



N°1882/17

Année : 2016 – 2017

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle OLOYE KOCK MARIE FRANCE DOMINIQUE

(INTERNE DES HÔPITAUX)

INTERET DES BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION (sVCAM-1 ET D-DIMERES) DANS LE SUIVI DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH A ABIDJAN

Soutenue publiquement le 02 Décembre 2017

Composition du jury

Président : Monsieur **MENAN EBY HERVE**, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur **INWOLEY KOKOU ANDRE**, Professeur Titulaire
Assesseurs : Madame **AKE-EDJEME ANGELE**, Maître de Conférences Agrégé
: Monsieur **DEMBELE BAMORY**, Maître de Conférences Agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire

M.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M.	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie

OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M. YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

M. ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes AYE-YAYO Mireille	Hématologie
BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M. CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes DIAKITE Aïssata	Toxicologie
FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie

M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4. ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Césaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amino Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique

Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5. CHARGEES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

6. ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

M. DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
------------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine DJATCHI Richmond Anderson DOTIA Tiepordan Agathe KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis YAYO Sagou Eric KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle YAPO-YAO Carine Mireille	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistante Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maitre-Assistant
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Maitre-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maitre-Assistant
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maitre-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-P.	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOI-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur NGUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO Awa	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette ADIKO N'dri Marcelline AKOUBET-OUAYOGODE Aminata ODOH Alida Edwige	Maître-Assistant Maître-Assistant Chargée de recherche Assistante Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal KOUAKOU SIRANSY N'doua G. IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Professeur Titulaire Chef de Département Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
-------------	--	---

Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant

DEDICACES

Je dédie cette thèse

A Dieu

Merci mon Dieu pour mon parcours et merci de continuer à faire de ma vie un témoignage.

Je bénirai l'Eternel en tout temps,
Sa Louange sera toujours dans ma
bouche.

Sentez et voyez combien l'Eternel
est bon !

Heureux l'Homme qui cherche en
lui son refuge !

Craignez l'Eternel vous ses saints !

Car rien ne manque à ceux qui le
craignent.

Psaumes 34 : 2 ; 9-10

A mon Père Dominique OLOYE

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. 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.

Que Dieu, le Tout-puissant, te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A ma Mère Victorie OLOYE

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement d'une mère pour ses enfants. Tu n'as de cesse de prier pour moi. Tu as toujours su me conseiller, m'écouter, m'encourager, m'aider à aller de l'avant. Merci d'avoir cru en moi, merci de me faire confiance, de me soutenir et de m'encourager dans mes choix. Tes prières et tes bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour traduire ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu as consentis pour moi depuis ma naissance. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin et réussissent leurs études. En ce jour mémorable, aussi bien pour toi que pour moi, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le Tout-puissant, te préserver et t'accorder santé, longévité et bonheur.

Merci ma petite maman...

A ma soeur Prissile OLOYE

A toi ma petite sœur, ma Prisco, je veux te remercier pour tout.

Merci pour les petites choses que tu fais si souvent et qui nous garde si proche.

Merci de ton amitié sur laquelle je peux compter et de ton dévouement toujours constant. Merci de donner et de faire tant. Merci d'être une sœur si merveilleuse.

*Que notre Seigneur et sauveur Jésus Christ te bénisse et qu'il exauce les désirs de
ton cœur.*

A ma soeur Syntyche OLOYE

Même si nous ne nous voyons pas très souvent et passons peu de temps ensemble, je veux que tu saches que je t'aime beaucoup. Tu t'es assez souvent érigée en défenseur de la grande sœur que je suis. Merci de prendre ma défense et d'être là quand il le faut.

Je te souhaite, une vie pleine de bonheur et, vivement, qu'on l'ait ce travail.

Que Dieu te bénisse ma Tycho adorée...

A mon frère Nathan OLOYE

Tu as contribué par une manière ou une autre à ce que j'y arrive. Sois en remercié pour cela. Je sais que ça n'a pas toujours été facile d'être mon petit frère, merci de m'avoir supporté. Merci surtout pour ta disponibilité, ton soutien et ton amour.

Je sais que je suis un modèle pour toi, je ferai de mon mieux pour ne pas te décevoir. Tu y arriveras aussi un jour, surtout ne perds pas espoir.

Que Dieu te bénisse au-delà de tes espérances.

À mon ami Césaire Noël GONÉBO

Tu es pour moi une personne exceptionnelle. Ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, me sont d'un véritable soutien.

Merci d'être mon ami, merci d'être là quand il le faut. Merci pour ton soutien indéfectible, pour toutes les fois où tu as dû abandonner tes occupations pour venir me consoler, m'écouter, me remonter le moral.

Merci pour tes conseils avisés et surtout merci pour tous ces moments riches passés ensemble.

En partie, c'est grâce à toi que j'ai finalement achevé la rédaction de ma thèse, merci pour les encouragements, merci d'avoir trouvé les mots justes pour me motiver quand c'était nécessaire. Enfin le jour tant attendu est arrivé, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de ma profonde estime.

Merci mon moni...

A ODO

Le chemin fut long. Ça n'a pas toujours été facile mais tu as tenu bon et le moment tant rêvé est arrivé. Félicitations à toi. Arme-toi de courage pour la suite. Le meilleur reste à venir.

A mon oncle Julièn Tékà OLBŌÏ

Tu as toujours manifesté un grand intérêt pour ma personne et pour mes études. Merci mon oncle pour les marques d'attention, les conseils et les encouragements qui m'ont été très utiles pour la réalisation de mon travail. Reçois ce travail comme signe de ma reconnaissance.

A ma grandè mèrè Kassi Ahou Cathérinè

Notre bihenta nationale, j'ai tellement prié pour que Dieu me fasse la grâce de t'avoir à mes côtés pour ce grand jour. Et voilà c'est chose faite. Merci de m'aimer autant. Que Dieu te comble de toutes sortes de bénédictions.

Au groupe d'Anono

Rosiane, Open, Lisa, Marie Kondé

Que du bonheur de vous avoir. Merci pour tous les bons moments partagés ensemble, pour les fous rires.

Merci d'avoir contribué à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je vous adore. Que Dieu vous bénisse.

À mon oncle le pasteur Charles Marie KONDE et son épouse

Plus qu'un oncle, tu es pour moi un père. Merci à vous, ton épouse et toi, pour toutes vos prières et votre soutien. Que Dieu vous bénisse davantage.

Àu pasteur KOUDOU Francis et son épouse

Vous êtes pour moi des parents, merci pour toutes les marques d'attention, pour votre soutien, vos encouragements et vos prières qui me font du bien. Que Dieu vous bénisse et comble votre vie de grâce.

À mon Maître, mon Directeur de thèse, le Professeur André INWOLEY,

Cher Maître, je voudrais vous remercier pour avoir bien voulu me confier ce travail plein d'intérêts. Pour sa réalisation, vous m'avez guidé avec dextérité à chacune de ses étapes. De même, vous me réserviez tout le temps le meilleur accueil malgré vos lourdes charges professionnelles. Permettez que je vous exprime toute mon admiration pour vos encouragements, votre amabilité et votre gentillesse qui ont été déterminants pour l'achèvement du travail. Vous êtes pour moi un modèle. Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma sincère et profonde gratitude en témoignage de votre sollicitude et de votre disponibilité qui ont rendu ce travail possible.

J'espère avoir répondu à vos attentes.

À mes chers amis

Maurine N'guiachi, Traoré Abdoul, Emmanuel Dongo, Constant Zokou, Ozoua Lobe, Alex Kouassi, Hermann Koudou, Kouassi Bi Marius.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des frères et sœurs, des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À ma grande famille

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements et affection.

J'espère que vous trouverez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mon attachement aux relations familiales.

Bonheur et santé à chacun de vous.

Au personnel du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses

Merci pour votre accueil et votre amabilité. Un merci particulier à M. Djedji Benjamin et Mlle Kossa pour leur aide lors de nos travaux. Que Dieu vous comble de ses bienfaits.

À tous les enseignants de l'UFV des Sciences Pharmaceutiques et biologiques

Merci à vous de nous avoir transmis vos connaissances.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

A tous ceux qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

...Grand merci de tout cœur.

**A NOS EMINENTS
MAÎTRES
ET JUGES**

NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MENAN Eby Hervé

- *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan,*
- *Chef du Département de Parasitologie-Mycologie-Zoologie-Biologie Animale,*
- *Docteur en Pharmacie, diplômé de l'Université de Cocody,*
- *Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier I,*
- *Directeur du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) ,*
- *Biologiste à l'Hôpital Militaire d'Abidjan ,*
- *Officier supérieur des forces Républicaines de Côte d'Ivoire,*
- *Ancien interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993),*
- *Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011,*
- *Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie (SIPAM) ,,*
- *Secrétaire Général adjoint de la Société Africaine de Parasitologie,*
- *Vice-président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP,*
- *Membre de la Commission Nationale Permanente de Biologie médicale (CNPBM),*
- *Membre du groupe français des " Experts de Biologie du VIH " ESTHER.*

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez croire en l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur INWOLEY Kokou André

- *Professeur Titulaire d'Immunologie au Département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Vice-Doyen chargé de la pédagogie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Responsable de l'Unité d'Immunologie au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) au CHU de Treichville*
- *Docteur de l'Université Paris VII, option Immunologie*
- *Pharmacien, Biologiste des Hôpitaux*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan.*

Cher Maître,

Nous vous sommes reconnaissants pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.

Retrouvez ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

Que le Seigneur vous bénisse et vous comble de ses grâces.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur DEMBELE Bamory

- *Maître de conférences Agrégé en Immunologie au département de Biologie Générale ,Hématologie et Immunologie à l'UFR SPB ;*
- *Docteur de l'Université de Paris XI, Option immunologie ;*
- *Titulaire d'un Diplôme d'Université en transfusion Sanguine de Paris VI ;*
- *Pharmacien Biologiste au Centre National de Transfusion Sanguine de Côte d'Ivoire ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux ;*
- *Membre de la Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie ; Oncologie et Transfusion (SIHIO-TS)*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire(SOPHACI).*

Cher Maître,

Vos compétences, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous n'avons pas trouvé meilleure occasion pour vous exprimer notre grand respect et notre admiration profonde.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur AKE-EDJEME Angèle

- *Professeur agrégé de Biochimie clinique et Biologie moléculaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny- Cocody, Abidjan.*
- *Doctorat d'Université de Reims champagne Ardenne (France)*
- *DEA de conception, réalisation et évaluation de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle*
- *CES de Biochimie Clinique*
- *Responsable chargée de la formation à l'unité Biochimie Clinique et Hématologie à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacienne Biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et au CHU de Cocody*
- *Membre de l'Observatoire de la Résistance aux Anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMICI)*
- *Membre de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*

Cher Maître,

Toujours ouverte, disponible, accueillante et bonne conseillère, votre rigueur scientifique, nous impose une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	xxxii
LISTE DES FIGURES	xxxiv
LISTE DES TABLEAUX.....	xxxv
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE VIH ET L'INFLAMMATION	4
CHAPITRE I : INFECTION A VIH	5
I- EPIDEMIOLOGIE	5
II- AGENT PATHOGENE	6
III- PATHOGENIE	8
IV- DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A VIH.....	11
V- TRAITEMENT	13
VI- PREVENTION	15
CHAPITRE II : INFLAMMATION	16
I- DEFINITION DE L'INFLAMMATION.....	16
II- ACTEURS DE L'INFLAMMATION	16
III- MECANISME DE L'INFLAMMATION	21
IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFLAMMATION.....	22
CHAPITRE III : INFLAMMATION SYSTEMIQUE AU COURS DE	
L'INFECTION A VIH	24
I- INFECTION A VIH : UNE MALADIE CHRONIQUE INFLAMMATOIRE.....	24
II- BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION	24
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	31
I- MATERIEL ET METHODES.....	32
II- RESULTATS	43
III- DISCUSSION.....	51
CONCLUSION	54
REFERENCES.....	56
ANNEXES	70

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	: Abacavir
Ac	: Anticorps
Ag	: Antigène
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ANRS	: Agence Nationale française de Recherche sur le SIDA et les hépatites
ARN	: Acide Ribonucléique
ARV	: Antirétroviral
ATV	: Atazanavir
ATV/r	: Atazanavir boosté par le Ritonavir
AZT	: Zidovudine
CCR5	: C-C chemokine receptor type 5
CD4	: Cluster of Differentiation 4
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CRP	: C-Reactive Protein
CXCR4	: C-X-C chemokine receptor type 4
DDI	: Didanosine
DRV	: Darunavir
EFV	: Effavirenz
Gp	: glycoprotéine
ICAM-1	: Inter Cellular Adhesion Molecule 1
IL	: Interleukine
INCAM-110	: Inducible Cell Adhesion Molecule 110
INF-γ	: Interféron gamma
LPV	: Lopinavir

LPV/r	: Lopinavir boosté par le Ritonavir
LTCD4	: Lymphocyte T CD4
mg	: Milligramme
ml	: Millilitre
NVP	: Névirapine
ng	: Nanogramme
nm	: Nanomètre
µl	: Microlitre
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAF	: Platelet Activating Factor
PG	: Prostaglandine
PVVIH	: Personne Vivant avec le VIH
RAL	: Raltégravir
SIDA	: Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
SMART	: Strategies for Management of Antiretroviral Therapy
SQV	: Saquinavir
SQV/r	: Saquinavir boosté par le Ritonavir
sVCAM-1	: Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule 1
TB	: Tuberculose
TDF	: Ténofovir
TNFα	: Tumor Necrosis Factor alpha
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VIH	: Virus de l'ImmunoDéficiency Humaine
VLA4	: Very Late Antigen-4
3TC	: Lamivudine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure du virus de l'immunodéficience humaine	7
Figure 2: Cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine	9
Figure 3: Evolution de l'infection à VIH	11
Figure 4: Principe du dosage des D-Dimères par la méthode ELISA sandwich	35
Figure 5: Courbes d'étalonnage des D-Dimères	37
Figure 6: Principe du dosage du sVCAM-1 par la méthode ELISA sandwich	39
Figure 7: Préparation de la gamme d'étalonnage du sVCAM-1	40
Figure 8: Courbe d'étalonnage du sVCAM-1	41
Figure 9: Distribution du sVCAM-1	43
Figure 10: Distribution des D-Dimères	44
Figure 11: Distribution du sVCAM-1 en fonction du taux de CD4+	45
Figure 12 : Distribution des D-Dimères en fonction du taux de CD4+	46
Figure 13 : Distribution du sVCAM-1 en fonction de la charge virale	47
Figure 14 : Distribution des D-Dimères en fonction de la charge virale	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résumé des schémas thérapeutique ARV chez l'adulte	71
Tableau II : Analyse du lien entre sVCAM-1, D-Dimère et la mortalité.....	49
Tableau III : Analyse du lien entre sVCAM-1, D-Dimère et la morbidité	50



INTRODUCTION

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est l'une des maladies infectieuses les plus mortelles au monde. En effet, le Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA) estimait à 1,1 millions le nombre de personnes décédées de l'infection par le VIH à la fin de l'année 2016. L'apparition de la trithérapie en 1996 a augmenté la survie des Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH) puisqu'elle a permis de contrôler leur état immunovirologique [53,75]. Cependant, même si la mortalité a diminué [82,63], elle reste à ce jour supérieure à celle de la population générale [66] avec plus de 50% des causes de décès non directement imputables au VIH mais dues aux comorbidités, avec en tête les cancers, suivi des atteintes hépatiques et des pathologies cardiovasculaires.

La physiopathologie de ces comorbidités, d'origine multifactorielle, est en partie expliquée par une activation immunitaire et un état inflammatoire chronique entretenue par le VIH. Plusieurs études réalisées dans un contexte occidental ont trouvé chez les PVVIH sous traitement antirétroviral (ARV) ou non des concentrations élevées de biomarqueurs de l'inflammation [58,60] faisant de l'infection par le VIH une maladie chronique inflammatoire avec des conséquences délétères sur la morbi-mortalité [58].

Dans un contexte actuel d'amélioration constant de la qualité de vie des PVVIH, une réduction de la morbi-mortalité associée au VIH s'avère nécessaire. L'utilisation des biomarqueurs de l'inflammation revêt donc aujourd'hui un grand intérêt puisque ces derniers vont permettre d'une part d'objectiver cette inflammation chez les PVVIH et d'autre part de contribuer au suivi de l'évolution de la maladie. En effet, certains des biomarqueurs de l'inflammation en l'occurrence les D-Dimères [58] et le Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) [4] semblent être prédictifs de l'évolution de la maladie et donc de la morbi-mortalité chez les PVVIH [12].

Cependant, très peu d'études ont été réalisées sur les biomarqueurs de l'inflammation au cours de l'infection par le VIH dans un contexte africain où les sujets sont souvent soumis à un environnement infectieux favorisant l'inflammation.

Une étude réalisée par Monnet D. en 1997 chez 60 personnes séropositives au VIH a montré une augmentation de la β 2-microglobuline [71].

Graham S. et al. ont montré dans une étude réalisée sur 306 femmes kenyanes infectées par le VIH, une augmentation du sVCAM-1 et une association de ce marqueur à la progression de la maladie [51].

Une étude réalisée en Afrique du Sud chez des personnes séropositives au VIH avec un taux de CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ a montré une augmentation des biomarqueurs de l'inflammation (l'interleukine 6, la protéine C réactive ultra-sensible et les D-Dimère) et leur association à la mortalité [60].

Ces études ont été réalisées avec des populations de faibles effectifs [71], exclusivement féminines [51] ou avec un état d'immunodépression avancé [60].

C'est dans de ce contexte que nous avons entrepris de réaliser cette étude dont l'objectif général était de déterminer l'intérêt des D-dimères et du sVCAM-1 dans le suivi de personnes vivant avec le VIH naïves de traitement antirétroviral suivies pendant trente (30) mois au sein de la cohorte TEMPRANO ANRS 12136 [31].

