

BURKINA FASO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé (UFR-SDS)

SECTION PHARMACIE



Année Universitaire 2003-2004

Thèse N° : 37

**ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DES PERSONNES
VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH) EN FONCTION DU
STATUT IMMUNITAIRE A OUAGADOUGOU
(BURKINA FASO)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 30 juillet 2004

Pour l'obtention du grade de **Docteur en pharmacie**

(Diplôme d'Etat)

par

Mamadou SOUGUE

né le 20 avril 1972 à Treichville (Côte d'Ivoire)

JURY :

Directeur de thèse :

Pr. Ag Mamadou SAWADOGO

Co-directeur de thèse :

Dr Jean SAKANDE

Président : Pr Joseph Y. DRABO

Membres : Pr Mamadou SAWADOGO

Dr Lucie V.A. OUEDRAOGO/NEBIE

Dr Idrissa SANOU

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

**Unité de formation et de Recherche
des Sciences de la Santé
(UFR/SDS)**

Année Universitaire 2003/2004

LISTE DES RESPONSABLES DE L'ADMINISTRATION CENTRALE

Directeur	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Médecine	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Pharmacie	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur des stages de l'UFR SDS (Bobo-Dioulasso)	Pr Ag. Blami DAO
Directeur des stages de la section Médecine	Pr Ag. Alain BOUGOUMA
Directeur des stages de la section Pharmacie	Dr Jean Baptiste NIKIEMA
Secrétaire Principal	M. Fakouo TRAORE
Service Administratif, Financier et Comptable	M. Lazare DOUAMBA
Scolarité	Mme Kadi ZERBO
Bibliothèque	Mme Mariam TRAORE
Secrétaire du Directeur	Mme Juliette DIARI
Secrétaire du Directeur Adjoint	Mme Hakiéta KABRE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
AU TITRE DE L'ANNEE 2003 / 2004

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

GUIGUEMDE Tinga Robert	Parasitologie
SOUDRE Bobilwindé Robert	Anatomie-Pathologique
SANOU Amadou	Chirurgie Générale et Digestive
GUISSOU Innocent Pierre	Pharmacologie & Toxicologie
KONE Bibiane	Gynécologie-Obstétrique
SAWADOGO Alphonse	Pédiatrie
SONDO Blaise	Santé Publique
DRABO Y. Joseph	Médecine Interne/Endocrinologie

Maîtres de Conférences

OUEDRAOGO Kongoré Raphaël	Chirurgie -Traumatologie
TALL François René	Pédiatrie
ILBOUDO Piga Daniel	Gastro-entérologie
KAM Ludovic	Pédiatrie
LANKOANDE Jean	Gynécologie-Obstétrique
OUOBA Kampadilemba	Oto Rhino Laryngologie
SANOU Issa *(en détachement)	Pédiatrie
WANDAOGO Albert	Chirurgie Pédiatrique
LENGANI Adama	Néphrologie
TRAORE Adama	Dermatologie - Vénérologie
OUEDRAOGO Arouna	Psychiatrie
SANOU Joachim	Anesthésie-Réanimation

TAPSOBA Théophile L.	Biophysique - Médecine Nucléaire
SAWADOGO Mamadou	Biochimie
AKOTIONGA Michel	Gynécologie-Obstétrique
BOUGOUMA Alain	Gastro-Entérologie
CISSE Rabiou	Radiologie
DAO Blami	Gynécologie- Obstétrique
KI-ZERBO Georges	Maladies Infectieuses
OUANGO Jean Gabriel	Psychiatrie
OUEDRAOGO/TRAORE Rasmata	Bactériologie-Virologie
SANO Daman	Chirurgie Viscérale
ZABSONRE Patrice	Cardiologie
<u>Maîtres-Assistants</u>	
TRAORE Abdoulaye	Santé Publique
TRAORE Lady Kadidiatou	Parasitologie
TRAORE Si Simon	Chirurgie Viscérale
NIAKARA Ali	Cardiologie
TOURE Boubakar	Gynéco-Obstétrique
NACRO Boubacar	Pédiatrie
KARFO Kapouné	Psychiatrie
KABRE Abel	Neuro-Chirurgie
MILLOGO Athanase	Neurologie
NIKIEMA Jean Baptiste	Pharmacognosie
YE Diarra / OUATTARA	Pédiatrie
BONKOUNGOU Pingwendé	Pédiatrie
OUEDRAOGO Nazinigouba	Réanimation / Physiologie

TRAORE Antoinette / BELEM	Pédiatrie
DAO Maïmouna / OUATTARA	ORL
KAMBOU Timothée	Chirurgie Urologique
DAO Maïmouna / OUATTARA	ORL
BAMOUNI Y. Abel	Radiologie
ZOUBGA Alain	Pneumologie
KYELEM Nicole Marie / ZABRE	Maladies Infectieuses
OUEDRAOGO Laurent	Santé Publique
SAMANDOULOGOU André K.	Cardiologie
LOUGUE Claudine Léonie / SORGHO	Radiologie
BANDRE Emile	Chirurgie générale et digestive
SANGARE Lassana	Bactériologie-Virologie
OUEDRAOGO Martial	Pneumo-Phtisiologie
NIAMPA Pascal Antoine	Dermatologie Vénérologie
MEDA Nonfounikoun Dieudonné	Ophtalmologie
SAWADOGO Appolinaire	Gastro-Entérologie
SOME Issa Touriddomon	Chimie Analytique
NEBIE Lucie Valerie Adélaïde	Cardiologie
SEMDE Rasmané	Pharmacie Galénique
DABOUE Arsène M. D.	Ophtalmologie
BAMBARA Moussa	Gynécologie-Obstétrique
BARRO Fatou	Dermatologie Vénérologie
MILLOGO Françoise Danielle /TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
GOUMBRI Olga / LOMPO	Anatomie Pathologique

OUEDRAOGO Théodore	Anatomie Humaine
SERME Abdel Karim	Gastro-Entérologie
THIEBA Blandine	Gynécologie-Obstétrique
ZOUNGRANA Robert O.	Physiologie Humaine

Assistants

DA S. Christophe	Chirurgie Traumatologique
KABRE Elie	Biochimie
KAFANDO Eléonore	Hématologie
KERE Moussa	Santé Publique
NACOULMA Eric	Hématologie
NACOULMA Innocent	Orthopédie-Traumatologie
OUEDRAOGO Dieudonné	Chirurgie maxilo-faciale
OUEDRAOGO Z. Théodore	Santé Publique
SAKANDE Jean	Biochimie
SANON Aurélien Jean	Chirurgie Digestive
SANOU Idrissa	Bactériologie-Virologie
SEKOULE Syranyan	Psychiatrie

