession.....

#### II. Données laboratoire

##### Immunologie

TCD4+ =.....cellules/ $\mu$ l Ag HBs=.....  
TCD8+ =..... cellules/ $\mu$ l Ac anti HCV=.....  
Ratio TCD4+/TCD8+=..... Type VIH= .....

##### Virologie

Charge virale en copies/ml =.....  
Charge virale en log(copies/ml) =.....

**Fiche signalétique :**

**Nom : SIDIBE**

**Prénom : Aïssata**

**N° de téléphone : 75 46 94 60**

**Titre de thèse : Dysimmunité liée au VIH au cours du traitement antirétroviral au laboratoire du CHU du point G**

**Année anniversaire :2021-2022**

**Ville : Bamako**

**Pays : Mali**

**Adresse mail : aissata.faph@gmail.com**

**Résumé**

Nous avons réalisé une étude prospective chez 200 patients vivants avec le VIH réalisant leur bilan de suivi au laboratoire du CHU du Point G.

La majorité de nos patients avaient un taux de lymphocyte TCD4+<350 cellules/ $\mu$ l.

Plus de la moitié de nos patients avaient un ratio inférieur à 0,5.

Concernant la co-infection VIH/hépatite, 11% avaient un AgHbs positif et aucun de nos patients n'avaient de l'hépatite C.

La plus part de nos patients avaient une charge virale indétectable.

Au terme de notre étude, nous avons constaté que chez la majorité de nos patients en même temps une charge virale indétectable, un AgHbs négatif, l'absence de l'anticorps du virus de l'hépatite C et un taux de lymphocyte TCD4+<350.

Il ressort que malgré malgré un traitement antirétroviral bien conduit avec suppression virale, les patients ayant un ratio TCD4 /TCD8 inférieur à 0,5 mettent plusieurs années pour inversé ce ratio. D'autres pathologies non classant VIH peuvent survenir et en résulteraient d'un dysfonctionnement immunitaire, la dysimmunité.

**Mots clés : Dysimmunité, VIH, Traitement, Antirétroviral, Laboratoire**

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et des condisciples

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

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

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

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

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

Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure.**