Les objectifs spécifiques de cette étude étaient de :

- Evaluer les concentrations plasmatiques du sVCAM-1 et des D-dimères au cours de l'infection par le VIH au sein de la population de l'essai TEMPRANO naïve de tout traitement antirétroviral ;
- Décrire l'association entre les biomarqueurs (D-dimères et sVCAM-1) et la survenue d'évènements comorbides au cours de l'infection par le VIH ;
- Décrire l'association entre les biomarqueurs (D-dimères et sVCAM-1) et la mortalité au cours de l'infection par le VIH.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LE VIH ET
L'INFLAMMATION

CHAPITRE I : INFECTION A VIH

I. EPIDEMIOLOGIE

I.1. Répartition géographique

Depuis sa découverte aux USA en 1981, l'infection par le VIH constitue une pandémie qui continue sa progression avec d'importantes disparités géographiques.

- ❖ Dans le monde : A la fin de l'année 2015, l'ONUSIDA estimait à 36,7 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH dont 34,5 millions étaient d'âge supérieur à 15 ans [79]. Le nombre de nouvelles infections s'élevait à environ 2,1 millions de personnes. Avec environ 1,1 millions de décès enregistrés [79].
- ❖ Selon l'ONUSIDA, l'Afrique sub-saharienne demeure, de loin, la région du monde la plus touchée par la pandémie du VIH/sida avec 25 millions de PVVIH à la fin de l'année 2015. Le nombre de nouvelles infections était de 1,4 millions soit une chute de 41% depuis 2000 (2,3 millions de nouvelles infections en 2000 contre 1,4 millions en 2015).
Le nombre de décès était estimé à 790.000 personnes en 2015 contre 1,2 millions en 2000 soit une baisse de 34% [79].
- ❖ En Côte d'Ivoire, les premiers cas ont été observés au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Treichville, en 1985. Aujourd'hui, la Côte d'Ivoire est l'un des pays d'Afrique de l'ouest les plus touchés par la pandémie. Selon le rapport ONUSIDA 2016, à la fin de l'année 2015, il y avait en Côte d'Ivoire 460 000 personnes vivant avec le VIH soit une prévalence de 3,2%.

I.2. Mode de transmission

Le VIH est présent dans de nombreux fluides organiques. Cependant, ceux responsables de la transmission sont : le sang, le lait maternel, les sécrétions vaginales, le sperme, ainsi que le liquide précédant l'éjaculation. La concentration du virus dans les sécrétions génitales est un bon prédicteur du risque de transmission du VIH à une autre personne. [39]

Il existe trois modes de transmission du VIH :

- **La transmission sexuelle** : La voie sexuelle constitue le principal mode d'acquisition de l'infection à VIH. La transmission se fait lors de rapports sexuels non protégés, qu'ils soient homosexuels ou hétérosexuels. En Afrique subsaharienne, elle est responsable d'au moins 80% des nouveaux cas d'infections à VIH [29]
- **La transmission sanguine** : Elle concerne principalement :
 - La transfusion de sang ;
 - La transmission par des objets tranchants souillés ;
 - L'usage de drogues par voie intraveineuse ;
 - L'accident d'exposition au sang.
- **La transmission mère-enfant**: La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse :
 - in-utero, dans les semaines précédant l'accouchement
 - au moment de l'accouchement
 - pendant l'allaitement, le risque d'infection pour l'enfant est estimé entre 22 et 25% [24].

II. AGENT PATHOGENE

II.1. Taxonomie

Le VIH appartient à la famille des *Retroviridae*, la sous-famille des *Orthoretrovirinae* et au genre *Lentivirus* avec deux types :

- Type 1 ou VIH-1
- Type 2 ou VIH-2

II.2. Structure

Il s'agit d'un virus enveloppé à ARN (figure 1), disposant d'enzymes, la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase qui participent à la production de nouvelles particules virales.

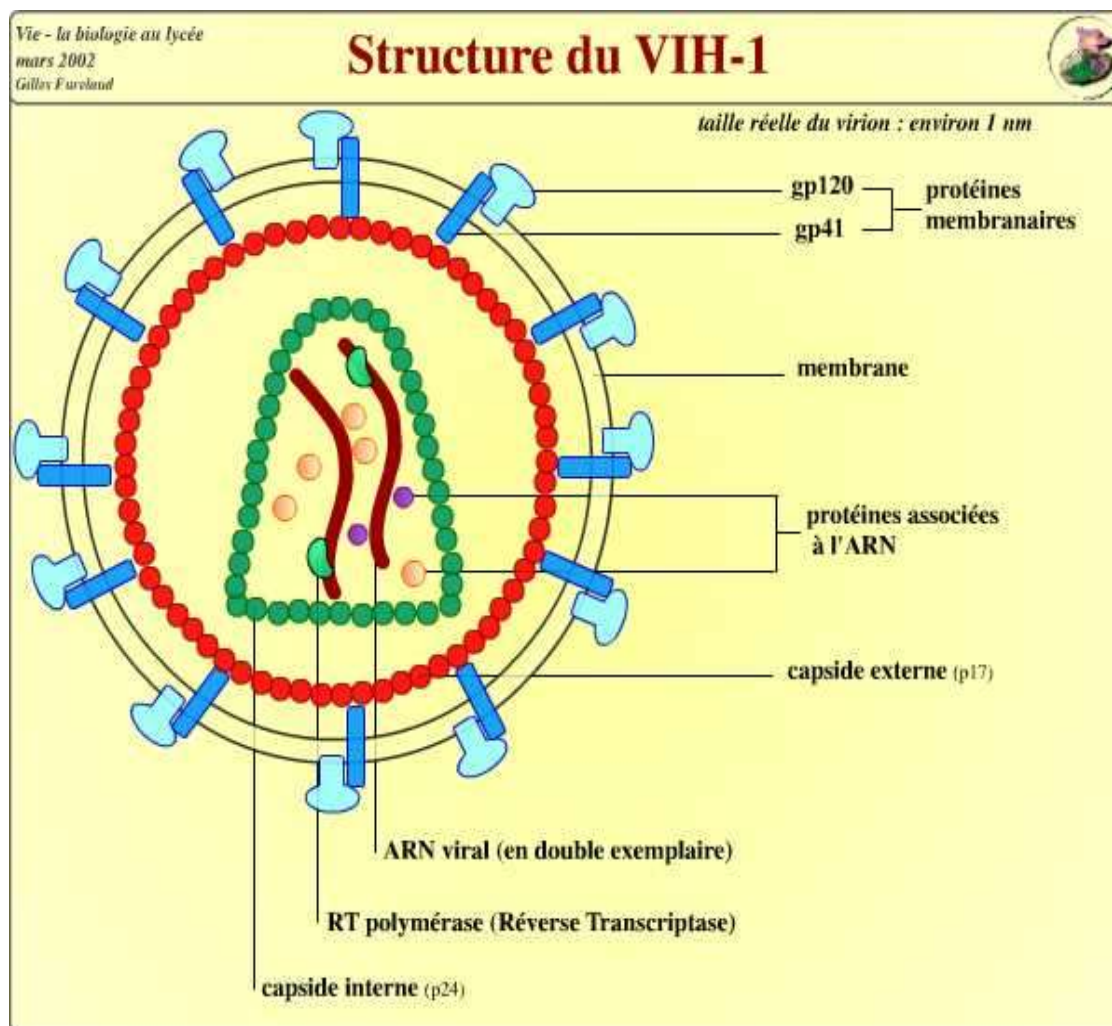


Figure 1 : Structure du Virus de l'Immunodéficience Humaine [50].

Il existe une différence structurale entre le VIH-1 et le VIH-2. En effet, le VIH-2 possède les protéines membranaires gp 105 et gp 41, le gène de régulation *Vpx*.

Toutes ces protéines sont impliquées dans la reconnaissance membranaire ou intracellulaire du virus par l'hôte et l'activation d'une réponse immunitaire innée ou spécifique.

III.PATHOGENIE

L'entrée du virus dans la cellule nécessite une interaction entre les glycoprotéines 120, 41 et le récepteur CD4, mais les corécepteurs tels que CCR5 et CXCR4 sont également nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule hôte [40].

Ainsi, les cibles de l'entrée du VIH sont toutes les cellules exprimant le CD4 et ses corécepteurs : LT CD4, monocytes/macrophages, cellules dendritiques.

III.1. Cycle de réplication du VIH-1

Le VIH se fixe par l'intermédiaire de la gp120 sur les récepteurs CD4 des cellules cibles. L'enveloppe du VIH va d'abord fusionner avec la membrane de la cellule hôte puis, le virus déversera ses enzymes et son matériel génétique dans le cytoplasme de la cellule. La transcriptase inverse (TI) réalise ensuite la retro transcription de l'ARN viral (brin unique) en ADN pro viral (double brin). L'intégrase virale incorpore l'ADN pro viral obtenue dans l'ADN de la cellule infectée. Il s'en suit alors la transcription de l'ADN viral en ARN messager (ARNm) viral qui sera traduit en protéines virales. La protéase virale découpe enfin les protéines virales synthétisées qui, assemblées à des molécules d'ARN viral, formeront de nouvelles particules virales. Celles-ci bourgeonnent à la surface de la cellule infectée, se détachent, puis infecteront d'autres cellules (Figure 2).

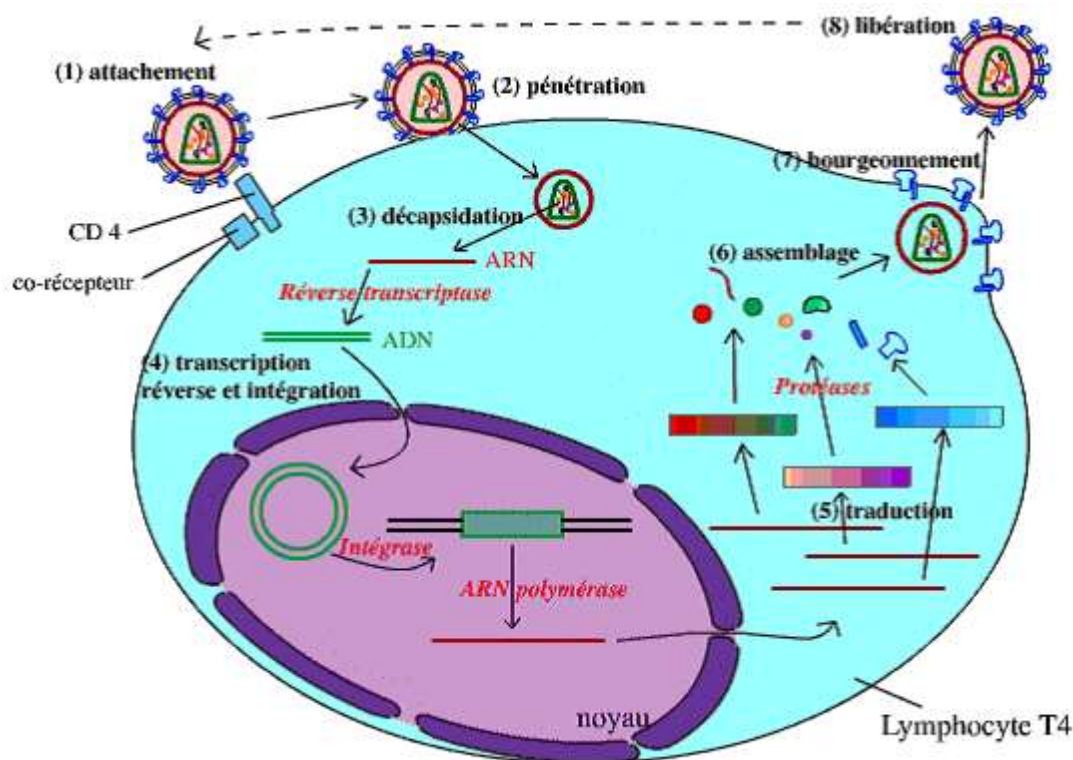


Figure 2 : Cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine [55].

III.2. Histoire naturelle

Après la contamination par le VIH, l'infection évolue lentement vers le stade sida en trois phases (Figure 3):

❖ La phase de primo-infection :

Phase initiale ou aiguë de l'infection à VIH, elle survient deux à trois semaines après la contamination, quel qu'en soit le mode. Elle est dans 60% des cas symptomatique ou rarement asymptomatique. Dans tous les cas, ces manifestations disparaissent en quelques semaines.

Cette primo infection est caractérisée par une chute rapide, mais transitoire du taux des LTCD4+ avec des taux qui demeurent habituellement à la limite inférieure de la normale et une forte augmentation concomitante de la charge virale (Figure 3).

❖ **La phase de latence ou asymptomatique ou pauci- symptomatique**

Après la phase de primo-infection, s'installe la phase d'infection chronique « cliniquement latente » mais « biologiquement active ». C'est la phase la plus longue de la maladie (3 à 10 ans). Pendant cette phase, le patient ne présente aucun signe, mais parfois une candidose buccale, un zona, une fièvre inexplicée persistante, une folliculite.

Elle est caractérisée par une sérologie VIH positive, un nombre de CD4 diminué et une charge virale peu élevée (Figure 3).

❖ **La phase symptomatique ou sida**

La phase sida correspond au stade maladie de l'infection à VIH. Elle est la forme évoluée de l'infection, définie par la survenue de maladies infectieuses opportunistes ou tumorales liées à la déplétion profonde de l'immunité cellulaire.

En Côte d'Ivoire, la première infection opportuniste est la tuberculose suivie des Salmonelloses [30].

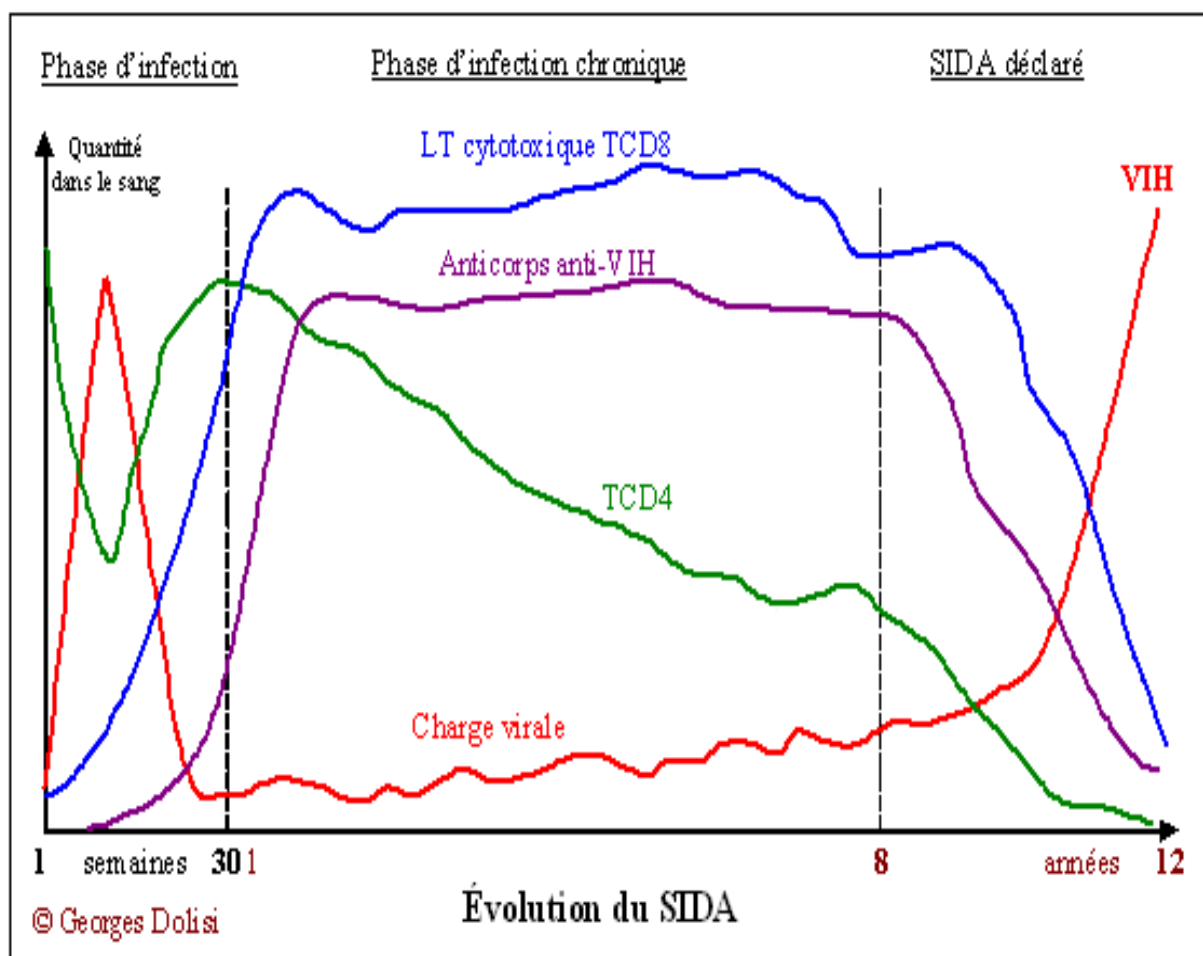


Figure 3 : Evolution de l'infection à VIH [50]

IV. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A VIH

IV.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose sur les aspects cliniques de l'infection à VIH. Dans un ensemble de personnes infectées par le VIH, il faut distinguer :

- Les porteurs asymptomatiques,
- Les personnes atteintes de formes mineures et qui présentent une variété de troubles banaux non caractéristiques d'une infection à VIH, parfois associées à des signes biologiques variés révélés par un examen sanguin,
- Les personnes atteintes de formes intermédiaires avec multiplication des symptômes (amaigrissement, fièvre, diarrhée, éruption cutanée, etc.) associées le plus souvent à des signes biologiques,

- Les personnes atteintes des formes majeures qui correspondent au terme SIDA (SIDA clinique) avec des infections dites opportunistes, des cancers ou des atteintes neurologiques.