Enseignants de l'IRSS/CNRST

OUEDRAOGO Jean Bosco	Parasitologie
SOURABIE Seydou	Biochimie

Enseignants à temps plein

OUEDRAOGO Hamadé	Anesthésie-Réanimation physiologie
OUEDRAOGO Moussa	Pharmacologie
THIOMBIANO Rigobert	Maladies Infectieuses

DEDICACES

A mon père

Durant ces longues années d'études, tu n'as ménagé aucun effort pour me soutenir

Puisse le temps te permettre de recevoir notre gratitude

A ma mère (in memoriam)

Durant ces longues années d'études, tu n'as ménagé aucun effort pour me soutenir

Malheureusement tu ne verras jamais le fruit de l'œuvre que tu as commencé

Repose en paix

A mes frères et sœurs

Ce travail est aussi le votre

Trouvez ici, l'expression de mes sentiments fraternels

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux et nièces

Pour toutes vos marques de soutien, d'encouragement durant ces années d'études

A mes amis

Pour votre soutien moral, votre disponibilité

Nous sommes amis depuis, sachons le rester durant toute notre vie

A mes camarades de l'UGEB

Pour votre soutien moral et votre disponibilité

Soyons toujours unis

Seul la lutte organisée paye

A tous mes promotionnaires

Nous sommes restés solidaires durant ces années d'études, sachons le rester pendant toute notre vie

REMERCIEMENTS

Je tiens ici à dire en quelques mots à l'endroit de tous ceux ou celles qui, d'une manière ou d'une autre de près ou de loin, m'ont donné un coup de main durant cette étude. Mes remerciements vont particulièrement :

Au Dr Koanda Abdoulaye

Pour avoir mis à notre disposition le logistique pour l'analyse de nos données

Toffanello Laurent

Pour l'assistance technique et la mise à notre disposition de matériel informatique

A Tapasoba Aoua

Pour ta disponibilité, ton assistance technique et l'initiation à l'informatique

A tous l'équipe de biochimie de l'UFR/SDS

Pour l'esprit de recherche et d'équipe

Au personnel du laboratoire de biochimie du CHU-YO

Au personnel de la banque de sang du CHU-YO

Au Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) de Ouagadougou

Au laboratoire d'analyse biomédicale de la clinique Philadelphie

A tous ceux qui m'ont aidé

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre Maître et Président du Jury Professeur Youssouf Joseph DRABO

Professeur titulaire de Médecine interne/Endocrinologie
Chef de service de la Médecine interne au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo
C'est un grand honneur pour nous d'avoir accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons pu bénéficier de vos connaissances lors de vos enseignements durant notre cursus. Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude

A notre Maître et Directeur de thèse Professeur Mamadou SAWADOGO

Professeur Agrégé de biochimie
Chef du laboratoire de biochimie à l'UFR/SDS
Coordonnateur de la section pharmacie
Directeur de l'UFR/SDS
Chef du service de biochimie au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo
Nous avons été très honoré lorsque vous nous avez confié ce travail. Nous avons pu bénéficier de vos connaissances lors de vos enseignements. Votre simplicité, votre humilité ainsi que votre rigueur et votre passion pour le travail bien fait nous ont beaucoup émerveillé.
Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes.

A notre maître et juge Docteur Lucie OUEDRAOGO/NEBIE

Maître assistante de Cardiologie à l'UFR/SDS
C'est un grand honneur pour nous d'avoir accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Nous n'avons pas eu le privilège de bénéficier de vos enseignements mais à maintes fois nous avons appris votre humilité et votre ardeur au travail. Veuillez accepter ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

A notre Maître et co-Directeur de thèse Docteur Jean SAKANDE

Assistant biologiste des Hôpitaux
Assistant de biochimie à l'UFR/SDS
Directeur des Laboratoires à la Direction Générale de la Pharmacie, des Laboratoires et du Médicament
C'est un grand honneur pour nous d'avoir accepté de co-diriger ce travail malgré vos multiples occupations. Vos qualités scientifiques, votre disponibilité, votre modestie et votre sympathie force l'admiration de tous. Nous avons pu bénéficier de vos enseignements théoriques et pratiques durant notre cursus. Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude

A notre Maître et juge
Docteur Idrissa SANOU

Assistant en Bactériologie-Virologie à l'UFR/SDS

Chef de service de Parasitologie au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo

C'est un grand honneur pour nous d'avoir accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons pu bénéficier de vos enseignements théoriques et pratiques durant notre cursus. Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude

SOMMAIRE

INTRODUCTION & ENONCE DU PROBLEME.....	1
INTRODUCTION.....	2
ENONCE DU PROBLEME.....	4
PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	6
I. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH).....	7
1. Historique.....	7
2. Description des VIH.....	7
3. Epidémiologie du VIH.....	12
4. Manifestations cliniques de l'infection par le VIH.....	14
5. Diagnostic biologique de l'infection par le VIH.....	17
II. LES LIPIDES.....	24
1. Définition.....	24
2. Classification des lipides.....	24
3. Le métabolisme des lipides.....	33
III. LIPIDES ET VIH.....	38
DEUXIEME PARTIE : ETUDE REALISEE.....	41
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	42
1. Objectif général.....	42
2. Objectifs spécifiques.....	42
II. MATERIEL ET METHODES.....	43
1. Cadre de l'étude.....	43
2. Type d'étude.....	43
3. Population d'étude.....	44
4. Matériel de laboratoire.....	44
5. Méthodes.....	45
6. Recueil et traitement des données.....	55

III. RESULTATS.....	56
1. Caractéristiques de la population d'étude.....	56
2. Répartition du type de VIH.....	57
3. Les différentes valeurs des paramètres lipidiques	57
3.1. Valeurs des paramètres lipidiques des sujets VIH positifs et des sujets témoins.....	57
3.2. Valeurs des paramètres lipidiques en fonction des taux des lymphocytes CD4.....	58
3.3. Valeurs des paramètres lipidiques en fonction du type de VIH.....	59
IV. DISCUSSION.....	61
1. Limites et biais de l'étude.....	61
2. Caractéristiques de la population d'étude.....	61
3. Répartition du type de VIH dans la population d'étude.....	61
4. Les paramètres lipidiques.....	62.
4.1. Evolution des paramètres lipidiques des sujets VIH positifs par rapport aux sujets témoins.....	62
4.2. Evolution des paramètres lipidiques en fonction du type de VIH.....	65
CONCLUSION.....	66
SUGGESTIONS.....	67
BIBLIOGRAPHIE.....	68
ANNEXE.....	78

Listes des figures et des tableaux

Liste des figures

Figure 1 : Schéma du VIH

Figure 2 : Répartition des sujets VIH positifs en fonction du sexe

Figure 3 : Répartition du type de VIH dans la population d'étude

Liste des tableaux

Tableau I : Les formes recombinantes circulantes (FRC) et les sous-types impliqués