Il existe deux principales classifications de l'infection par le VIH chez l'adulte :

- La classification OMS 2006 qui classe les patients en quatre stades cliniques de gravité croissante ;
- La classification CDC 1993 (Centre de contrôle et de prévention des maladies infectieuses d'Atlanta / Etats Unis). Dans cette classification, trois nouveaux critères cliniques (la tuberculose pulmonaire, les pneumopathies bactériennes récurrentes et le cancer invasif du col de l'utérus) et un critère biologique (le nombre de lymphocytes T₄) ont été rajoutés à la première classification CDC de 1986.

IV.2. Diagnostic biologique

A l'instar des autres maladies infectieuses, le diagnostic biologique de l'infection à VIH peut se faire par une méthode directe ou par une méthode indirecte.

IV.2.1. Diagnostic direct

Le diagnostic direct repose essentiellement sur la détection du virus lui-même ou de certains de ses constituants. Les techniques utilisées sont :

- La culture virale,
- La détection de l'antigène p24,
- La biologie moléculaire,
- Le dosage de la transcriptase inverse.

IV.2.2. Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect permet de mettre en évidence les anticorps produits par un sujet qui est entré en contact avec le VIH. Les principales méthodes utilisées pour le dépistage de l'infection par le VIH sont regroupées en 2 catégories :

- Les tests de dépistage :
 - Les tests rapides
 - Les tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
- Les tests complémentaires
 - Les tests en ligne ou LIA (Line Immuno-Assay)
 - Le Western-blot

En Côte d'Ivoire, le dépistage chez les adultes et les enfants de plus de 12 mois, utilise un algorithme séquentiel de deux tests rapides (Determine et STAT-PAK).

V. TRAITEMENT

Les médicaments utilisés pour la lutte contre le VIH sont à l'heure actuelle tous virostatiques. On distingue cinq classes pharmacologiques :

- Les inhibiteurs de la Transcriptase Inverse
 - Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)
 - Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)
- Les inhibiteurs de la protéase (IP)
- Les inhibiteurs de fusion
- Les inhibiteurs de l'intégrase
- Les inhibiteurs du CCR5

V.1. Objectifs du traitement

Dans le traitement ARV, on vise plusieurs objectifs :

- Clinique : prolonger la vie et améliorer la qualité de la vie
- Immunologique : parvenir à une restauration immunitaire quantitative et qualitative
- Virologique : réduire le plus bas possible la charge virale et le plus longtemps possible pour stopper la progression de la maladie

- Thérapeutique : réaliser une combinaison rationnelle de médicaments avec moins d'effets indésirables et facilitant l'adhérence

Ces traitements permettent de réduire la charge virale du VIH, et ainsi d'optimiser la restauration immunitaire LT CD4. Ils diminuent ainsi la morbidité et la mortalité associées aux infections opportunistes et aux affections classant SIDA, ainsi que l'activation du système immunitaire et ses conséquences néfastes, comme le risque cardiovasculaire et l'épuisement lymphocytaire [65]. Néanmoins, ces traitements ne permettent pas l'éradication du virus, qui persiste à l'état de latence dans des réservoirs cellulaires ou dans des sanctuaires tissulaires plus difficilement accessibles à la diffusion des traitements [59 ,94].

V.2. Recommandation du traitement ARV en Côte d'Ivoire

Depuis le début de l'année 2017, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique a adopté l'approche « Tester et Traiter Tous » comme nouvelle stratégie de prise en charge des Personnes Vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire.

Cette approche consiste à mettre sous traitement antirétroviral toute personne dépistée positive au VIH sans aucune condition d'éligibilité et sans délais (sans attendre le délai du bilan initial) [26].

Les stratégies de multithérapie antirétrovirales associent au moins trois molécules antirétrovirales [6,7,96]. Les schémas proposés en Côte d'Ivoire s'insèrent dans le cadre d'une stratégie de première, deuxième et troisième ligne, prenant en compte leur maniabilité, leur disponibilité, le nombre de prises journalières, leur tolérance, les possibilités de traiter les patients sous antituberculeux, les enfants, les femmes enceintes et les sujets infectés par VIH-2. Ainsi, les stratégies thérapeutiques utilisées depuis 2015 en Côte d'Ivoire sont présentées dans le **tableau I (annexe)**

VI. PREVENTION

Face à la progression sans cesse croissante de l'épidémie, la prévention demeure l'arme incontournable de lutte contre l'infection par le VIH/Sida. La prévention de l'infection peut se faire par :

- La sensibilisation pour une responsabilisation dans le comportement sexuel par des campagnes d'éducation sanitaire de masse ou ciblées, même si celles-ci se heurtent quelque fois à des barrages socioculturels. L'objectif étant d'aboutir à la fidélité dans les couples, à l'abstinence et à l'utilisation de préservatifs masculins et féminins.
- La sécurisation des dons de sang et d'organes par le dépistage systématique des produits prélevés chez un donneur en utilisant des tests très sensibles.
- L'utilisation de matériels d'injection à usage unique.
- La prévention de la transmission mère-enfant du VIH par le dépistage du VIH chez les femmes enceintes avec l'administration d'antirétroviraux aux femmes enceintes dépistées positives ainsi qu'à leur enfant .

Cette mesure doit être couplée, soit à l'allaitement maternel exclusif, soit à l'allaitement artificiel.

- Le traitement en post-exposition du personnel soignant, victime d'un accident d'exposition aux produits biologiques.

CHAPITRE II : L'INFLAMMATION

I. DEFINITION DE L'INFLAMMATION

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but de maintenir leur intégrité. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique, son but est de mobiliser le système immunitaire afin d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, ou encore de régulations anormales du processus inflammatoire.

II. ACTEURS DE L'INFLAMMATION

L'inflammation fait intervenir de nombreuses cellules et médiateurs chimiques.

II.1. Cellules de l'inflammation

Les cellules qui interviennent dans le mécanisme de l'inflammation sont les cellules sanguines circulantes, les cellules résidentes tissulaires et les cellules endothéliales.

II.1.1. Cellules sanguines

Lors d'une réaction inflammatoire, on observe un afflux de polynucléaires neutrophiles, monocytes, polynucléaires éosinophiles, basophiles, plaquettes, lymphocytes, plasmocytes.

II.1.2. Cellules tissulaires

Elles sont constituées par les mastocytes et les macrophages qui vont organiser la mise en place de la réponse inflammatoire aiguë ainsi que par les cellules dendritiques qui auront un rôle dans la réponse immunitaire adaptative.

II.1.3. Cellules endothéliales

L'intégralité de l'appareil cardiovasculaire est tapissée d'une monocouche de cellules endothéliales exprimant à leur surface des molécules d'adhésion qui interviennent dans l'adhésion puis la migration à travers l'endothélium des leucocytes : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1.

II.2. Médiateurs de l'inflammation

Ce sont des substances chimiques qui déclenchent ou amplifient l'inflammation [84]:

- ✓ Les Amines vasoactives
- ✓ Les Médiateurs enzymatiques plasmatiques
- ✓ Les Dérivés des phospholipides membranaires
- ✓ Les Cytokines
- ✓ Les Protéines de la phase aigüe de l'inflammation

II.2.1. Amines vasoactives

Ces médiateurs sont formés avant l'inflammation et stockés sous forme de granules cytoplasmiques. Ils font partie des premiers médiateurs libérés lors de la phase initiale vasculaire. Il s'agit de la sérotonine qui est sécrétée par les plaquettes lors de leur agrégation, elle permet une augmentation de la perméabilité vasculaire et surtout de l'histamine qui a une action rapide et fugace. L'histamine permet une augmentation précoce de la perméabilité vasculaire lors de la phase vasculaire, une contraction des fibres musculaires lisses et une attraction des polynucléaires éosinophiles.

II.2.2. Médiateurs enzymatiques plasmatiques

Ces médiateurs proviennent de 4 systèmes biologiques interconnectés :

- Le Système des Kinines
- Le Système de la coagulation

- Le Système de la fibrinolyse
- Le Système du complément

II.2.2.1 Système des kinines

Ce système comprend des polypeptides à action vasoactive formés à partir du kininogène plasmatique grâce à l'action de la kallibréine. La plus importante est la bradykinine. Les facteurs déclenchant leur formation sont multiples : le facteur XII de la coagulation, les protéases libérées par les polynucléaires ou les tissus nécrosés, l'histamine. Leur action est puissante mais brève car leur durée de vie est très courte, limitée à la phase initiale vasculaire, et se rapproche de l'action de l'histamine : vasodilatation, hyperperméabilité capillaire, adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales, douleur, contraction des muscles lisses.

II.2.2.2 Système de la coagulation et de la fibrinolyse

Les relations sont complexes entre l'inflammation et le système de la coagulation. La présence de dépôts de fibrine intra et extra vasculaire est quasi constante dans l'inflammation. La mise en jeu du système de la coagulation aboutit à la formation de la thrombine qui déclenche la formation de la fibrine à partir du fibrinogène plasmatique. L'activation du système de la fibrinolyse conduit à la formation de plasmine (à partir de son précurseur plasmatique, le plasminogène) qui détruit la fibrine par protéolyse. L'inflammation active la fibrinofomation et par voie de conséquence la fibrinolyse. La fibrinofomation/fibrinolyse contribue à amplifier l'inflammation.

Les facteurs du système de la coagulation et de la fibrinolyse qui interviennent dans l'inflammation sont :

- Le Facteur XII (Hageman) qui active les kinines, le système du complément, la coagulation et la fibrinolyse.
- Les produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui ont un effet vasodilatateur et chimiotactique sur les polynucléaires.

- La thrombine qui active les plaquettes et les cellules endothéliales.

II.2.2.3. Système du complément

C'est un ensemble de 9 protéines plasmatiques (C1 à C9) qui s'active selon une réaction en 2 cascades déclenchées soit par la fixation d'un complexe Ag-Ac sur la fraction C1, soit par des substances variées (endotoxines, lyse cellulaire, enzymes lysosomiales libérées par les polynucléaires) et qui aboutit au complexe d'attaque membranaire capable de lyser les agents microbiens. Certaines fractions du complément (C3 et C5) jouent un rôle dans la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme et l'opsonisation.

II.2.3 Dérivés des phospholipides membranaires

Ils comprennent les métabolites de l'acide arachidonique et le facteur d'activation plaquettaire.

II.2.3.1 Dérivés de l'acide arachidonique

Les métabolites intermédiaires et terminaux de l'acide arachidonique ont des effets variables et parfois antagonistes au cours de l'inflammation. Il existe deux principales voies métaboliques de l'acide arachidonique :

- ❖ La voie de la cyclo-oxygénase qui conduit aux principaux médiateurs suivants :
 - La prostacycline, antiagrégant plaquettaire (par inhibition de la synthèse du thromboxane) et vaso-dilatateur.
 - Les prostaglandines PGD₂, PGE₂, PGF₂ qui entraînent une vasodilatation, l'hyperperméabilité vasculaire, le chimiotactisme, la douleur, la fièvre.
 - Le thromboxane A₂, puissant agrégant plaquettaire et vasoconstricteur.
- ❖ La voie de la lipo-oxygénase qui aboutit à la formation des leucotriènes, groupe de médiateurs à action chimiotactique puissante (leucotriène B₄) ; et à effet vasoconstricteur, broncho constricteur (leucotriènes C₄, D₄, E₄).

II.2.3.2 Facteur d'activation plaquettaire (PAF)

C'est un médiateur synthétisé à partir des phospholipides membranaires par activation de la phospholipase A2, par de nombreuses cellules de la réaction inflammatoire (polynucléaires neutrophiles et basophiles, mastocytes, monocytes-macrophages, endothélium, plaquettes). Ses effets sont nombreux, par action sur des récepteurs spécifiques ou par induction d'autres médiateurs. Le PAF entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire, l'agrégation des plaquettes, la stimulation de l'attraction des leucocytes et de leur adhésion à l'endothélium.

II.2.4. Cytokines

Le terme cytokine regroupe un ensemble de protéines ou de glycoprotéines de faible poids moléculaire impliquées dans la communication intercellulaire. Elles sont actives dans le contrôle de la prolifération, de la maturation et de la différenciation des cellules hématopoïétiques, la régulation des réponses inflammatoire et immunitaire intervenant dans la croissance, la différenciation, la migration et l'activation des cellules inflammatoires ; mais également dans l'homéostasie de nombreux organes.

II.2.5. Protéines de la phase aigüe de l'inflammation

Les protéines de la phase aigüe de l'inflammation sont produites de novo par les hépatocytes sous l'action de l'IL1, l'IL6, le TNF α et sont libérées au début de l'inflammation. Ce sont :

- L' α 1 antitrypsine, α 1 antichymotrypsine, α 2 macroglobuline qui inhibent les enzymes lysosomiales des phagocytes.
- La Protéine C Reactive (CRP): elle active le complément, amplifie la phagocytose et réduit l'action des lymphocytes.
- L'Haptoglobine et le fibrinogène : elles jouent un rôle dans la coagulation et stimule davantage la phagocytose.

- L'Orosomucoïde intervient dans la défense anti-infectieuse, inhibe la prolifération lymphocytaire, diminue la phagocytose des polynucléaires et l'agrégation plaquettaire, stimule la prolifération des fibroblastes.
- La Céruloplasmine bloque les radicaux superoxydes et module ainsi la réaction inflammatoire. Des concentrations élevées de céruloplasmine permettent de mettre en évidence un syndrome inflammatoire en phase aiguë.

III. MECANISME DE L'INFLAMMATION

L'inflammation est connue depuis fort longtemps et est caractérisée par quatre signes cardinaux que sont la rougeur, la tumeur (œdème), la chaleur et la douleur. Elle relève de causes variées : les traumatismes, les infections, les réactions à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, les agents physiques... Elle évolue en 3 phases [5]: une phase vasculaire, une phase cellulaire et une phase de réparation.

❖ La phase vasculaire

La phase vasculaire débute par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d'une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre. La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la margination des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique, œdème et fibrinof ormation locale.

❖ La phase cellulaire

La phase cellulaire correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, suivis dans un second temps par les cellules mononucléées, principalement les macrophages. La phagocytose et la libération d'enzymes hydrolytiques par les polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires.

Une étape essentielle de l'extravasation est la rétention des leucocytes à la surface des cellules endothéliales, ce qui implique des interactions spécifiques entre les molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales [36] et les leucocytes, suivi de leur migration vers le site de l'inflammation. Il a été montré que VCAM-1 joue un rôle essentiel dans l'extravasation des leucocytes aux sites d'inflammation [86].

La sortie des leucocytes de la circulation sanguine vers les tissus et organes implique trois étapes principales [18 , 88 , 54 , 64] que sont le déplacement des leucocytes le long de l'endothélium vasculaire, l'activation des leucocytes et leur adhésion ferme, la migration trans et sub-endothéliale

❖ La phase de résolution

La résolution peut être totale ou partielle en fonction du degré des lésions des tissus. Pour qu'il y ait une résolution totale, il faut que le facteur déclenchant soit éliminé, que les débris cellulaires soient phagocytés et que les systèmes de contrôle et de réparation soient efficaces.

La résolution ne sera que partielle si le facteur déclenchant persiste, les systèmes de contrôle sont défaillants et si les systèmes de réparation sont inefficaces (intégrité tissulaire non restauré). Il y a alors possibilité de passage à la chronicité.

L'inflammation chronique correspond donc à un échec de l'inflammation aiguë. La persistance de l'inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques.

IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFLAMMATION

Plusieurs marqueurs permettent de diagnostiquer l'inflammation dont certains ne lui sont pas spécifiques :

- Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont les véritables marqueurs biologiques de l'inflammation [95]. Ce sont des glycoprotéines synthétisées par

le foie sous la dépendance des cytokines pro-inflammatoires. Elles ont des concentrations qui varient d'au moins 25% au cours des 7 jours suivant le début d'un processus inflammatoire. La plus utilisée en routine est la Protéine C-réactive (CRP) dont la valeur normale est inférieure à 6mg/L.

- La vitesse de sédimentation : elle explore indirectement le taux plasmatique des protéines de l'inflammation.
- L'hémogramme : L'hémogramme peut s'accompagner de certaines anomalies au cours d'un syndrome inflammatoire à savoir une anémie hypochrome microcytaire (qui doit être différenciée de l'anémie par carence martiale), une hyperplaquettose, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.
- L'électrophorèse des protéines sériques donne un aperçu de l'état protéique du patient. Elle peut montrer une augmentation des alpha1-globulines (orosomucoïde), des alpha2-globulines (haptoglobine) et des gammaglobulines (anticorps), ainsi qu'une diminution de l'albumine en cas de syndrome inflammatoire.
- La procalcitonine : précurseur de la calcitonine, sa réponse à un stimulus pro-inflammatoire est très précoce (augmentation mesurable en 3 à 6 heures après le début de l'infection).
- Les cytokines pro-inflammatoires : leur dosage n'a pas d'intérêt en routine mais il est pratiqué par certaines équipes spécialisées pour étudier soit les déficits immunitaires (Interferon et IL-12), soit des profils cytokiniques dans le but de définir de futurs marqueurs diagnostiques ou de suivi dans différentes maladies (infections sévères, maladies auto-immunes ou allergiques). [23]

CHAPITRE III : INFLAMMATION SYSTEMIQUE AU COURS DE L'INFECTION A VIH

I. INFECTION A VIH : UNE MALADIE CHRONIQUE INFLAMMATOIRE

Une activation forte du système immunitaire se met en route dès la primo-infection afin de faire face à l'infection, aboutissant à la production de multiples cytokines, pro- et anti-inflammatoires [89].

Cette activation immune entraîne des perturbations de l'immunité innée et adaptative plus précocement lors de l'infection à VIH avec une diminution de l'expression des CD8+CD28+ et de la prolifération des lymphocytes T [32,33]. Cette dysrégulation, entraîne une inflammation chronique expliquant l'apparition des comorbidités de manière plus fréquente dans cette population. Même avec une charge virale indétectable, cet état inflammatoire persiste chez les PVVIH avec des conséquences propres délétères sur la morbi-mortalité associée au VIH. Cette inflammation chronique serait en effet associée au risque de mortalité chez les PVVIH [92]. Plusieurs études retrouvent au cours de l'infection par le VIH une augmentation de certains marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6, D-dimères, CD14s, CD38, TNF α) [1,93] dont certains sont prédictifs de la mortalité chez les PVVIH [12]. La CRP, l'IL-6 les D-dimères sont les plus fréquemment cités. [58]

II. BIOMARQUEURS ET INFECTION A VIH

II.1. Définition

Un biomarqueur ou marqueur biologique est une molécule ou protéine biologique présente dans un liquide de l'organisme (sang, urine) où sa concentration peut être mesurée. Cette molécule ou protéine indique ou reflète une fonction organique, une affection, le stade d'avancement d'une maladie ou même le degré d'efficacité d'un traitement médical.

Plusieurs biomarqueurs de l'inflammation ont été décrits au cours de l'infection par le VIH. Il s'agit entre autre

- De la molécule d'adhésion vasculaire-1 (VCAM-1)
- Des D-Dimères
- De la Bêta2-microglobuline (β 2-M)
- De la néoptérine
- Des biomarqueurs de la transmission mère-enfant (RANTES, MIP-1 β)
- Des biomarqueurs de la transmission sexuelle (Human b Defensin-2 Elafin, Secretory leukocyte protease inhibitor, MIP-3 α)
- Du serum Amyloid A
- Des cytokines (Il6, Il10, IP10, Il12...)
- Des biomarqueurs d'activation immunitaire chronique

II.2. Molécule d'adhésion vasculaire-1 (VCAM-1)

II.2.1. Source et structure du VCAM-1

La molécule VCAM-1 (INCAM-110, CD106) est une molécule d'adhésion qui appartient à la superfamille des immunoglobulines. Cette molécule a été décrite pour la première fois dans les cellules endothéliales vasculaires après traitement par des médiateurs inflammatoires tel que le TNF α [80].

Le VCAM-1 est présent chez plusieurs types cellulaires : les cellules endothéliales activées, les cellules épithéliales, les macrophages tissulaires, les cellules dendritiques, les fibroblastes de la moelle osseuse, les myoblastes, les cellules du muscle lisse, les neurones [20].

Le VCAM-1 (CD106) caractérisé par la présence des sept (7) domaines immunoglobulines type C2 liés entre eux par des ponts disulfures. Le domaine extracellulaire possède six (6) sites potentiels de N-glycosylation.

Le ligand principal pour VCAM-1 est l'intégrine $\alpha_4 \beta_1$ (VLA-4) [38, 85, 21] qui est exprimé chez les lymphocytes, macrophages, éosinophiles, thymocytes et cellules NK (Natural Killer).

II.2.2. Rôle du VCAM-1

L'activation de l'endothélium induit une surexpression de molécules de surface dites molécules d'adhésion (ICAM, VCAM-1) qui favorisent l'adhésion de cellules leucocytaires circulantes à l'endothélium. Le VCAM-1 module donc l'adhésion des lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles à l'endothélium activé [19,20,80] et intervient ainsi dans l'extravasation des leucocytes [86]

Le VCAM-1 joue un rôle également dans les processus normaux incluant la lymphopoïèse et le développement du muscle. Il est également possible que VCAM-1 joue un rôle dans le développement cardiovasculaire [36].

II.2.3. Régulation de l'expression du VCAM-1

Normalement, l'expression de VCAM-1 sur l'endothélium non stimulé est faible [69,90]. La régulation à la hausse de l'expression de VCAM-1 est induite cependant par un certain nombre de cytokines inflammatoires telles que l'Il-1 β et le TNF α , ainsi que la protéine C-réactive (CRP) produite par le foie en réponse à l'interleukine-6 [91], le lipopolysaccharide (LPS) et les molécules des matrices extracellulaires [67,68,72,87, 90].

II.2.4. Implication du VCAM-1 dans l'infection à VIH-SIDA

Au cours de l'infection par le VIH qui est aujourd'hui connue comme une maladie chronique inflammatoire, il y a une surexpression de molécules d'adhésion vasculaire notamment le VCAM-1 à la surface de l'endothélium vasculaire activé. VCAM-1 peut être libéré de la surface endothéliale par clivage [45]. Par conséquent, le VCAM-1 est présent dans le plasma, sous une forme soluble (sVCAM-1). La forme soluble du VCAM-1 reflète le niveau d'activation cellulaire [9] et est utilisée comme marqueur biologique prédictif du risque de progression de la maladie, de la morbidité et de la mortalité [4,97]. L'augmentation des niveaux plasmatique de sVCAM-1 est associée à l'activation de l'endothélium au cours de nombreuses maladies [17,22,48,74,81,83], c'est le cas de l'infection par le VIH qui a été associée à une élévation prolongée des biomarqueurs de l'activation endothéliale notamment la molécule d'adhésion

intercellulaire-1 soluble (sICAM-1) et la molécule d'adhésion vasculaire cellulaire-1 soluble (sVCAM-1) [46,16].

II.3. Les D-Dimères

Au cours de l'inflammation, le système de la coagulation est principalement activé par sa voie extrinsèque, c'est-à-dire par l'action de la thromboplastine tissulaire exprimée à la faveur d'une lésion tissulaire à la surface des monocytes et des cellules endothéliales.

II.3.1. Source et structure des D-Dimères

Au cours d'un processus de thrombose ou d'hémostase secondaire à une lésion vasculaire, il y a génération de thrombine. La thrombine a des fonctions multiples dont la transformation du fibrinogène en fibrine. Pour cela, la thrombine libère à partir de la molécule de fibrinogène, quatre petits fragments : deux fibrinopeptides A et deux fibrinopeptides B. La molécule de fibrinogène ainsi amputée devient un monomère de fibrine. Les monomères ainsi formés se polymérisent, pour former un gel de fibrine appelé polymère de fibrine soluble et qui est encore mécaniquement fragile.

La thrombine active le facteur stabilisant la fibrine (facteur XIII) en facteur XIIIa (facteur stabilisant la fibrine activé). Ce facteur XIIIa crée alors des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine, notamment entre des domaines appelés D. Le gel de fibrine est alors stabilisé et devient insoluble.

La présence de fibrine dans l'organisme déclenche un processus de fibrinolyse réactionnelle. La fibrinolyse donne des produits de dégradations de la fibrine qui porte la structure D-D. On donne le nom de D-Dimère à ces produits de dégradation de la fibrine.

II.3.2. Rôle biologique

Quand la coagulation sanguine est insuffisante, elle peut être à l'origine de saignements spontanés (hémorragies). Au contraire, lorsqu'elle est excessive, elle peut

être associée à la formation de caillots sanguins pouvant avoir des conséquences néfastes (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire). Dans ce cas, un mécanisme de protection se met en place pour dégrader la fibrine en excès et la réduire en fragments. Ce processus fait intervenir une enzyme protéolytique, la plasmine. La plasmine découpe la fibrine insoluble pour donner des produits de dégradation de la fibrine. Certains des produits de dégradation de la fibrine étant les D-dimères, leur présence peut donc témoigner de la présence d'un caillot sanguin. C'est le biomarqueur le plus prédictif de la mortalité globale [58].

Le dosage des D-dimères a une grande valeur prédictive négative. Autrement dit, un résultat normal permet l'exclusion du diagnostic de la maladie thrombotique. En revanche, si le taux de D-dimères s'avère élevé, il y a une suspicion de la présence d'un caillot indiquant une possible thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire.

II.3.3. Implication des D-Dimères dans l'infection à VIH

Il a été observé chez les personnes séropositives au VIH une anomalie des taux des marqueurs de la coagulation [8,61].

La réplication du VIH serait responsable d'une hypercoagulation et d'une augmentation des D-dimères. Cet état compromet l'état de santé global de la personne concernée, même si elle a un nombre de CD4+ relativement normal.

L'élévation des taux de D-dimères n'est pas principalement déterminée par l'infection à VIH, mais reflète juste la présence de co-morbidités associées à l'activation de la coagulation. [10]. En effet, les niveaux de D-dimères prédisent l'apparition de la thrombose veineuse et artérielle dans la population générale [27,28] et chez les PVVIH [41,56,60,73].

II .4. AUTRES BIOMARQUEURS

II.4.1. Bêta2-microglobuline (β 2-M)

En 1982, au début de l'épidémie de l'infection à VIH, les chercheurs ont signalé une augmentation du taux de β 2 -M chez les hommes homosexuels infectés [14,52]. Une étude a montré que, l'augmentation des taux de β 2 -M caractérisait clairement les hommes homosexuels et toxicomanes qui étaient atteints ou soupçonnés d'être atteints de l'infection par le VIH.

II.4.2. Néoptérine

Les sujets atteints de l'infection par le VIH pouvaient être facilement distingués des sujets séronégatifs à partir des mesures de néoptérine dans l'urine et le sérum [5]. Les taux de néoptérine dans le sérum et dans l'urine sont élevés aussi bien chez les sujets atteints de lymphadénopathie généralisée persistante liée au VIH que chez les sujets séropositifs asymptomatiques. Par conséquent, un taux élevé de néoptérine dans le sang ou l'urine est un biomarqueur précoce de l'infection à VIH.

II.4.3. Biomarqueurs de la transmission mère-enfant

L'allaitement maternel est une fraction importante de la transmission mère-enfant au cours de l'infection à VIH. Une étude a rapporté que les femmes infectées par le VIH au Kenya avaient des niveaux élevés de Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted (RANTES), et de Macrophage Inflammatory Protein-1 β (MIP-1 β) dans le lait maternel à 10 jours du post-partum, et que les niveaux de RANTES étaient significativement élevés dans le lait des mères qui transmettaient l'infection à leur nourrisson [11].

II.4.4. Biomarqueurs de la Transmission sexuelle

Des études ont identifié des marqueurs prédictifs de la transmission sexuelle.

Il s'agit de Human β Defensin-2 (HbD-2) [34], de l'Elafin et le Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) ainsi que du MIP-3 α [49]

II.4.5 Serum Amyloid A (SAA)

La Protein Serum Amyloid A (SAA) est une lipoprotéine de la phase aiguë de l'inflammation qui est considérée comme plus sensible que la CRP.

Une augmentation au cours de la primo-infection de la Protein Serum Amyloid A (SAA) dans le plasma est l'un des premiers signes d'une réponse immunitaire. Elle a été détectée 5 jours avant la première mesure de l'ARN viral, selon une étude dirigée par Kramer et al [57] ce qui fait d'elle un potentiel biomarqueur de l'infection subaiguë.

II.4.6. Cytokines

Deux études ont exploré une gamme de cytokines (IFN α , IFN γ , IL6, IL10, IP10, IL12, TNF, IL15, IL18 ...) dans une cohorte de patients infectés récemment par le VIH pendant 3 semaines [89], par la suite pendant 16-24 semaines [47]. Les résultats de ces deux études ont révélé une élévation de la concentration de TNF α , IP-10 et d'IL10 en moyenne six semaines après le début de l'infection faisant de ces cytokines de potentiels biomarqueurs de la primo-infection.

II.4.7. Biomarqueurs d'activation immunitaire chronique : sCD40,

sCD163, LPS

L'activation des monocytes et macrophages au cours de l'infection par le VIH est en partie causée par la haute sensibilité de ces cellules au passage important des produits microbiens dans la circulation systémique. Les monocytes et macrophages activés libèrent plusieurs biomarqueurs mesurables dans le plasma et le liquide céphalorachidien:(s)CD14, sCD163 et le LPS [13].



DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE

I- MATERIEL ET METHODES

I-1- MATERIEL

I-1-1 Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude transversale qui a été réalisée avec un panel de sérums et de plasmas de 1023 patients inclus dans le bras tardif (bras I et II) de l'essai TEMPRANO ANRS 12136 [31] qui s'est déroulé dans neufs (09) centres de santé à Abidjan en Côte d'Ivoire de Mars 2008 à Juillet 2012.

La présente étude s'inscrit dans le cadre du projet PROTEVIH.

Nos dosages ont été réalisés d'Avril à Novembre 2015 au sein de l'Unité d'Immunologie du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) sis au CHU de Treichville.

Les patients qui étaient inclus dans cette étude respectaient les critères suivants :

- Sérologie VIH-1 positive ou VIH-1+2 positive
- Age supérieur à 18 ans
- CD4+ inférieur à 800 cellules/mm³
- Pas de critères cliniques de mise en route immédiate d'un traitement ARV selon la recommandation en vigueur de l'OMS
- Absence de tuberculose active
- Naïfs de traitement antirétroviral
- Consentement éclairé signé

I-1-2 Appareillage, réactifs et petits matériels

Appareillage

- Une chaîne ELISA constituée de :
 - Laveur automatique BIO RAD CW40
 - Incubateur BIO BLOCK SCIENTIFIC
 - Spectrophotomètre de l'automate EVOLIS.

- Un vortex

Petits matériels

- Micropipettes
- Embouts pour micropipette
- Micropipettes multicanaux
- Pipettes électroniques
- Gants
- Chronomètre
- Portoirs métalliques

Réactifs

- Le kit ASSERACHROM[®] pour le dosage des D-dimères
- Le kit R&D SYSTEMS[®] pour le dosage du sVCAM-1

I-2- METHODES

Les analyses ont été réalisées par la méthode ELISA type sandwich selon les recommandations des fabricants sur des plasmas et sérums conservés à -80°C dans la bibliothèque du CeDReS.

Le sVCAM-1 et les D-Dimères ont été dosés respectivement chez 997 et 1001 patients inclus dans le bras tardif de la cohorte TEMPRANO ANRS 12136

I-2-1 Analyse biologique

I-2-1-1 Dosages des D-dimères

I-2-1-1-1 Présentation du kit

- 1) Réactif 1 : barrette de 16 puits, recouverte de fragments Fab d'anticorps monoclonaux de souris anti D-dimère humain

- 2) Réactif 2 : immunoglobulines de lapin anti D humain couplées à la peroxydase (conjugué), lyophilisées
- 3) Réactif 3 : flacon de 8ml de tétraméthylbenzidine (TMB) (substrat), prêt à l'emploi
- 4) Réactif 4 : flacon de 50 ml de tampon phosphate
- 5) Réactif 5 : flacon de 50ml de solution de lavage, 20 fois concentrée
- 6) Réactif 6 : solution lyophilisée contenant après reconstitution une quantité connue de D-dimère humain
- 7) Réactif 7 : solution lyophilisée contenant après reconstitution une quantité connue de D-dimère humain

I-2-1-1-2 Principe

Les microplaques ELISA coatées avec un anticorps monoclonal de souris anti D-dimère humain fixe le D-dimère contenu dans l'échantillon à tester. Le complexe formé est alors révélé à l'aide d'anticorps de lapin anti D-dimère humain couplés à la peroxydase qui se fixe sur le D-dimère préalablement fixé par les anticorps présents dans les puits de la microplaque ELISA. L'ajout du substrat tétraméthylbenzidine (TMB) de la peroxydase fait virer la réaction dont l'intensité de la coloration qui est fonction de la concentration de D-dimère présente dans le spécimen est lue au spectrophotomètre à 450 nm (**figure 4**).