Tableau II : Récapitulatif de l'épidémie de VIH/SIDA dans le monde (décembre 2003)

Tableau III : Les infections opportunistes et les agents responsables

Tableau IV: Stratégies de dépistage du VIH en fonction de l'objectif du test et de la prévalence de l'infection dans la population générale

Tableau V : Comparaison des paramètres des sujets VIH positifs avec ceux des sujets témoins

Tableau VI : Comparaison des paramètres lipidiques des sujets VIH positifs (n = 187) en fonction du nombre des lymphocytes CD4

Tableau VII : Valeurs moyennes des paramètres lipidiques en fonction du type de VIH

Tableau VIII : Comparaison des paramètres lipidiques des sujets VIH-1 positifs avec ceux des sujets témoins

Tableau IX : Comparaison des paramètres lipidiques des sujets VIH-2 positifs avec ceux des sujets témoins

Tableau X : Comparaison des paramètres lipidiques des sujets co-infectés par le VIH-1 et le VIH-2 avec ceux des sujets témoins

Liste des sigles et abréviations

Ac: Anticorps
ADN: Acide Desoxyribo-Nucléique
Ag: Antigène
AG: Acide Gras
Apo: Apoprotéine
Apo A,B,C,E: Apoprotéine A,B;C,E
ARN: Acide Ribo-Nucléique
ARV: Antirétroviral
ATP: Adénine Triphosphate
CD4/CD14: Cluster de Différentiation (4/14)
CDC : Center for Diseases Control
CE : Cholestérol Estérase
CHOD : Cholestérol Oxydase
CHU-YO : Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo
CM : Chylomicron
cpx : Complex Protein x
CT : Cholestérol Total
CTA: centre de traitement ambulatoire
DAG : Diacylglycéride
ddl: degré de liberté
DO: Densité Optique
EDTA: Ethylène Diamine Tétracétique
ELISA : Enzym Linked Immuno Sorbent Assay
env : enveloppe
FRC/CRF : Forme Recombinant Circulant
gag : groupe antigène
GK: Gycérolkinase
gp: glycoprotéine
GPO: Glycérol Peroxydase
IA: Indice d'Athérogénicité
IP₃ : Inositol Triphosphate
IDL: Intermediary Density Lipoprotein
IFI: Immunofluorescence Indirect
IFN-α: Interféron alpha
IL-1 : Interleukine 1
IL-4 : Interleukine 4
IL-6 : Interleukine 6
INNRT : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Reverse
INRT : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Reverse
INT : Intégrase
IP : Inhibiteur de la Protéase
KBr : Bromure de Potassium
LCAT : Lécithine Cholestérol Acyl Transférase
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LDL : Low Density Lipoprotein
LPL : Lipoprotéine Lipase

**INTRODUCTION
&
ENONCE DU PROBLEME**

INTRODUCTION

La situation actuelle du VIH/SIDA dépasse de loin toutes les prévisions faites à ce sujet au début des années 1990. En 1991, le programme mondial de lutte contre le VIH/SIDA de l'OMS estimait qu'à la fin de la décennie 9 millions de personnes seraient infectées et que 5 millions de personnes victimes de l'infection allaient mourir en Afrique subsaharienne [79]. Ce chiffre a quadruplé à la fin de la décennie [61].

L'infection par le VIH/SIDA se classe parmi les principales causes de mortalité dans le monde. Chaque jour environ 16000 personnes sont infectées par le VIH dans le monde [63 ;80]. L'infection par le VIH/SIDA constitue actuellement la 3^{ème} cause de mortalité en Afrique subsaharienne. La frange jeune de la tranche d'âge de 14 à 49 ans est la plus touchée. Les taux de prévalence varient d'une région à une autre et d'un pays à un autre. Les forts taux se trouvent dans les pays en développement et surtout en Afrique subsaharienne.

L'infection par le VIH/SIDA constitue aujourd'hui un problème de développement et une catastrophe socio-économique pour l'Afrique ; cela à cause d'un manque d'éducation sur l'infection par le VIH et faute de moyens pour la prise en charge des personnes infectées. Les médicaments se trouvent au Nord et les malades au Sud. Il faut rappeler qu'environ 13,7 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont déjà été emportées par la pandémie. Cette pandémie constitue aujourd'hui, il faut le dire un problème de santé publique [63].

Une enquête réalisée dans les grandes exploitations agricoles du Kenya a montré que la maladie et la mort dues au VIH ont remplacé la retraite en tant que raison de départ des populations jeunes de 20 à 40 ans. Une autre étude menée en République Centrafricaine a fait ressortir qu'en 1996 et 1998 le nombre de décès dû au VIH parmi les enseignants était équivalent au nombre de retraités [61].

Au Burkina Faso, le premier cas clinique d'infection par le VIH/SIDA a été observé en août 1985 au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU-YO) de Ouagadougou, mais la déclaration officielle des premiers cas à l'OMS n'interviendra qu'en décembre 1986. Il était alors de 10 cas. Aujourd'hui le Burkina Faso se présente comme l'un des pays de l'Afrique de l'Ouest le plus touché par la pandémie du VIH/SIDA avec un taux de séroprévalence estimé à environ 4,2% dans la population générale [10].

Dans tous les cas, il n'y a pas de signe de stabilisation de l'infection et l'impact est de plus en plus évident dans tous les secteurs de la société et dans la vie quotidienne de la population .

Face à la menace de l'infection, des stratégies ont été mises en place au niveau mondial et adaptées à chaque pays. Au Burkina Faso, la lutte contre l'infection par le VIH/SIDA a débuté dès 1986 avec la création du Comité National de Lutte contre le SIDA devenu aujourd'hui Conseil National de Lutte contre le SIDA et les IST (CNLS-IST). Les méthodes utilisées sont la prévention pour limiter la propagation de l'infection et l'utilisation des ARV en vue de donner un confort de vie aux personnes infectées.

Le Burkina Faso est classé parmi les pays pauvres très endettés (PPTÉ) et de ce fait a des problèmes pour la prise en charge des personnes infectées et affectées par le VIH/SIDA. Actuellement la guérison de l'infection par le VIH/SIDA n'est pas à l'ordre du jour et le virus séjourne pour toujours dans l'organisme créant ainsi de nombreux troubles [80].

L'utilisation des ARV, pour permettre aux Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH) de gagner quelques années de vie, doit tenir compte des effets secondaires et aussi de l'impact du virus sur les paramètres biologiques de l'organisme.

ENONCE DU PROBLEME

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartient à la famille des rétrovirus et plus précisément au sous-groupe des lentivirus. Ces virus sont caractérisés par une cytopathogénicité et une grande faculté à provoquer des infections lentes et sévères [46 ;56 ;70]. Le VIH attaque le système immunitaire (système de défense) de l'organisme le rendant inapte à faire face aux infections microbiennes favorisant l'installation de nombreuses infections dites opportunistes[46].

Les cibles du virus sont les lymphocytes T qui expriment à leur surface les récepteurs CD4. C'est la destruction massive des lymphocytes T CD4 qui entraîne la vulnérabilité de l'organisme à toute infection bénigne.

Aux perturbations du système immunitaire viennent s'ajouter les troubles métaboliques chez les personnes vivant avec le VIH. Parmi ces perturbations les troubles lipidiques avec leurs risques cardio-vasculaires sont de plus en plus cités [80].

Paton P et collaborateurs en France ont rapporté que l'examen anatomo-pathologique de huit (8) patients infectés par le VIH et décédés a révélé des lésions vasculaires distales touchant les artères coronaires chez trois (3) sujets au stade II et cinq (5) au stade IV dans la classification du Centre de Contrôle des maladies d'ATLANTA (CDC ATLANTA) [64]. La moyenne d'âge de ces sujets était de 27 ans avec des extrêmes de 23 et 32 ans. Les lésions observées sont représentées par une artérosclérose majeure qui entraîne une réduction de 80 à 90% de la lumière de l'artère coronaire.

En 1993, d'autres analyses post-mortem réalisées, par ce même auteur, chez des sujets infectés par le VIH et décédés d'une autre cause qu'une conséquence de l'infection par le VIH mettent en évidence des lésions coronariennes proximales significatives et une sténose de plus de 80% de l'un des vaisseaux cardiaques principaux [19].

Hadigan C et collaborateurs aux USA, après une série d'autopsie réalisées en 1987 rapportent l'existence de lésions inflammatoires de fibres élastiques entraînant des fibroses de l'intima chez les jeunes enfants infectés par le VIH [35].

Il faudra attendre 1998 pour que les premiers cas de maladies coronariennes précoces chez les enfants infectés par le VIH non traités par les antiretroviraux (ARV) soient décrits. Ensuite les premiers cas relatifs aux lipodystrophies et aux troubles glycolipidiques ont été rapportés chez des patients traités par les ARV [81]. Ces perturbations lipidiques et leurs conséquences morphologiques ont été décrites comme nouveaux stigmates de l'infection par le VIH [81].

Pour ce faire nous nous proposons de mener une étude fondamentale sur le profil lipidique chez des patients burkinabé vivant avec le VIH reçus en pré-inclusion thérapeutique. Cette étude permettra d'évaluer les risques athérogènes liés à la cytopathogénicité du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES

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

1. Historique

En 1980, l'isolement et la caractérisation du premier rétrovirus humain (Human T-cell Leukaemia Lymphoma Virus) fut publié par POTEZ et Coll. de l'équipe de R. Gallo [4 ;56 ;70].

En 1981, le centre américain de contrôle des maladies d'Atlanta (CDC ATLANTA) identifie les premiers cas de Syndromes d'Immunodéficience Acquisée (SIDA)

Mais c'est en 1983 que BARRE-SINOUSI et coll. de l'équipe de MONTAGNIER isolèrent les premiers le virus responsable du SIDA [56] désigné sous le nom de virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

En 1985, BARRIN et coll. ont montré qu'un autre rétrovirus humain apparenté au virus de l'immunodéficience humaine mais plus proche du virus simien le VIS (Virus de l'Immunodéficience Simienne) circulait en Afrique de l'Ouest. Ce second virus responsable du SIDA fut donc isolé en 1986 chez des patients originaires de l'Afrique de l'Ouest et est baptisé VIH-2 [56 ;70].

2. Description des VIH

2.1. Morphologie et Ultrastructure du VIH

Les particules matures du VIH mesurent 80 à 120 nm de diamètre et sont constituées [3 ;46 ;56]:

- d'une enveloppe externe issue de la cellule hôte et recouverte de spicules,
- d'une membrane interne appelée matrice protéique qui supporterait les spicules et qui servirait de pont entre l'enveloppe externe et la nucléocapside. Ces spicules constituent les glycoprotéines d'enveloppe (transmembranaires et surface),
- d'une couche protéique recouvrant le core,
- d'un core protéique en forme de cône ouvert à son extrémité étroite et échancré à l'autre ; il contient :

- deux (2) copies identiques non complémentaires d'ARN monocaténaire de polarité positive qui constituent le génome virale ; chaque brin d'ARN est associé à une nucléoprotéine ou protéine de nucléocapside,
- des enzymes : la transcriptase inverse (TI), l'endonucléase/intégrase (INT) et la protéase (PR).

La particule virale du VIH contient aussi des protéines virales *VPR*, *VIF*, *NEF* ainsi que la cyclophiline A, une protéine de la cellule hôte incorporée par une interaction avec la protéine (CA) et qui est importante pour la réplication virale [3 ;73].

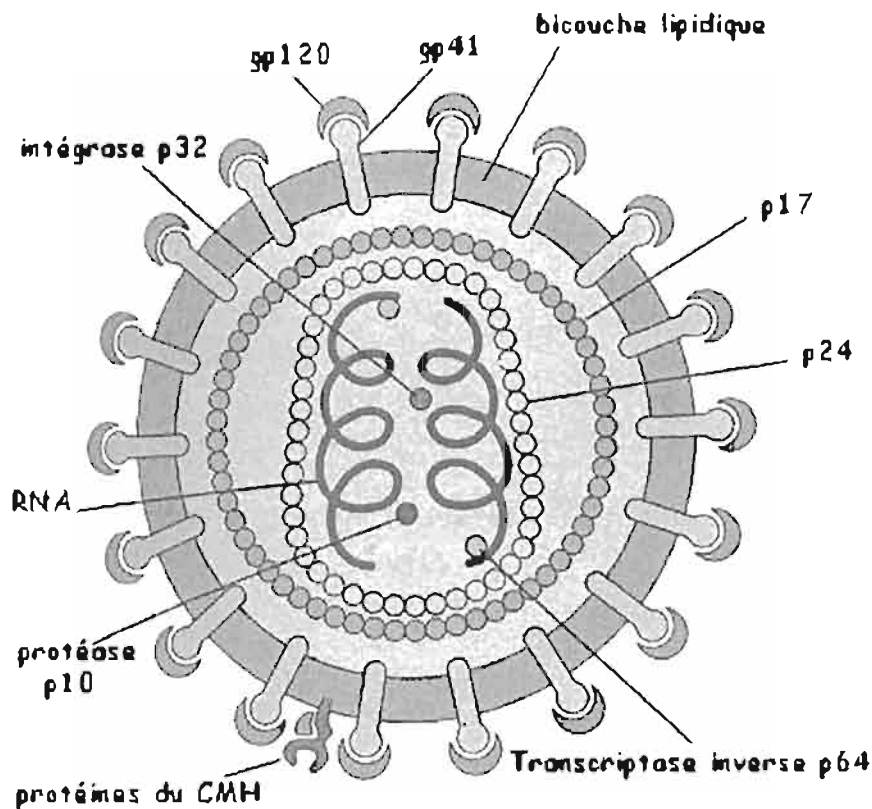


Figure 1 : Schéma du VIH [76]

2.2. Organisation génomique du VIH

Le génome du VIH comporte 9,2 à 9,7 kd et est composé de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', de 3 gènes caractéristiques des rétrovirus : *gag*, *pol*, *env*, [3 ;66]:

- le gène *gag* (group antigen ou antigène de groupe) code pour la synthèse d'une protéine qui est le précurseur de 3 protéines constitutives du core ; leurs poids moléculaires varient selon les types de VIH,
- le gène *pol* (polymérase) code pour la synthèse des enzymes virales,
- le gène *env* (enveloppe) code pour la synthèse des glycoprotéines (*gp*) d'enveloppe.