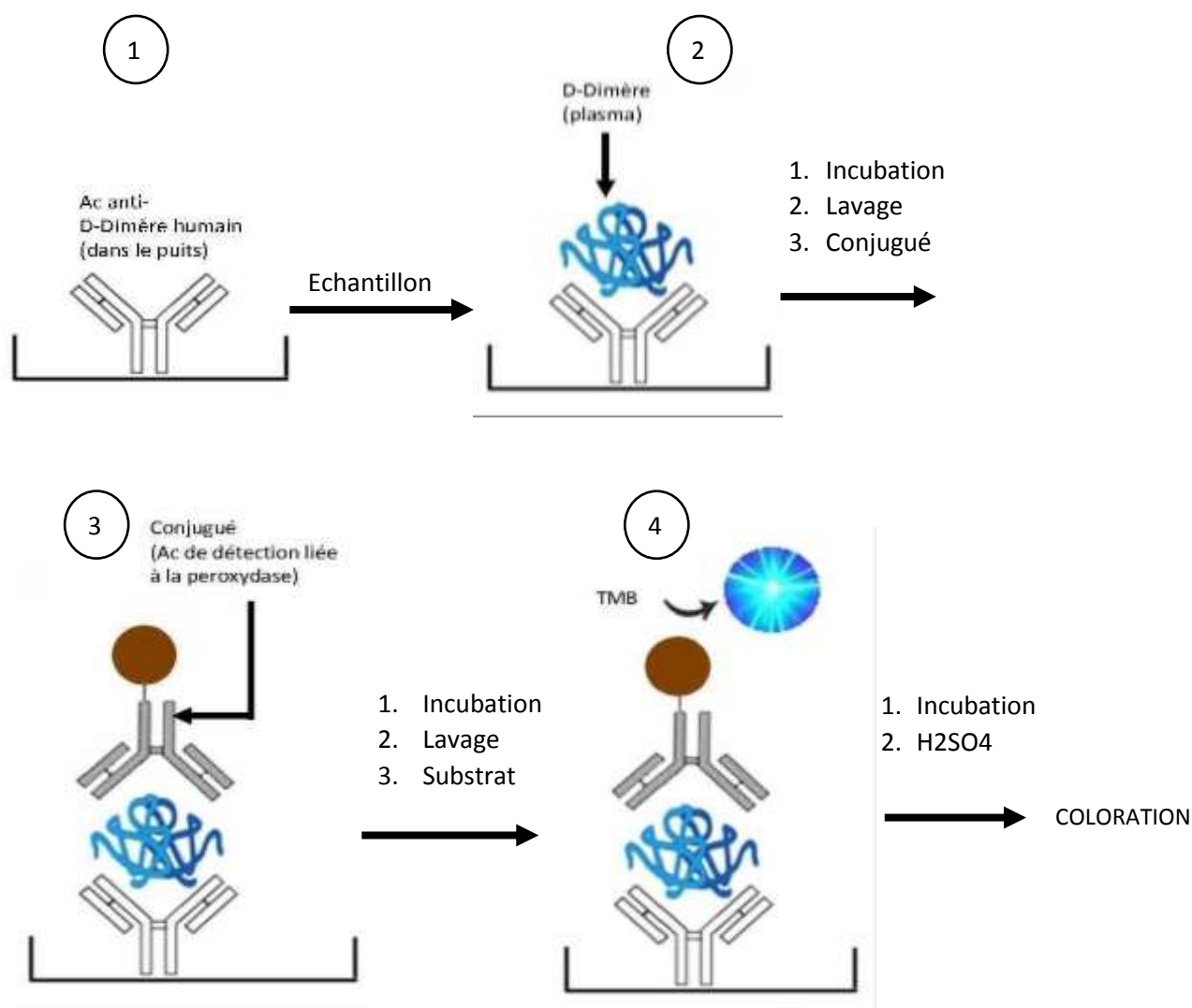


Figure 4 : Principe du dosage des D-dimères par la méthode ELISA SANDWICH

I-2-1-1-3 Mode opératoire

1. sortir les réactifs du réfrigérateur ;
2. sortir les échantillons de la biothèque et les laisser décongeler à la température ambiante ;
3. reconstituer R6 et R7 par 0,5 ml d'eau distillée et laisser les solutions se stabiliser pendant 30 mn à la température ambiante ;
4. préparer la solution mère t, en diluant le R6 au 1/21 (50 µl de R6 + 1000 µl de R4) ;
5. préparer la gamme d'étalonnage de D-DI

Distribuer 500 µl de R4 dans les tubes 1 à 5

- Ajouter 500 µl de solution mère de D-DI dans le tube 1, mélanger
Prendre 500 µl du tube 1 pour ajouter au tube 2, ainsi de suite jusqu'au tube 4
6. diluer les plasmas dans des plaques ELISA :
 - au 1/21: distribuer 381 µl de R4 dans chaque puits + 19 µl de plasma
 - puis au 1/2 la dilution au 1/21 : dans une autre plaque distribuer 250 µl de la dilution au 1/21 + 250 µl de R4
 7. diluer le R7 (contrôle) dans 2 tubes à hémolyse :
 - au 1/21: 50 µl de R7 + 1000 µl de R4
 - puis au 1/2 la dilution au 1/21 : 250 µl de la dilution au 1/21 + 250 µl de R4
 8. distribuer en double 200µl de standard D-DI, plasmas dilués au 1/42 et contrôles D-DI dans la plaque ELISA- D-DI ;
 9. incuber la plaque pendant 1h à température ambiante ;
 10. préparer la solution de lavage de D-DI : 50 ml de R5 + 950 ml ED ;
 11. allumer le laveur automatique et faire 3 rinçages à l'ED ;
 12. reconstituer chaque flacon de R2 (conjugué D-DI) par 8 ml de R4 et laisser les solutions se stabiliser pendant 30 mn à la température ambiante ;
 13. faire 5 lavages de la plaque ELISA D-DI avec 400 µl de la solution de lavage D-DI par puits ;
 14. distribuer 200µl de R2 dans chaque puits de la plaque ELISA D-DI et l'incuber pendant 1h à la température ambiante ;
 15. faire 5 lavages de la plaque ELISA D-DI avec 400 µl de la solution de lavage D-DI par puits ;
 16. distribuer 200 µl de R3 (TMB, substrat D-DI) dans chaque puits de la plaque ELISA D-DI et l'incuber pendant 5 mn à l'abri de la lumière ;
 17. distribuer 50µl d'acide sulfurique 2N dans chaque puits de la plaque ELISA D-DI ;
 18. faire la lecture des DO de la plaque ELISA D-DI à 450 nm.

I-2-1-1-4 Elaboration de la courbe d'étalonnage

Une courbe d'étalonnage doit être tracée avant la validation des résultats.

Cette courbe a été tracée à partir d'une gamme d'étalonnage dont les concentrations et les densités optiques des différentes dilutions sont connues (figure 5).

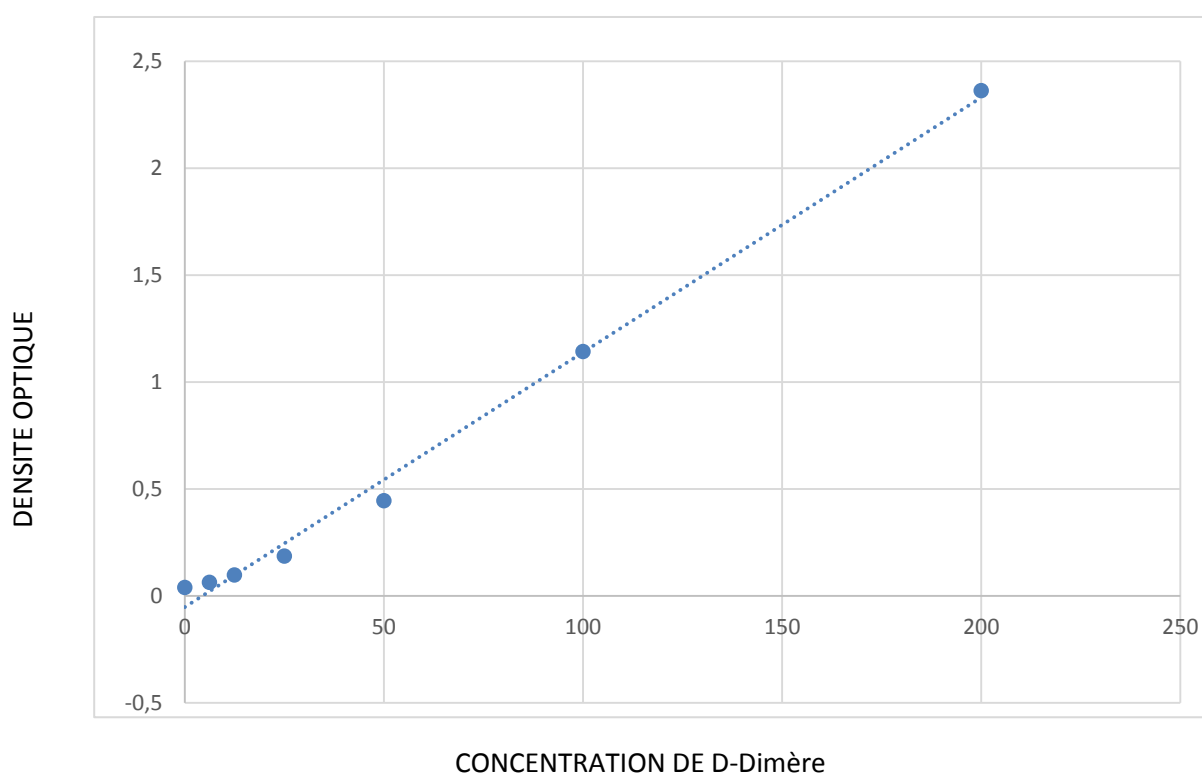


Figure 5: Courbe d'étalonnage des D-Dimères

➤ Validation des résultats

Avant de valider le test, il faut s'assurer que les résultats obtenus pour le contrôle positif (R7) se situent dans l'intervalle 677-917 ng / ml et que les densités optiques (DO) mesurées se situent dans l'intervalle compris entre la DO de la plus faible dilution et celle de la plus forte dilution.

➤ Interprétation des résultats

Les résultats obtenus en densité optique (DO) seront convertis en concentration de D-Dimères en ng/ml grâce à la courbe d'étalonnage.

Le taux plasmatique de D-Dimères chez l'adulte est généralement inférieur à 500 ng/ml.

I-2-1-2 Dosage du sVCAM-1

I-2-1-2-1 Présentation du kit

- 1) Microplaque sVCAM-1 : constituée de 96 puits coatés avec des anticorps monoclonaux anti sVCAM-1
- 2) Conjugué : flacon de 11ml d'anticorps anti sVCAM-1 conjugué avec de la peroxydase
- 3) Standard de sVCAM-1 : 400 ng de lyophilisat de sVCAM-1 humain
- 4) diluant de calibration RD5P
- 5) Tampon de lavage concentré
- 6) Réactif A : flacon de 12 ml de peroxyde d'hydrogène
- 7) Réactif B : flacon de 12ml de tétraméthylbenzidine (TMB)
- 8) Solution d'arrêt : flacon de 6ml de H₂SO₄ 2N
- 9) Bande adhésive

1-2-1-2-2 Principe

Les anticorps monoclonaux anti sVCAM-1 coatés dans la microplaque ELISA fixent le sVCAM-1 contenu dans le sérum à tester. Le sVCAM-1 présent dans le sérum est pris en sandwich entre les anticorps monoclonaux pré-coatés dans la microplaque et le conjugué qui permet de révéler le complexe antigène anticorps formé. L'ajout du substrat tétraméthylbenzidine (TMB) de la peroxydase fait virer la réaction dont l'intensité de la coloration qui est proportionnelle à la quantité de sVCAM-1 présente dans le sérum est lue au spectrophotomètre à 450 nm (540 ou 570 nm) **figure 6**.

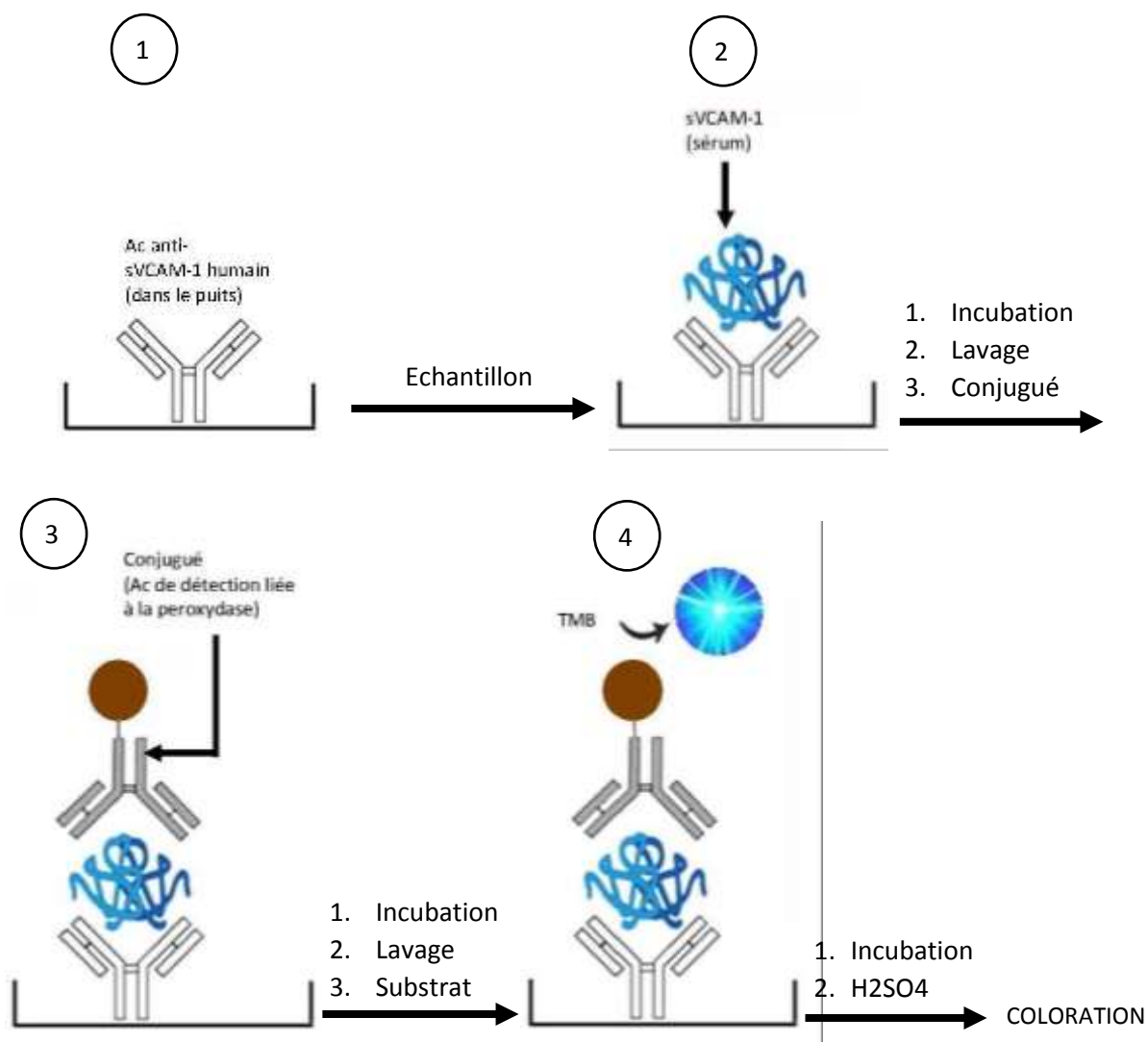


Figure 6 : Principe du dosage du sVCAM-1 par la méthode ELISA SANDWICH

1-2-1-2-3 Mode opératoire

1. sortir les réactifs du réfrigérateur ;
2. sortir les échantillons de la biothèque et les laisser décongeler à la température ambiante sur la paillasse de l'unité de sérologie ;
3. reconstituer le standard de sVCAM-1 par 1 ml d'eau distillée (solution stock) et laisser la solution se stabiliser pendant 30 mn à la température ambiante ;
4. Diluer le diluant de calibration RD5P : ajouté 80 ml d'eau distillée à 20 ml du diluant de calibration concentré ;
5. préparer la gamme d'étalonnage du sVCAM-1 (figure 7)

Distribuer 250µl du diluant de calibration RD5P (1X) dans les tubes 1 à 6

Ajouter 250µl de la solution stock au tube 1, bien mélanger

Prélever 250µl du mélange contenu dans le tube 1 et le rajouter au tube 2

Procéder ainsi de suite jusqu'au tube 6

6. Distribuer 100 µl du conjugué dans chaque puits ;
7. Ajouter 100 µl de standard, de control et de sérum préalablement dilué au 1/20 (20 µl de sérum + 380µl du diluant de calibration RD5P (1X)) couvrir la plaque avec le papier adhésif ;
8. Incuber 1h30 minutes à la température du laboratoire ;
9. Faire 4 lavages avec 400µl de tampon de lavage par puits ;
10. Ajouter 100 µl de substrat dans chaque puits, couvrir la plaque avec le papier adhésif ;
11. Incuber 20 minutes à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière ;
12. Ajouter 50 µl de la solution d'arrêt, la coloration vire du bleue au jaune. Faire la lecture au spectrophotomètre dans les 30 minutes ;
13. Lire au spectrophotomètre à 450 nm (540nm ou 570nm).

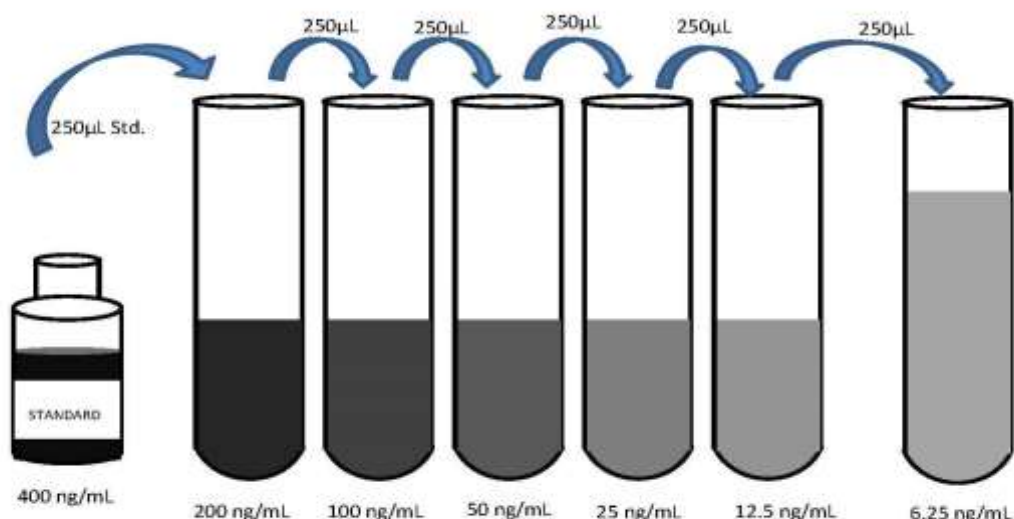


figure 7: préparation de la gamme d'étalonnage du sVCAM-1

1-2-1-2-4 Elaboration de la courbe d'étalonnage

Une courbe d'étalonnage doit être tracée avant la validation des résultats.

Cette courbe a été tracée à partir d'une gamme d'étalonnage dont les concentrations et les densités optiques des différentes dilutions sont connues (figure 8).