Outre ces 3 gènes caractéristiques des rétrovirus, les génomes du VIH comprennent 6 autres gènes dits accessoires [46 ;56]:

- *vif* (virus infectivity factor = facteur d'infectivité du virus)
- *nef* (negative expression factor = facteur d'expression négative)
- *vpr* (viral protein R = protéine virale R)
- *tat* (transactivator = transactivateur)
- *rev* (regulator differential = régulateur différentiel)

Le VIH-1 possède un gène accessoire *vpu* (viral protein u) qui n'existe pas chez le VIH-2.

A l'inverse le gène accessoire *vpx* (viral protein x) est uniquement retrouvé chez le VIH-2. Cependant le *vpx* pourrait résulter de la mutation du *vpr*[56].

A partir de l'ARN viral, la transcriptase inverse synthétise l'ADN proviral qui est la forme d'intégration du génome viral dans les chromosomes de la cellule hôte. L'ADN proviral comporte à ses deux extrémités des séquences LTR (Long Terminal Repeat) qui elles-mêmes comprennent 3 régions :

- U5 (séquence unique en 5')
- R (Repeat)
- U3 (séquence unique en 3')

Ces séquences comprennent des signaux de régulation de l'expression des gènes des virus et d'intégration aux gènes cellulaires.

2.3. Variabilité génétique du VIH

2.3.1. Types de VIH

Il existe actuellement 2 types de VIH à savoir le VIH-1 et le VIH-2. Il existe des variations au niveau de chaque type [66 ;67,72,80]:

- Variabilité de la taille des génomes : VIH-1
- Variabilité génétique
 - *Vpu* (VIH-1)

- *Vpx* (VIH-2 et VIS)
- Variation de séquences nucléotidiques
 - Il existe globalement 40 à 50% d'homologie de séquences nucléotidiques entre le VIH-1 et le VIH-2/VIS.
 - Il existe 70 à 75% d'homologie de séquences nucléotidiques entre le VIH-2 et le VIS.
 - Selon les gènes , les homologies entre les séquences nucléotidiques des gènes gag et pol de VIH-1 et de VIH-2 sont plus importantes (>50%) que celles existant entre leur gène env (<40%) et leur gène accessoire non-*vpu* et non-*vpx*.

2.3.2. Les groupes de VIH

- VIH-1 : il existe 3 sous-groupes [66 ;67]
 - les groupes M (major on main)
 - les groupes O (outlier = génétiquement isolé)
 - les groupes N (nouveau ou non-M, non-O)

Les souches du groupe M sont responsables à 99% des infections à VIH dans le monde. Les souches du groupe O sont essentiellement retrouvées chez les sujets infectés africains (en particulier ceux originaires de certains pays de l'Afrique centrale). Les souches du groupe N , de découverte récente, semblent essentiellement présentes chez des patients Camerounais [72].

- VIH-2 : c'est un groupe homogène. Il ne comporte pas de subdivision.

2.3.3. Les sous-types de VIH

- VIH-1

Le VIH-1 comprend neuf (9) sous-types de A à K (A, B, C, D, F, G, H, J, K). Les prototypes des sous-types E et I sont des recombinants des sous-types déjà existants. Il existe des variants ou sous-groupes au sein de certains sous-types : F (F1, F2, F3).

Les degrés de divergences sont aussi importants dans les sous-types B et D qui devraient être considérés comme des sous-groupes (mais cela nécessiterait un bouleversement de la nomenclature actuelle) [66 ;67].

➤ VIH-2

Le VIH-2 compte actuellement 7 sous-types de A à G (A, B, C,D, E, F, G) [56].

2.3.4. Les formes recombinantes circulantes (FRC)

2.3.4.1. Recombinaisons intersous-types des souches du groupe M

Sous l'influence de facteurs divers, des recombinaisons génomiques peuvent survenir chez des patients infectés par des virus génétiquement divergents. Les cas actuellement connus proviennent de souches du groupe M [72].

Tableau I : Les formes recombinantes circulantes (FRC) et les sous-types impliqués

Nom de la FRC ou CRF	Sous-types impliqués
CRF 01-AE	A , E
CRF 02-AG	A, G
CRF 03-AB	A, B
CRF 04-cpx	A, G, H, K
CRF 05-DF	D, F
CRF 06-cpx	A, G, J, K
CRF 07-BC	B, C
CRF 08-BC	B, C
CRF 09-cpx	Non publiés
CRF 10-CD	C, D
CRF 11-cpx	A, G, E, J
CRF 12-BF	B, F

Selon la nomenclature actuelle, une forme recombinante circulante (FRC) est désignée par un numéro d'identification avec les lettres qui indiquent les sous-types impliqués dans la recombinaison. Si le génome du virus recombinant contient des séquences provenant de plus de 2 sous-types, les lettres sont remplacées par *cpx* qui signifie complexe. De nos jours, 12 FRC principales ont été caractérisées (Tableau I).

2.3.4.2. Recombinaisons intergroupes de VIH-1

La grande divergence entre les groupes M, O et N du VIH-1 avait fait penser que leur recombinaison n'était pas possible ; mais récemment, des virus mosaïques M/O qui peuvent se répliquer activement in vitro et in vivo ont été décrits au Cameroun [72].

2.3.4.3. Recombinaisons intertypes

Malgré la co-circulation des VIH-1 et VIH-2 et l'existence de doubles réactivités sérologiques dans certaines régions d'Afrique en particulier, à ce jour aucun cas de recombinaison intertype n'a été caractérisé.