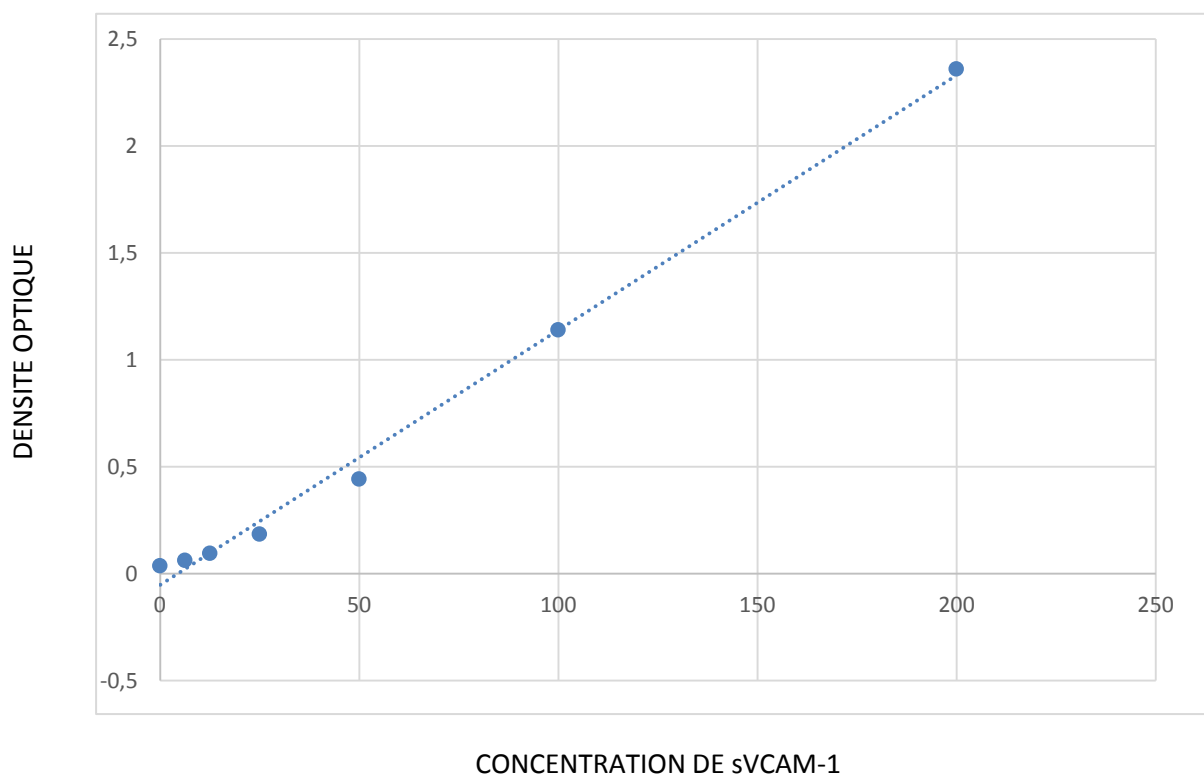


Figure 8 : Courbe d'étalonnage du sVCAM-1

➤ Validation des résultats

Avant de valider le test, il faut s'assurer que les résultats obtenus pour les contrôles se situent dans l'intervalle 349-991 ng / ml et que les densités optiques (DO) mesurées se situent dans l'intervalle compris entre la DO de la plus faible dilution et celle de la plus forte dilution.

➤ Interprétation des résultats

Les résultats obtenus en densité optique (DO) seront convertis en concentration de sVCAM-1 en ng/ml grâce à la courbe d'étalonnage.

Le taux plasmatique de sVCAM-1 chez l'adulte est généralement de $557 \pm 139,6$ ng / ml.

I-2-2 Analyse statistique

L'analyse statistique a consisté à décrire la distribution du sVCAM-1 et des D-Dimères puis une distribution de ces derniers en fonction de la charge virale et des taux de CD4+.

Nous avons utilisé le modèle de régression Cox pour analyser l'association entre les concentrations de biomarqueurs mesurées à M0, la morbidité et les décès survenus au cours du suivi. Les concentrations de biomarqueurs étaient fixées au seuil du troisième quartile (Q3) pour l'analyse.

Une analyse uni-variée de l'association entre les concentrations de biomarqueurs, la morbidité et la mortalité a été faite.

Seules les variables significatives en analyse uni-variés (seuil de significativité fixé à 0,01) ont été introduites par une méthode pas à pas ascendante dans le modèle d'explication des décès en analyse multi-variée.

Les morbidités infectieuses, bactériennes (tuberculoses) et tumorales (sarcome de Kaposi) étaient les comorbidités décrites.

II- RESULTATS

II- 1 Distribution du sVCAM-1 et des D-Dimères

La distribution du sVCAM-1 et celle des D-Dimères sont représentées respectivement par la figure 9 et la figure 10.

Ces deux distributions ne sont pas normales.

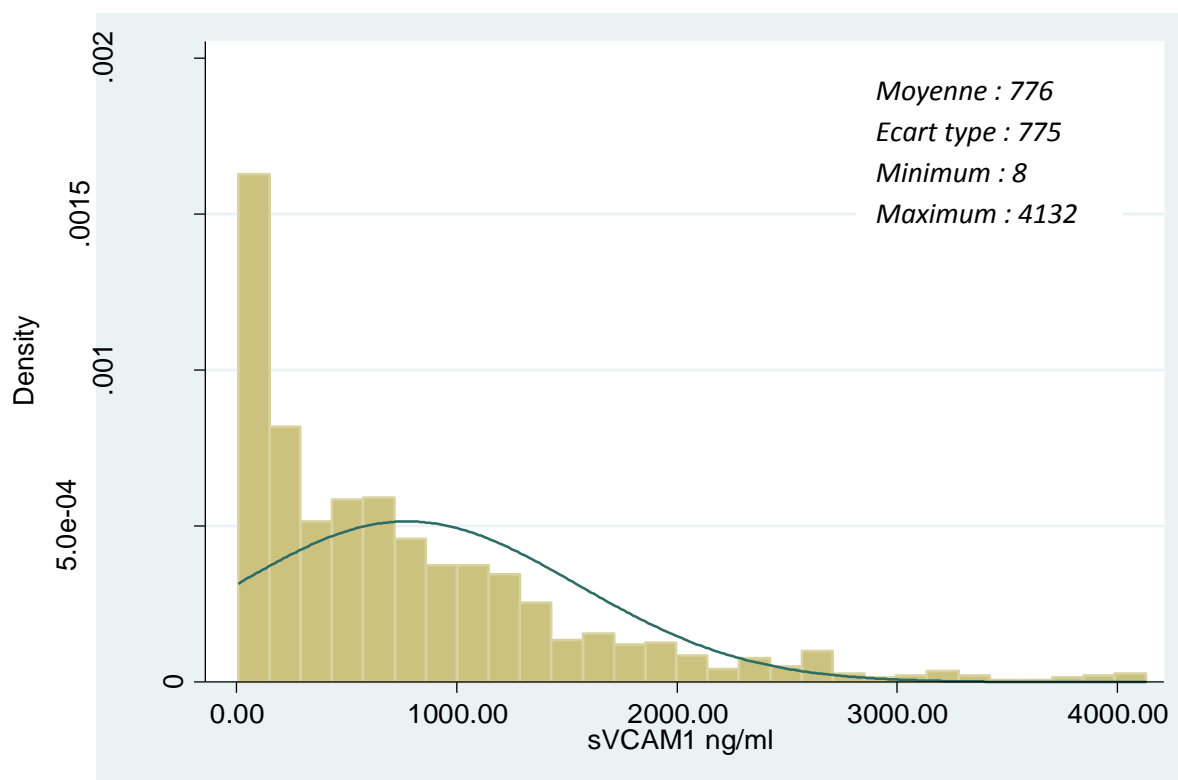


Figure 9 : Distribution du sVCAM-1

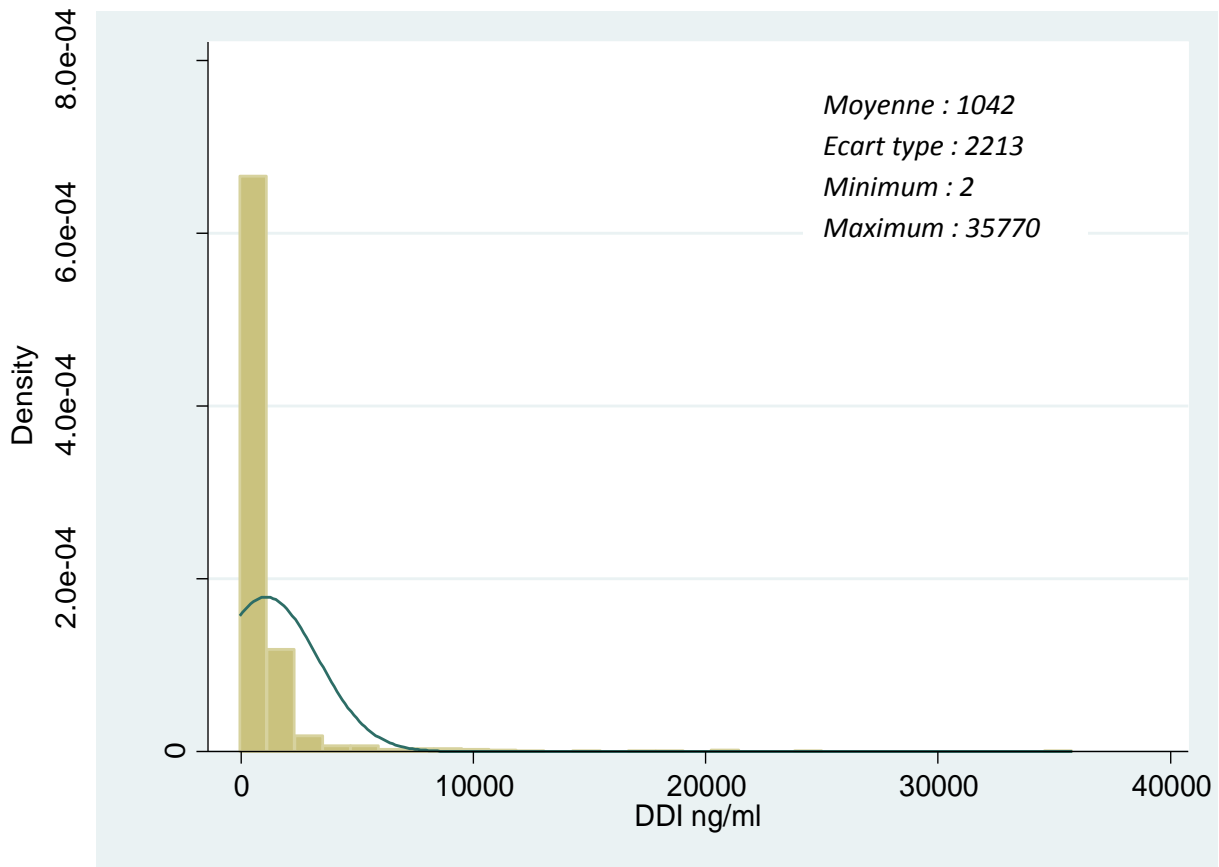


Figure 10: Distribution des D-Dimères

II-2 Distribution du sVCAM-1 et des D-Dimères en fonction du taux de CD4

Les figures 11 et 12 montrent respectivement les distributions de sVCAM-1 et de D-Dimère en fonction de différentes classes de CD4+.

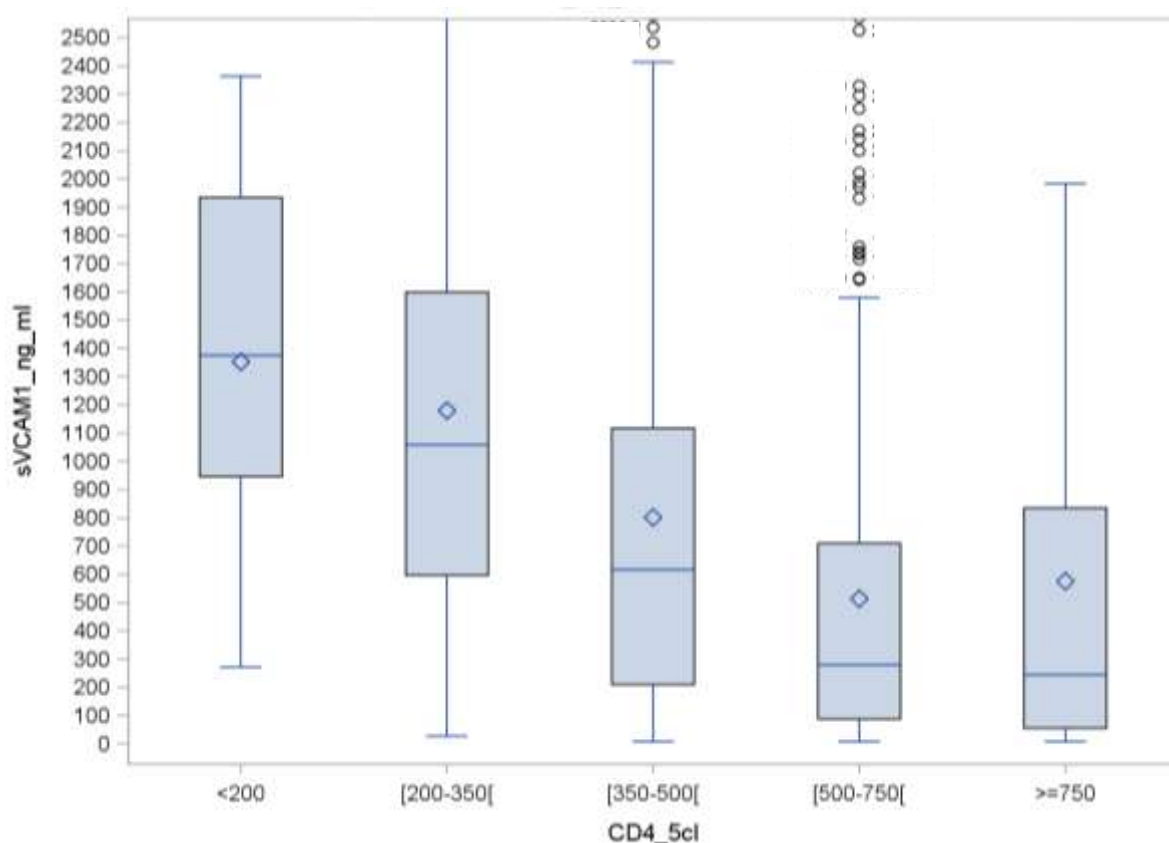


Figure 11 : Distribution du sVCAM-1 en fonction du taux de CD4

La médiane de sVCAM-1 était plus élevée pour les taux de CD4 faibles

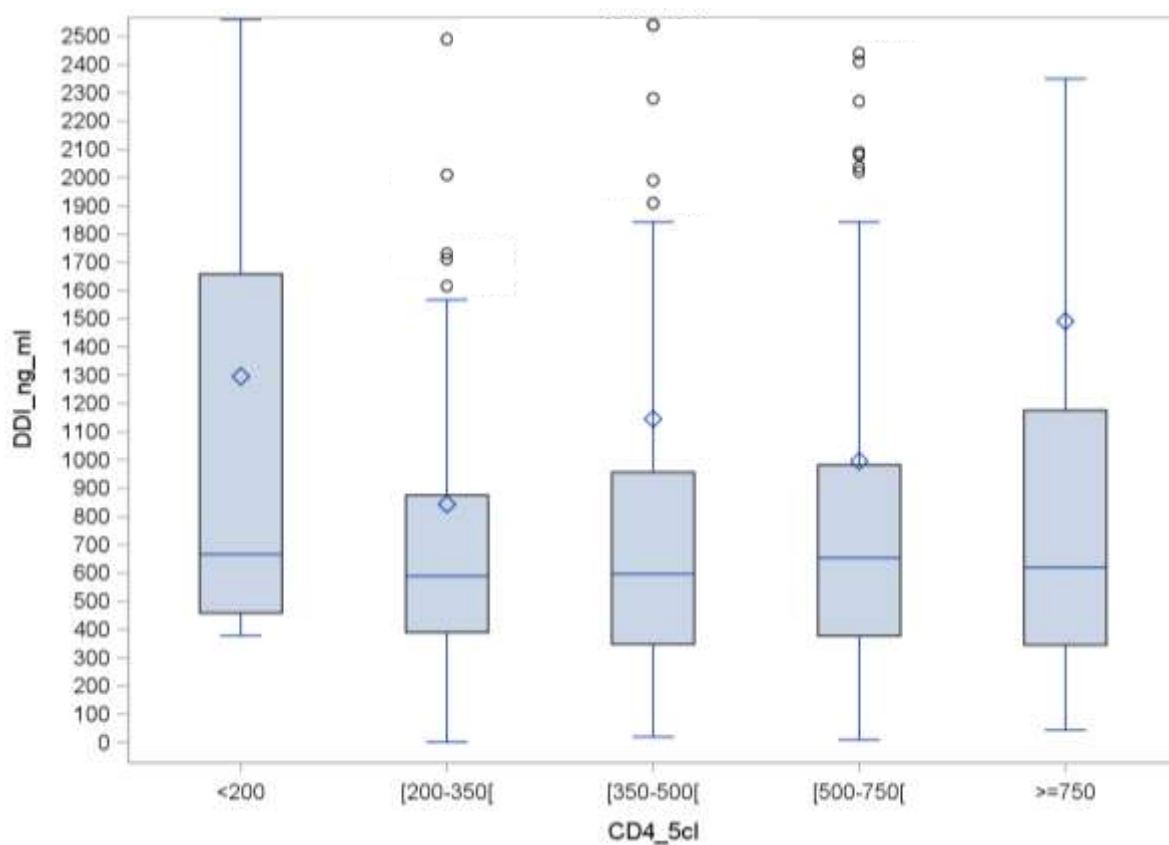


Figure 12 : Distribution des D-Dimères en fonction du taux de CD4+

La médiane de D-dimère ne variait pas avec le taux de CD4+.

II-3 Distribution du sVCAM-1 et des D-Dimères en fonction de la charge virale

Les figures 13 et 14 montrent respectivement les distributions de sVCAM-1 et de D-Dimère en fonction de la charge virale.

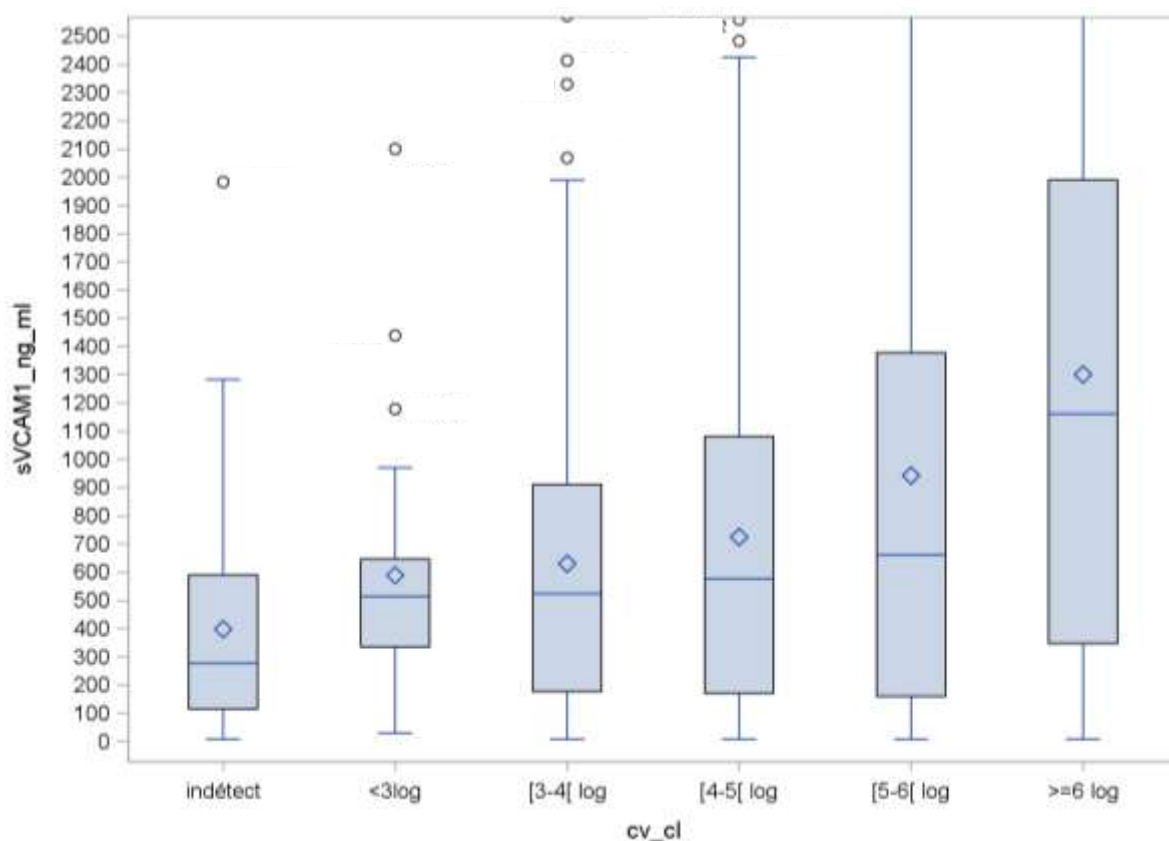


Figure 13 : Distribution du sVCAM-1 en fonction de la charge virale

La médiane de sVCAM-1 était plus élevée pour des charges virales élevées.

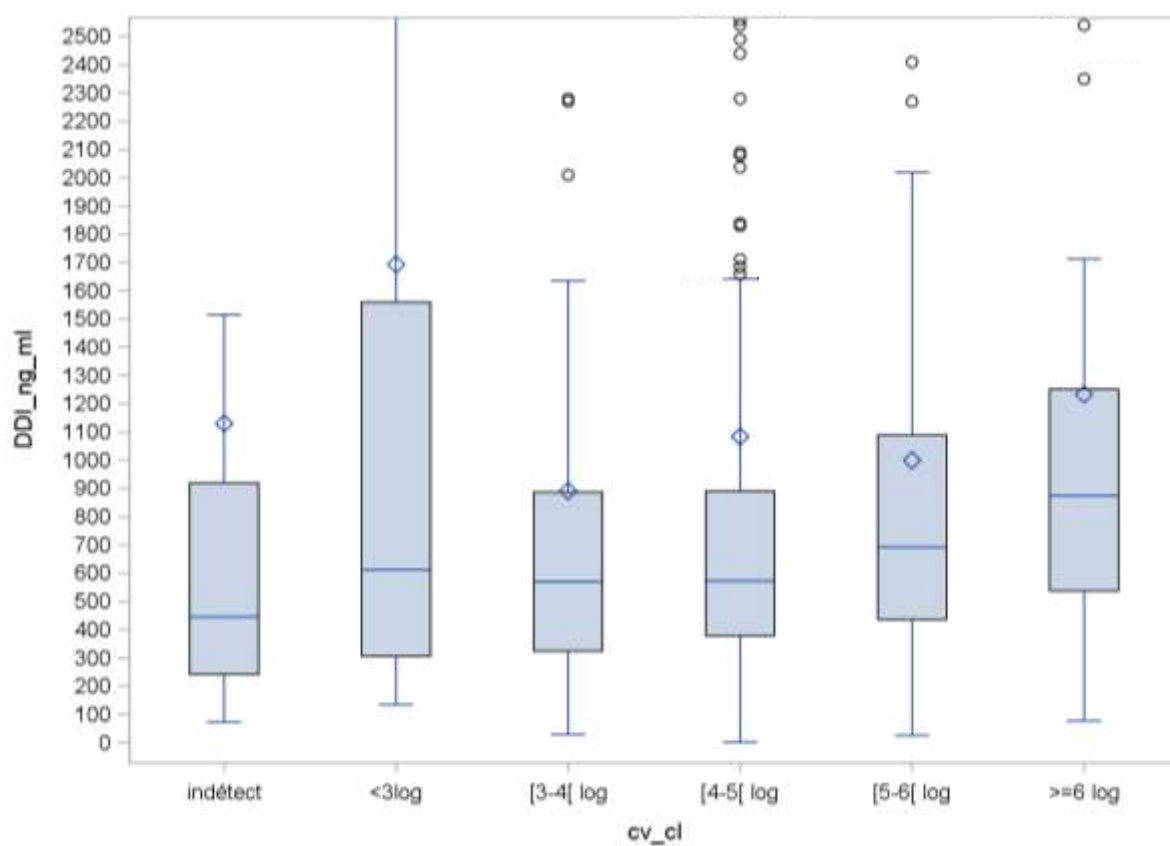


Figure 14 : Distribution des D-dimères en fonction de la charge virale

La médiane de D-dimère ne variait pas avec la charge virale.

II-4 Associations entre biomarqueurs et mortalité

Les résultats des analyses uni-variées et multi-variées des associations entre les biomarqueurs et la mortalité sont présentés dans le tableau II.

Tableau II: Analyse du lien entre sVCAM-1, D-Dimères et la mortalité

	MORTALITE			
	Univariée		multivariée	
	RR [IC _{95%}]	p-value	RR [IC _{95%}]	p-value
D-Dimères (> 967 ng/ml)	1,84 [1,01-3,34]	0,04	-	-
sVCAM-1 (>1135 ng/ml)	2,83 [1,58-5,05]	0,01	2,07 [1,06-4,03]	0,03

Au seuil de 967 ng/ml, les D-Dimères n'étaient pas associés à la mortalité.

Les sujets ayant un taux de sVCAM-1 supérieur à 1135 ng/ml avaient environ deux fois plus de risque de mortalité.

II-5 Associations entre biomarqueurs et morbidité

Les résultats des analyses uni-variées et multi-variées des associations entre les biomarqueurs et la survenue d'événements morbides sont présentés dans le tableau III

Tableau III : Analyse du lien entre sVCAM-1, D-Dimères et la morbidité

	MORBIDITE			
	Univariée		multivariée	
	RR [IC _{95%}]	p-value	RR [IC _{95%}]	p-value
D-Dimères (> 967 ng/ml)	2,57[1,10-3,90]	< 10 ⁻⁵	1,82[1,14-2,91]	0,01
sVCAM-1 (>1135 ng/ml)	2,29 [1,51-3,48]	0,01	1,69 [1,02-2,77]	0,04

Les sujets ayant un taux de D-Dimères supérieur à 967 ng/ml avaient environ deux fois plus de risque de survenus d'événements morbides.

Les sujets ayant un taux de sVCAM-1 supérieur à 1135 ng/ml avaient environ deux fois plus de risque de survenus d'événements morbides.

III- DISCUSSION

Les personnes vivant avec le VIH ont un risque accru de développer des maladies non classant SIDA tels que les maladies cardiovasculaires et certains cancers [2]. Ce risque élevé n'est pas seulement dû à la toxicité des ARV ou à la présence de facteurs de risques habituels de ces maladies non classant SIDA [44]. Il se pourrait en effet que l'inflammation y joue un rôle important [44]. D'où un nombre d'études croissant sur les biomarqueurs de l'inflammation au cours de l'infection par le VIH. Cependant très peu d'études ont été réalisées chez des Africains. Les études réalisées chez des Africains soumis à un environnement infectieux l'ont été avec des populations de faibles effectifs [71], exclusivement féminines [51] ou avec un état d'immunodépression avancé [60]. D'où l'intérêt de notre étude réalisée au sein de la population de l'essai TEMPRANO naïve de tout traitement ARV dont l'objectif était de déterminer l'intérêt des D-dimères et du sVCAM-1 dans le suivi des personnes vivant avec le VIH.

1. Les D-Dimères

Au cours de cette étude, les niveaux plasmatiques de D-Dimères obtenus étaient supérieurs à la valeur normale, ce qui témoigne de la présence de caillot chez les patients et donc un état d'hypercoagulabilité existant. Ces résultats sont concordants à ceux d'études précédentes comme l'étude SMART [76] qui a montré que les taux de D-Dimères des PVVIH naïfs de tout traitement ARV étaient élevés comparativement à ceux des personnes non infectées. L'hypercoagulabilité existant chez les PVVIH les expose à un risque accru de faire une maladie thrombotique et donc à la survenue d'événements comorbides comme nous avons pu le montrer dans notre étude. En effet, nous avons montré une association entre les niveaux de D-Dimère mesurés et la survenue d'événements comorbides et ces résultats confirment ceux de Lebwaba et coll [60] ainsi que ceux de Ford et coll [41] qui ont montré dans leur étude que les D-Dimères étaient des marqueurs prédictifs de la morbidité chez les PVVIH.

Nos résultats montrent que ni la charge virale ni le taux de CD4+ n'ont d'impact sur la concentration de D-Dimère. Ces résultats sont différents de ceux d'autres auteurs qui

ont montré que les taux de D-Dimères variaient en fonction de la charge virale et du taux de CD4+ [3,15,58]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients inclus dans ces études étaient sous traitement ARV contrairement à ceux inclus dans notre étude qui eux, étaient naïfs de tout traitement ARV.

Au cours de cette étude, nous n'avons pas trouvé d'association entre les niveaux de D-Dimère et la mortalité. Nos résultats sont contraires à ceux de plusieurs études [58,77]. Cette différence pourrait s'expliquer par la durée du suivi plus longue des patients inclus dans l'étude SMART (48 mois) et par le fait que les personnes incluses dans cette étude étaient sous traitement ARV de façon continue ou interrompue. En effet, en dépit de l'efficacité des ARV, ces molécules ont des effets indésirables dont les complications métaboliques qui peuvent se manifester à court, moyen ou long terme exposant les patients à un risque plus important de décès.

2. Le sVCAM-1

Notre étude a montré des concentrations élevées en sVCAM-1 chez les personnes infectées par le VIH et non traitées. Ce qui témoigne de l'activation et d'un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire au cours de l'infection par le VIH. Ces résultats sont superposables à ceux de plusieurs études qui ont rapporté des niveaux élevés de VCAM-1 soluble chez des individus infectés par le VIH [16, 42, 43,46, 70,78]. Nos résultats suggèrent que ces concentrations élevées en sVCAM-1 sont associées à la réplication virale comme l'ont également montré Calza et coll [16].

Les niveaux de sVCAM-1 élevés chez les personnes ayant une infection chronique par le VIH et non traitées, suggèrent que l'infection chronique par le VIH, et non son traitement pharmacologique, induit une activation endothéliale. Ceci concorde avec les observations de certaines études qui ont rapportés que la protéine *Tat* du VIH (donc le VIH lui-même) induit l'expression de VCAM-1 [35,62]. Les PVVIH ayant des concentrations en sVCAM-1 élevées ont un risque important de développer des maladies cardio-vasculaires quand on sait que l'endothélium activé et dysfonctionnel favorise aussi bien l'initiation que la progression de l'athérome [37]. Le sVCAM-1 comme nous l'avons montré dans notre étude est un marqueur prédictif de la mortalité

des PVVIH et ces résultats sont superposables à ceux de Arora et coll [4] ainsi que ceux de Yamada et coll [97].

3. Les limites de l'étude

Notre étude présente cependant des limites.

- Nous avons réalisé une étude transversale qui, à elle seule, ne peut permettre d'établir une relation de cause à effet entre les niveaux de marqueurs mesurés et la survenue d'évènements comorbides.
- N'ayant pas pu déterminer les niveaux de biomarqueurs après le traitement ARV, nous ne pouvons affirmer que ces biomarqueurs pourraient être utilisés en routine pour le suivi des PVVIH.
- L'absence de données sur l'état nutritionnel, la consommation de substances (drogues, alcool) et les maladies chroniques telles que le diabète et l'hypertension artérielle pouvant entraîner une activation de l'endothélium vasculaire, ne peut faire incriminer le VIH dans la survenue des événements comorbides.
- Nous n'avons dosé que deux marqueurs contrairement à d'autres études qui, elles ont réalisé le dosage d'un panel beaucoup plus important de marqueurs inflammatoires.



CONCLUSION

Au terme de notre étude, qui avait pour objectif de déterminer l'intérêt des D-dimères et du sVCAM-1 dans le suivi des personnes vivant avec le VIH naïfs de traitement antirétroviral, il ressort que, l'infection par le VIH est une maladie chronique inflammatoire associée à une activation endothéliale qui conduit à une élévation sérique du sVCAM-1 et des D-Dimères. Les concentrations de sVCAM-1 et D-Dimère mesurées avant l'initiation du traitement antirétroviral étaient prédictives de la survenue d'évènements comorbides et étaient aussi associées à la mortalité pour le sVCAM-1. Ces résultats suggèrent que le sVCAM-1 et les D-Dimères pourraient être utilisés pour le suivi des PVVIH car ils permettent de prédire la morbidité et pour le sVCAM-1 aussi la mortalité.

Le risque de survenu d'évènements morbides et de mortalité élevé chez les PVVIH étant, consécutif à un état inflammatoire chronique entretenu par le VIH, nous nous posons la question de savoir si des interventions ciblant l'état d'inflammation chez les PVVIH ne réduiraient pas ce risque.

Ainsi donc, nous recommandons de :

- Faire des essais interventionnels ciblant l'état d'inflammation chez les PVVIH
- Evaluer l'impact du traitement antirétroviral sur l'activation de l'endothélium vasculaire et l'inflammation.
- Doser précocement ces biomarqueurs afin d'offrir une prise en charge plus individualisée des personnes vivant avec le VIH. En effet, en fonction des concentrations de biomarqueurs, on pourra juger de la nécessité de mettre ou non la personne concernée soit sous traitement anti-inflammatoire (s'il s'avérait que ceux-ci réduisent le risque de survenue d'évènements comorbides) soit sous anticoagulant ou fibrinolytique pour empêcher la formation de nouveaux caillots ou dissoudre ceux déjà formés.



REFERENCES

1. **Alcaide ML, Parmigiani A, Pallikkuth S, Roach M, Freguja R, Della Negra M, et al.** Immune activation in HIV-infected aging women on antiretrovirals implications for age-associated comorbidities: a cross-sectional pilot study. *PLoS One* 2013; 8(5): e63804
2. **Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, Freiberg MS, Gilbert C, Oursler KK, et al.** Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis* 2015; 60(4):627–38.
3. **Armah KA, McGinnis K, Baker J, Gibert C, Butt AA, Bryant KJ, et al.** HIV Status, Burden of Comorbid Disease, and Biomarkers of Inflammation, Altered Coagulation, and Monocyte Activation. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(1): 126–36.
4. **Arora S, Gunther A, Wennerblom B, Ueland T, Andreassen AK, Gude E, et al.** Systemic markers of inflammation are associated with cardiac allograft vasculopathy and an increased intimal inflammatory component. *J Transplant* 2010; 10:1428-1436
5. **Autier J, Miyara M, Buyse S.** Module 8 : Immunopathologie, réaction inflammatoire. item 112. Paris : ESTEM ; 2004. 192 p.
6. **Bissagnene E, Die KH, Aoussi EF.** Guide diagnostique et thérapeutique de l'infection à VIH en Afrique. Abidjan : EDUCI ; 1999 :132p.
7. **Bissagnene E, Eholié SP, Aka KR.** Guide pratique de prescription des traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : cas de Côte d'Ivoire. Abidjan. EDUCI; 2005. 43p.

8. **Bissuel F, Berruyer M, Causse X, Dechavanne M, Trepo C.** Acquired protein S deficiency: correlation with advanced disease in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:484–9.
9. **Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L.** Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170:191–203.
10. **Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN, Baker JV, Vjecha MJ, Losso MH, et al.** Factors Associated with D-Dimer levels in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2014; 9(3) : e90978
11. **Bosire R, Guthrie BL, Lohman-Payne B, Mabuka J, Majiwa M, Wariua G, et al.** Longitudinal comparison of chemokines in breastmilk early postpartum among HIV-infected and uninfected Kenyan women. *Breastfeed Med* 2007; 2:129-38.
12. **Boulware DR, Hullsiek KH, Puroton CE, Rupert A, Baker JV, French MA, et al.** Higher levels of CRP, D-dimer, Il-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis* 2011; 203: 1637-46.
13. **Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al.** Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12:1365–71.
14. **Calabrese L.H., Proffitt M.R., Gupta M., Easley KA., Walker JR, Rehm SJ. et al.** Serum β - microglobulin and interferon in 2 homosexual males: relationship to clinical findings and serologic status to the human T-lymphotropic virus (HTLV-III). *AIDS Res.* 1984 ; 1(6) : 423-38.