3. Epidémiologie du VIH

3.1. Situation épidémiologique du VIH/SIDA

3.1.1. Dans le monde

Tableau II : Récapitulatif de l'épidémie de VIH/SIDA dans le monde, décembre 2003

NOMBRE DE PERSONNES	TOTAL (en millions)
Nombre de PVVIH/SIDA en 2003	40 (34 - 46)
Adultes	37 (31 - 43)
Enfants < 15 ans	2,5 (2,1 -2,9)
Nouveaux cas d'infection à VIH en 2003	5 (4,2 -5,8)
Adultes	4,2 (3,6 -4,8)
Enfants < 15 ans	0,70 (0,59-0,81)
Décès dus au SIDA en 2003	3 (2,5 -3,5)
Adultes	2,5 (2,1 -2,9)
Enfants < 15 ans	0,50 (0,42-0,58)

Le tableau II montre les estimations sur l'épidémie de VIH/SIDA par l'ONUSIDA et l'OMS dans le monde en 2003 [61]. Le VIH/SIDA a tué plus de 3 millions de personnes en 2003 et on estime à 5 millions environ le nombre de personnes ayant contracté le virus de

l'immunodéficience humaine cette même année. Cela porte à plus de 40 millions le nombre de personnes vivant avec le virus dans le monde.

3.1.2. En Afrique

L'Afrique du nord demeure encore moins touchée par l'épidémie du VIH. En 2003, le nombre de personnes vivant avec le VIH est estimé à 600 000, dont 55 000 qui auraient contracté la maladie au cours de l'année. Le SIDA a tué environ 42 500 personnes en 2003. La prévalence moyenne varie entre 0,2 et 0,4% [61].

L'Afrique subsaharienne demeure la région la plus touchée. En 2003, le nombre de personnes vivant avec le VIH dans cette partie de l'Afrique était estimé à 26,6 millions, dont 3,2 millions ont contracté la maladie au cours de l'année. Le SIDA a tué près de 2,3 millions de personnes en 2003 [61].

Contrairement aux femmes des autres régions du monde, les africaines sont nettement plus susceptibles d'être infectées par le VIH que les hommes. Chez les jeunes de 15 à 24 ans, le phénomène est beaucoup plus marqué. Des enquêtes démographiques et sanitaires menées dans six (6) pays ont montré que les femmes étaient 2,5 fois plus susceptibles d'être infectées que les hommes. Ces disparités ont été attribuées à plusieurs facteurs. Sur le plan biologique, la transmission du VIH s'opère beaucoup plus facilement de l'homme à la femme que l'inverse. En outre, l'activité sexuelle a tendance à être plus précoce chez les femmes, et les jeunes femmes ont en général des rapports sexuels avec des partenaires plus âgés.

La prévalence du VIH varie considérablement à travers le continent. Elle va de 1% en Mauritanie à presque 40% au Botswana et au Swaziland. Plus d'une femme enceinte sur cinq est infectée par le VIH dans la plupart des pays d'Afrique australe, tandis qu'ailleurs en Afrique tout juste en dessous du Sahara, la prévalence médiane dans les dispensaires prénataux dépasse les 10% dans quelques pays. La prévalence moyenne varie entre 7,5 et 8,5% [61].

3.1.3. Au Burkina Faso

Le Burkina Faso, pays pauvre très endetté, est très durement touché par la pandémie du VIH/SIDA avec un taux de prévalence estimé à 4,2% dans la population à la fin de l'année 2002. On y trouve comme dans d'autres pays de l'Afrique de l'Ouest, le VIH-1, le VIH-2 et la co-infection VIH-1&2 [10 ;61 ;86].

3.2. La transmission du VIH

Le VIH est présent dans la plupart des liquides biologiques (sang, salive, liquide céphalo-rachidien, sperme, sécrétions vaginales, le lait maternel...) mais il existe 3 principaux modes de contamination : sexuel, sanguin, mère-enfant [46 ;56 ;73].

➤ Transmission sexuelle

C'est le principal mode de contamination dans le monde et représente environ 80% des voies de transmission. Cela se fait chez les homosexuels comme chez les hétérosexuels.

➤ Transmission par voie sanguine

Elle se fait par la transfusion sanguine (sang total et ses dérivés), par la toxicomanie par voie intraveineuse (échange d'aiguilles souillées par le sang des sujets infectés) et lors des soins médicaux.

➤ Transmission mère-enfant (TME)

La TME peut se faire en :

- Période prénatale : in utero par voie transplacentaire,
- Période perinatale : à travers les excoriations de la peau de l'enfant suite à une contamination par les sécrétions vaginales de la mère infectée,
- Période postnatale : par le lait maternel.

Les taux de transmission en dehors de toute prévention sont de 15 à 20% dans les pays développés et de 30 à 35% dans les pays en développement [73].

4. Manifestations cliniques de l'infection par le VIH

Le VIH-1 et le VIH-2 ont des tropismes identiques mais le pouvoir pathogène de VIH-1 est plus important que celui de VIH-2. En dehors de tout traitement antirétroviral, le temps d'évolution de l'infection par le VIH vers le SIDA est de 6 à 12 ans avec une moyenne de 8 à 9 ans. L'évolution avec le VIH-2 serait plus longue que celle avec le VIH-1[46].

Les manifestations cliniques sont l'objet d'une classification en fonction du stade. Cette classification est celle du centre de contrôle des maladie d'ATLANTA (CDC ATLANTA) datant de 1986 et qui a été réactualisée en 1993 [46 ;56].

4.1. Classification clinique de l'infection par le VIH (CDC 1993)

Les manifestations cliniques de l'infection par le VIH sont classées en trois catégories (A, B, C) [46].

Catégories A

- primo-infection symptomatique,
- infection VIH asymptomatique,
- lympho-adénopathie persistante généralisée.

Catégorie B

- candidose oropharyngée,
- candidose vaginale persistante ou récidivante,
- leucoplasie chevelue orale,
- zona récurrent,
- dysplasie du col, carcinome in situ,
- salpingite,
- angiomatose bacillaire,
- listériose,
- neuropathie périphérique,
- purpura thrombopénique idiopathique,
- syndrome général : fièvre (> 38,5°C) ou diarrhée sans germes supérieure à un mois.

Catégorie C

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire,
- candidose oesophagienne,
- coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire
- histoplasiose disséminée ou extrapulmonaire,
- cryptosporidiose intestinale supérieure à un mois
- isosporidiose intestinale chronique,
- pneumonie à *Pneumocystis carinii*
- toxoplasmose cérébrale,
- infection à Cytomégalovirus,

- infection herpétique avec ulcères chroniques supérieures à un mois, ou bronchique ou pulmonaire ou oesophagienne
- infections à *Mycobacterium tuberculosis* quel que soit le site,
- infections à *Mycobacterium avium* ou *M.kansasii* disséminés ou extrapulmonaire,
- infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- pneumopathie bactérienne récurrente,
- septicémie à *salmonelle non typhi* récidivante,
- encéphalopathie liée au VIH,
- encéphalopathie multifocale progressive,
- cancer invasif du col,
- sarcome de Kaposi,
- lymphome de Burkitt,
- lymphome immunoblastique,
- lymphome cérébral primitif,
- syndrome cachectique lié au VIH.