15. **Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, et al.** HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 2009; 23: 929–39.
16. **Calza L, Pocaterra D, Pavoni M, Colangeli V, Manfredi R, Verucchi G, et al.** Plasma levels of VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, and P-selectin in 99 HIV-positive patients versus 51 HIV-negative healthy controls. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 430-2.
17. **Campbell DJ, Woodward M, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, et al.** Soluble vascular cell adhesion molecule1 and N-terminalpro-B-type natriuretic peptide in predicting ischemicstroke in patients with cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 60-5.
18. **Carlos TM, Harlan JM.** Leukocyte-endothelialadhesion molecules. *Blood* 1994 ; 84: 2068-101.
19. **Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, Yee E, Rosa M, Osborn L, et al.** Vascular cell adhesion molecule 1 mediates lymphocytes adherence to cytokine-activated cultural human endothelial cells. *Blood* 1990; 76(5): 965-70.
20. **Carolyn AF.** VCAM-1/ α 4 integrin adhesion pathway: therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S270-S7.
21. **Chan BM, Elices MJ, Murphy E, Hemler ME.** Adehesion to vascular cell adhesion molecule 1 and fibronectin. Comparison of alpha 4 beta 1 (VLA-4) and alpha 4 beta 7 on the human B cell line JY. *J.Biol.Chem* 1992; 267: 8366-70.
22. **Cheung AT, Tomic MM, Chen PC, Miguelino E, Li CS, Devaraj S.** Correlation of microvascular abnormalities and endothelial dysfunction in Type-1 Diabetes Mellitus (T1DM): a real-time intravital microscopy study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 42(4): 285-95

23. **Collège Français des Enseignants en rhumatologie (COFER).** Item 112 : réaction inflammatoire. Aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir. Paris : Université Médicale Virtuelle Francophone ; 2011. 10p.
24. **Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al.** Reduction of maternal-infant transmission of human Immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine traitement. *N Engl J Med* 1994; 331: 1280-5.
25. **Côte d'Ivoire. Ministère de la santé et de la lutte contre le sida.** Directives 2015 de prise en charge des personnes vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire. Abidjan : MSLSIDA ; 2015.
26. **Côte d'Ivoire. Ministère de la santé et de la lutte contre le sida.** Note circulaire « Approche Tester et Traiter Tous » dans le cadre de la prise en charge des PVVIH en Côte d'Ivoire. Abidjan : MSLSIDA ; 2017.
27. **Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al.** Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003; 101:1243–8.
28. **Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, et al.** Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The CardiovascularHealthStudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999a; 19:493–498.
29. **Daar ES.** Virology and immunology of acute HIV type 1 infected aids. *AIDS Res Hum Retr* 1998; 14: S 229-234.
30. **Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al.** Tolerance and acceptability of an Efarvirenz-based regime in 740 adults (predominantly women) in west Africa. *J Acquir Immune DeficSyndr* 2006; 42(1): 29-35.

31. **Danel C, Moh R, Gabillard D.** A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-22.

32. **Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al.** A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV infected men. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2011; 66(9):1030-8.

33. **Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al.** HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2007; 62(11): 1279-86.

34. **Dezzutti CS, Richardson BA, Marrazzo JM, Tugetman J, Ramjee G, Taha T, et al.** Mucosal Escherichia coli bactericidal activity and immune mediators are associated with HIV-1 Seroconversion in women participating in the HPTN 035 Trial. *J Infect Dis* 2012; 206(12):1931–5.

35. **Dhawan S, Puri RK, Kumar A.** Human immunodeficiency virus-1-tat protein induces the cell surface expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in human endothelial cells. *Blood* 1997; 90(4):1535–44.

36. **Ear T.** Modulation de l'expression de la molécule d'adhésion VCAM-1 chez les cellules endothéliales HUVEC [Mémoire en Immunologie]. Sherbrooke : Faculté de Médecine de l'Université de Sherbrooke ; 2000 consulté le 21/06/2017]. Disponible sur : http://www.collectionscanada.gc.ca/obj/s4/f2/dsk1/tape4/PQDD_0029/MQ67262.pdf

37. **Elbaz M, Arnal JF.** Dysfonction endothéliale et athérosclérose. *Réalités Cardiológicas* 2006 ; *Cahier 1 (215) : 1-7.*
38. **Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME, Lobb RR.** VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from VLA-4/ fibronectin binding site. *Cell* 1990; 60: 577-84.
39. **Faraut C, Quaranta JF, Rosenthal E.** Poumon et infection par le VIH. *Collection Abrégés de Médecine.* Paris: Masson; 1997.
40. **Fleury HJA.** Virologie humaine. 4^e ed. Paris: Masson; 2002. 245p.
41. **Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG.** Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS* 2010; 24:1509–17.
42. **Fourie C, van Rooyen J, Pieters M, Conradie K, Hoekstra T, Schutte A.** Is HIV-1 infection associated with endothelial dysfunction in a population of African ancestry in South Africa? *Cardiovasc J Afr* 2011; 22:134–140.
43. **Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, et al.** HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS* 2009; 23:589–96.
44. **Freiberg MS, Bebu I, Tracy R, So-Armah K, Okulicz J, Ganesan A, et al.** D-Dimer Levels before HIV Seroconversion Remain Elevated Even after Viral Suppression and Are Associated with an Increased Risk of Non-AIDS Events. *PLoS One* 2016; 11(4): e0152588.
45. **Garton KJ, Gough PJ, Philalay J, Wille PT, Blobel CP, Whitehead RH, et al.** Stimulated shedding of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) is mediated by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM 17). *J Biol Chem* 2003; 278: 37459-64

46. **Gattegno L, Bentata-Peyssare M, Gronowski S, Chaouche K, Ferriere F.** Elevated concentrations of circulating intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in HIV-1 infection. *Cell Adhes Commun* 1995; 3 :179-185
47. **Gay C, Dibben O, Anderson JA, Stacey A, Mayo AJ, Norris PJ, et al.** Cross-sectional detection of acute HIV infection: timing of transmission, inflammation and antiretroviral therapy. *PloS One* 2011; 6:e19617.
48. **Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ.** Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Annal NY Acad Sci* 1992; 667:324-31.
49. **Ghosh M, Fahey J, Shen Z.** Anti-HIV activity in cervical-vaginal secretions from HIV-positive and -negative women correlate with innate antimicrobial levels and IgG antibodies. *PLoS One* 2010; 5:e11366.
50. **Girard PM, Katlama C, Pialoux G.** VIH. Paris: Ed. Doin; 2004.635p.
51. **Graham SM. , Rajwans N. , Jaoko W. , Estambale B. , MC Clelland R. , Overbaugh J. , et al.** Endothelial Activation Biomarkers Increase after HIV-1 Acquisition: Plasma VCAM-1 Predicts Disease Progression. *AIDS* 2013; 27(11) : 1803-13.
52. **Grieco MH, Reddy MM, Kothari HB, Lange M, Buimovici-Klein E, William D.** Elevated beta 2-microglobulin and lysozyme levels in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Clin Immunol Immunopathol.* 1984; 32(2):174-84.

53. **Harrisson KM, Song R, Zhang X.** Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 124-130.
54. **Hartung HP, Archelos JJ, Zielasek J, Gold R, Koltzenburg M, Reiners KH, et al.** Circulating adhesion molecules and inflammatory mediators demyelination. *Neurology* 1995; 45 :S22-S32
55. **Huraux JM, Nicolas JC, Agut H.** 2003. Traité de virologie médicale. Paris : ESTEM Editions ; 2003. 699p.
56. **Jong E, Louw S, Meijers JC, de Kruif MD, ten Cate H, Büller HR, et al.** The hemostatic balance in HIV-infected patients with and without antiretroviral therapy: partial restoration with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23:1001–7.
57. **Kramer HB, Lavender KJ, Qin L, Stacey AR, Liu MK, di Gleria K, et al.** Elevation of intact and proteolytic fragments of acute phase proteins constitutes the earliest systemic antiviral response in HIV-1 infection. *PLoS Pathog* 2010; 6(5): e1000893.
58. **Kuller LH, Tracy R, Belloso W.** Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLoS Med* 2008; 5 :1496-1508
59. **Lambotte O, Chaix M-L, Gubler B, Delfraissy JF.** The lymphocyte HIV reservoir in patients on long-term HAART is a memory of virus evolution. *AIDS Lond Engl* 2004; 18: 1147–58.
60. **Ledwaba L, Tavel JA, Khabo P, Maja P, Qin J, Sangweni P, et al.** Pre-ART levels of inflammation and coagulation markers are strong predictors of death in South Africa cohort with advanced HIV disease. *PLoS One* 2012; 7: e24243.

61. **Lijfering WM, Sprenger HG, Georg RR, van der Meulen PA, van der Meer J.** Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection. *Clin Chem* 2008; 54:1226–33.
62. **Liu K, Chi DS, Li C, Hall HK, Milhorn DM, Krishnaswamy G.** HIV-1 Tat protein-induced VCAM-1 expression in human pulmonary artery endothelial cells and its signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289(2): L252–L60.
63. **Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, et al.** Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146(2): 87-95.
64. **Luster AD.** Mechanism of disease: Chemokines-Chemotactic Cytokines That Mediate Inflammation. *N Engl Med* 1998; 338: 436-45.
65. **Maartens G, Celum, C, Lewin SR.** HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014; 384: 258–71.
66. **Martinez E, Milinkovic A, Buira E, de Lazzari E, León A, Larrousse M, et al.** Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med* 2007; 8(4): 251-8.
67. **Masinovsky B, Urdal D, Gallatin WM.** Il4 acts synergistically with Il-1 beta to promote lymphocyte adhesion to microvascular endothelium by induction of vascular cell adhesion molecule-1. *J Immunol* 1990; 145: 2886-95.

68. **Mayet WJ, Schwarting A, Orth T, Duchman R, Mayer Zum Buschenfelde KH.** Antibodies to proteinase 3 mediate expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). *Clin. Exp. Immunol* 1998; 103: 259-67.
69. **Meerschaert J, Furie MB.** Monocytes use either CD11/CD18 or VLA-4 to migrate across human endothelium in vitro. *J Immunol* 1994; 152: 1915-26.
70. **Melendez MM, McNurlan MA, Mynarcik DC, Khan S, Gelato MC.** Endothelial adhesion molecules are associated with inflammation in subjects with HIV disease. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 775–80.
71. **Monnet D., Damet G., Odehoury K., Yapo A.E.** Valeur prédictive du dosage simultané de la beta2 - microglobuline et de la ferritine sériques au cours de l'infection à VIH. *Médecine d'Afrique noire* 1997 ; 44 (3). 147-50
72. **Morisaki N, Kanzaki T, Tamura K, Saito I, Shiina R, Saito Y.** Specific inhibition of vascular cell adhesion molecule-1 expression by type IV collagen in endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res Commun* 1995 ; 214 : 1163-1167
73. **Musselwhite LW, Sheikh V, Norton TD, Rupert A, Porter BO, Penzak SR, et al.** Markers of endothelial dysfunction, coagulation and tissue fibrosis independently predict venous thromboembolism in HIV. *AIDS* 2011; 25:787–95.
74. **Nadali G, Chiliosi M, Semenzato G.** Circulating soluble adhesion molecules: more observations on the increased levels in disease. *Immunol Today* 1994; 15: 140–1.
75. **Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, et al.** Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012; 26: 335-43.

76. **Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al.** Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 1788-95.
77. **Nordell AD, McKenna M, Borges AH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD, et al.** Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000844.
78. **Nordoy I, Aukrust P, Muller F.** Abnormal levels of circulating adhesion molecules in HIV-1 infection with characteristic alterations in opportunistic infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 8:16–21.
79. **ONUSIDA.** Rapport 2016.
80. **Osborn L, Hession C, Tizaed R, Vassallo C, Luhowskyj S, Chi-Rosso G, et al.** Direct cloning of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989 ; 59 :1203-11
81. **Oymar K, Bjerknes R.** Differential patterns of circulating adhesion molecules in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis. *Ped Allergy Immunol* 1998; 9: 73–9.
82. **Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al.** HIV outpatient study investigators mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (1): 27-34.

83. **Peter K, Weirich U, Nordt TK, Ruef J, Bode C.** Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl):38–43.
84. **Prin L, Hachulla E, Hennache B.** Réaction Inflammatoire. Mod. 8 item 112. Issy-les-Moulineaux : Faculté de médecine de Issy-les-Moulineaux ; 2009.192 p.
85. **Pulido R, Elices MJ, Campanero MR, Osborn L, Schiffer S, Garcia-Pardo A, Lobb R, Hemler ME, Sanchez-Madrid F.** Functional evidence for three distinct and independently inhibitable human adhesion activities mediated by the human integrin VLA-4. Correlation with distinct alpha 4 epitopes. *J. Biol.Chem* 1991; 266: 10241-5.
86. **Rice GE, Bevilacqua MP.** An inducible endothelial cell surface glycoprotein mediates melanoma adhesion. *Science* 1989;246 :1303-6.
87. **Sironi M, Sciacca FL, Matteucci C, Conni M, Vecchi A, Bernasconi S, et al.** Regulation of endothelial and mesothelial cell function by interleukin-13: selective induction of vascular cell adhesion molecule-1 and amplification of interleukin-6 production. *Blood* 1994; 84 :1913-21.
88. **Springer TA.** Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte amigration. *The Multistep Cell* 1994; 76: 301-14.
89. **Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et al.** Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J. Virol* 2009; 83: 3719–33.

90. **Sweerlick RA, Lee KH, Li LJ, Sepp NT, Caughman SW, Lawley TJ.** Regulation of vascular cell adhesion molecule 1 on human dermal microvascular endothelial cells. *J Immunol* 1992; 149: 698-705.
91. **Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S.** New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003; 108:1917–23.
92. **Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al.** Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55(3):316-22.
93. **Triant VA, Lee H, Hadigan C et Grinspoon SK.** Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patient with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2506-12.
94. **Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barré-Sinoussi F, Chun TW, et al.** HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 2010; 329 :174–80.
95. **Weill B, Batteux F.** Immunopathologie et réaction inflammatoire. Bruxelles: De Boeck; 2003. 310 p.
96. **World Health Organization.** 2007. Prioritizing Second-Line Antiretroviral Drugs for Adults and Adolescents: a Public Health Approach Report of a WHO Working Group Meeting. Geneva: WHO; 2007. p43.
97. **Yamada Y, Arao T, Matsumoto K, Gupta V, Tan W, Fedynyshyn J, et al.** Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: a predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(8) :1886–90.



ANNEXES

Tableau I : Résumé des schémas thérapeutique ARV chez l'adulte [25]

Situation clinique	Schéma 1 ^{ère} ligne	Schéma 2 ^{ème} ligne	Schéma 3 ^{ème} ligne	
ADULTES positifs au VIH1				
Sans particularité	TDF+3TC+EFV	TDF+3TC+ATV/r	DRV/r + RAL + 2INTI	
Anémié	TDF+3TC+EFV	ABC+3TC+ATV/r		
Co-infection avec hépatite virale B	TDF+3TC+EFV	TDF+3TC+LPV/r		
Co-infection avec la tuberculose	TDF+3TC+EFV	TDF+3TC+LPV/r+ Ritonavir double dose		
ADULTES positifs au VIH2 ou Dual				
Sans particularité	TDF+3TC+LPV/r	Centre de référence		
Anémié	TDF+3TC+LPV/r	Centre de référence		
Co-infection avec hépatite virale B	TDF+3TC+LPV/r	Centre de référence		
Co-infection avec la tuberculose	AZT+3TC+TDF	TDF+3TC+LPV/r+ Ritonavir double dose		
PTME				
Femmes enceintes naïves	TDF+3TC+EFV			
AES				
	VIH1: TDF+3TC+ATV/r VIH2: TDF+3TC+LPV/r			

RESUME

L'infection par le VIH demeure à ce jour un problème majeur de santé publique dans le monde, et ce malgré plus de 30 années de recherche et de lutte intensives.

Les personnes vivant avec le VIH ont une mortalité et une morbidité supérieures à celles de la population générale, même sous traitement ARV efficace. Cette prédisposition est en partie due à la persistance du virus dans l'organisme et donc à un état inflammatoire chronique entretenu par le VIH.

L'objectif de cette étude était de déterminer l'intérêt des biomarqueurs de l'inflammation surtout les D-Dimères et le sVCAM-1 dans le suivi des personnes vivant avec le VIH.

Le sVCAM-1 et les D-Dimères ont été dosés avant l'initiation du traitement ARV respectivement chez 997 et 1001 patients inclus dans le bras tardif de la cohorte TEMPRANO ANRS 12136. Les dosages ont été réalisés par la méthode ELISA sandwich sur un panel de sérum et de plasma conservés à -80°C. Le modèle de régression Cox a été utilisé pour analyser l'association entre le sVCAM-1, les D-Dimères, la mortalité et la morbidité après 30 mois de suivi.

Les concentrations de sVCAM-1 et de D-Dimères étaient élevées avec des moyennes respectives de 776 ± 775 ng/ml et 1042 ± 2213 ng/ml. Seul le sVCAM-1 était associé à la mortalité RR=2,07 ; IC_{95%} [1,06-4,03] (p = 0,03). Les concentrations de sVCAM-1 et de D-Dimères mesurées étaient associées à la survenue d'événements morbides avec des risques relatifs respectivement de 1,69 ; IC_{95%} [1,02-2,77] (p = 0,04) et 1,82 ; IC_{95%} [1,14-2,91] (p = 0,01).

Le sVCAM-1 et les D-Dimères pourraient donc être utilisés pour le suivi des PVVIH car ils permettent de prédire la morbidité et pour le sVCAM-1 aussi la mortalité.

Mots clés : Inflammation - sVCAM-1 - D-Dimères - VIH