4.2. Les infections opportunistes lors de l'infection par le VIH

Tableau III : Les infections opportunistes et les agents responsables

Agents		Localisations/maladies
Parasites	<i>Pneumocystis carinii</i>	Pneumonies
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmoses du système nerveux central (SNC), pulmonaire, généralisées
	<i>Cryptosporidium sp</i>	Cryptosporidioses intestinales, des voies biliaires
	<i>Isospora</i>	Isosporoses intestinales
	Anguillule	Anguillulose généralisée
Champignons	<i>Candida sp</i>	Candidoses oesophagiennes, digestives
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Cryptococcoses du SNC, pulmonaires, disséminées
	<i>Histoplasma sp</i>	Histoplasmose disséminée
	<i>Aspergillus sp</i>	Aspergillose pulmonaire, disséminée
Bactéries	Mycobactéries atypiques	Mycobactérioses disséminées
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Mycobactérioses pulmonaires, disséminées
	<i>Salmonella sp</i>	Salmonelloses récidivantes
Virus	Cytomégalovirus	Rétinites, atteintes du SNC, du tube digestif (TD), des poumons
	Herpes simplex virus	Mycoses cutanées chroniques, pulmonaires, TD
	HHV8	Association avec la maladie de Kaposi
	Parvovirus	Encéphalopathie multifocale progressive

L'infection par les VIH se traduit dès les premiers jours par un conflit entre le virus qui attaque et détruit les cellules du système immunitaire et une réponse immunitaire qui s'attaque aux virus et aux cellules infectées. Ainsi l'évolution de l'infection est le reflet de l'équilibre des différentes forces pendant de nombreuses années mais dont l'issue du conflit se traduit inévitablement par une réplication du virus qui prend le dessus sur la réponse immunitaire, et une évolution défavorable de l'infection vers la phase de SIDA [3 ;46 ;73]. Les infections dites opportunistes profitent donc de cette faiblesse du système immunitaire pour s'installer. Les agents responsables de ces infections sont les parasites, les champignons, les bactéries et les virus (Tableau III).

5. Diagnostic biologique de l'infection par le VIH

Comme dans de très nombreuses pathologies infectieuses, la réponse immunitaire de l'organisme permet un diagnostic sérologique.

Un sujet qui présente des anticorps (Ac) anti-VIH est dit séropositif. Cela signifie qu'il a été en contact avec le virus mais ne préjuge pas de son état clinique. Il doit être considéré comme un porteur du virus et donc potentiellement infectieux [46].

La séroconversion intervient entre 2 à 6 semaines au plus tôt et de 6 à 14 mois au plus tard après le contage. Cette période de latence semble fonction de la quantité d'inoculum et de la voie de transmission. Elle est plus longue par la transmission sexuelle que par la transfusion. La gp160 et la p24 sont les premières protéines à apparaître au cours de la séroconversion ; les p64, p52 et p18 apparaissent ensuite et la gp41 en dernière position. Les Ac atteignent rapidement (en 3 à 4 semaines) des concentrations très élevées qui persisteront souvent longtemps au cours de l'infection [46].

5.1. Les techniques de diagnostic

5.1.1. Diagnostic direct

Le diagnostic direct consiste à la mise en évidence du virus ou de ses antigènes dans les liquides biologiques.

➤ Recherche de l'antigénémie

Elle se fait par test ELISA de capture d'antigène. Elle a un intérêt dans le diagnostic du VIH chez le nouveau né.

➤ Isolement du virus

Il se fait par culture cellulaire (lymphocytes TCD4 des cellules infectées).

➤ Diagnostic moléculaire

Il se fait par amplification génique (polymerase chain reaction = PCR) ou sans amplification génique (capture d'hybride d'ARN-ADN). Il permet la détermination des charges virales et aussi le suivi biologique du traitement de l'infection par le VIH.

5.1.2.Diagnostic indirect

Il consiste en la détection des anticorps produits dirigés contre les différents antigènes constitutifs du VIH dans les liquides biologiques; que ce soit la glycoprotéine de l'enveloppe (gp120), la transmembranaire (gp41), ou leur précurseur (gp160), ou bien que ce soit les protéines internes des virus , la transcriptase inverse (p68), ou l'endonucléase (p34), les protéines du core virale (p24 et p14) et leurs précurseurs (p55 et p40) [46].

Il existe des tests de diagnostic utilisés en routine et des tests de confirmation

5.1.2.1. Les tests de routine

5.1.2.1.1. ELISA standard

L'ELISA (Enzym Linked Immuno Sorbent Assay) est actuellement la technique la plus utilisée pour la recherche des anticorps anti-VIH. C'est une méthode simple, sensible, spécifique, destinée au dépistage de sérums. Elle peut être réalisée par tous les biologistes au moyen de trousse commercialisées. Dans cette réaction, l'antigène virale est fixé par absorption physique à un support solide (microplaque ou bille de polystyrène) [46].

5.1.2.1.1.1. ELISA « indirect »

Le sérum à étudier est d'abord incubé en présence de supports sensibilisés par les antigènes viraux (microplaque ou bille). Des complexes antigènes –anticorps (Ag-Ac) se forment et leur présence est révélée dans un second temps par l'adjonction d'un sérum antiglobuline humain marqué par une enzyme. Après une phase de lavage minutieux, le substrat de cette enzyme donnera une réaction colorée d'autant plus intense que le sérum est riche en Ac.

Des témoins positifs ou négatifs inclus dans chaque réaction permettent de déterminer par un calcul légèrement différent selon les trousse, la valeur seuil ou limite : les sérums dont les densités optiques (DO) lues au spectrophotomètre sont supérieures à cette valeur sont considérés comme positifs [56].

5.1.2.1.1.2. ELISA par « compétition »

Les Ac anti-VIH de l'échantillon à tester entrent en compétition avec les Ac du conjugué (sérum anti-VIH marqué par une enzyme) vis à vis des Ag viraux fixés sur le support. Plus la concentration dans l'échantillon est élevée moins l'Ag fixera du conjugué. Le substrat chromogène donnera une réaction colorée inversement proportionnelle à la concentration en Ac de l'échantillon [46 ;56].

Des témoins permettent de calculer une valeur seuil : les sérums dont la densité optique (DO) est inférieure à cette valeur sont considérés comme positifs.

5.1.2.1.1.3. ELISA « sandwich »

Les antigènes «viraux sont fixés à un support solide et réagissent avec les Ac du sérum à tester . Ici l'Ac du sérum est pris en « sandwich » entre l'Ag fixé sur la phase solide et un Ag sur lequel est fixé une enzyme, qui réagit sur un chromogène. La conclusion est la même que dans l'ELISA indirect, l'apparition de la coloration présume que le patient est infecté.

5.1.2.1.2. Les tests rapides ou tests simples

Les tests rapides sont plus faciles à réaliser que l'ELISA standard et ne nécessite pas de matériel particulier. Contrairement aux tests ELISA, ce sont des tests unitaires et bien adaptés aux structures sanitaires ne possédant pas de chaînes ELISA et à celles qui réalisent peu de tests.

5.1.2.1.2.1. Tests d'agglutination

Les Ag du VIH sont fixés sur des particules de gélatine, de latex, de polystyrène ou sur des érythrocytes. La présence d'Ac anti-VIH dans le sérum à analyser entraîne une agrégation de particules sensibilisées avec les Ag ou une hémagglutination lorsqu'il s'agit d'hématies sensibilisées (test d'hémagglutination passive). Ils ont l'avantage d'être rapides et simples à réaliser.

Ces tests d'agglutination de particules de latex ont des sensibilités et des spécificités proches de celles des tests ELISA et présentent une complète concordance avec le Western Blot [46].

5.1.2.1.2.2. Tests immunoenzymatiques

Ils utilisent des supports en papier ou des membranes de nitrocellulose coatées avec les Ag du virus. Les Ag sont déposés en une tâche ronde (dot) unique ou en deux tâches distinctes. Ces deux tâches permettent la discrimination entre le VIH1 et le VIH2.

Le principe de ces tests est semblable à celui des tests ELISA indirect sauf que l'on obtient des tâches en phase solide (tests immunoenzymatiques en phase solide) plutôt que des solutions liquides colorées (tests immunoenzymatiques en phase liquide) pour les réactions positives [56 ;70].

Dans les tests immunoenzymatiques en phase solide, les Ag viraux sont déposés en bande pour certains coffrets commerciaux. La nouvelle génération de ces tests utilise des microparticules sensibilisées avec des Ag qui sont déposés sur la phase solide.

5.1.2.1.2.3. Tests immunochromatographiques

Ils comportent un Ag du VIH immobilisé sur un support (membrane poreuse ou semi-poreuse ou bandelette) sous conditionnement unitaire auquel on ajoute l'échantillon à tester qui migre à travers le support [70]. La présence des Ac anti-VIH entraîne l'apparition d'une bande rouge au niveau de la fenêtre-patient (exemple le test *Determine*/Abbott Diagnostic).

5.1.2.2. Tests de confirmation

5.1.2.2.1. Western Blot (WB) ou Immunoblot

Il est considéré aujourd'hui comme la technique de référence pour la confirmation d'une séropositivité à VIH.

Dans un premier temps, les protéines virales sont séparées selon leur masse moléculaire par électrophorèse sur gel polyacrylamide et en milieu dissociant, puis transférées sur une membrane de nitrocellulose ; cette membrane est ensuite découpée en bandes longues et étroites.

Dans un second temps, les sérums à tester sont incubés en présence de bandelettes de nitrocellulose ; les Ac présents se fixent en fonction de leur spécificité sur les protéines virales préalablement séparées. On révèle leur présence par addition d'une antiglobuline humaine marquée par une enzyme qui réagit sur un substrat chromogène.

La présence d'Ac anti-protéines constitutives des virus dans l'échantillon étudié se traduit par l'apparition de bandes spécifiques colorées dont la position correspond aux masses moléculaires des protéines majeures du virus. Le diagnostic se fonde sur la mise en évidence des protéines suivantes [46 ;56 ;70]:

➤ VIH-1

- Les protéines gp160, gp110, gp41 correspondant aux glycoprotéines d'enveloppe (gène *env*)
- Les protéines p68 et p34 correspondant aux transcriptase reverse et endonucléase (gène *pol*)
- Les protéines p55, p40, p25, p18 et p13 correspondant aux protéines du core (gène *gag*)

➤ VIH-2

- Les protéines gp130/140 et gp40 (gène *env*)
- Les protéines p68 et p36 (gène *pol*)
- Les protéines p56, p26 et p6 (gène *gag*)

5.1.2.2.2. Test d'immunofluorescence (IF)

Des cellules lymphocytaires infectées par les virus sont déposées et fixées sur une lame porte objet ; des cellules identiques non infectées servent de témoins et permettent d'éliminer les fixations non spécifiques.

Le sérum à étudier est incubé sur la lame ; les Ac se fixent sur les cellules et sont révélés par une antiglobuline humaine marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine (principe de l'immunofluorescence indirect=IFI).

Une réaction positive se traduit par une fluorescence visible uniquement à la périphérie des cellules infectées . Une fluorescence observée également sur le témoin signe une fixation non spécifique d'Ac reconnaissant les cellules et non les virus [70].

5.1.2.2.3. Radio-immunoprécipitation

Elle utilise un virus marqué par un isotope radio-actif (gel de cystéine 35). Le lysat viral contenant les Ag à l'état natif est incubé avec les sérums à tester. Les complexes immuns formés sont alors captés sur un support tel que des billes de protéines A-sepharose. Les Ag

retenus par les Ac spécifiques sont ensuite élués et séparés en fonction de leur poids moléculaire sur gel de polyacrylamide.

La révélation est effectuée par auto-radiographie. Cette technique met en évidence préférentiellement des Ac dirigés contre les protéines d'enveloppe et de ce fait constitue un apport complémentaire d'information pour les échantillons sériques d'interprétation délicates en Western Blot [70].

5.2. Stratégies de dépistage

Classiquement le diagnostic sérologique est établi selon un algorithme associant test de dépistage (ELISA) et test de confirmation (WB). Mais le coût élevé du WB ne permet pas son utilisation en routine dans les pays en développement.

Toutefois des études ont montré que la combinaison de test ELISA et/ou de tests simples ou rapides est moins coûteuse et peut donner des résultats aussi fiables, sinon plus fiables que la combinaison ELISA/WB.

Actuellement de nombreux pays ont plutôt adopté des stratégies de dépistage basées sur l'utilisation des tests ELISA et/ou de tests simples ou rapides (Tableau IV).

Tableau IV: Stratégies de dépistage du VIH en fonction de l'objectif du test et de la prévalence de l'infection dans la population générale

Objectif de dépistage	Clinique	Prévalence de l'infection	Stratégie de dépistage
Sécurité transfusionnelle	-	Toutes prévalences	I (un seul test très sensible)
Surveillance	-	>10%	I (un seul test très spécifique)
		≤10%	II (association de 2 tests)
Diagnostic	Signes cliniques/ Symptômes de l'infection	>30%	I (un seul test très spécifique)
		≤30%	II (association de 2 tests)
	asymptomatiques	>10%	II (association de 2 tests)
		≤10%	III (association de 3 tests)

II. LES LIPIDES

1. définition

Les lipides forment un groupe hétérogène de composés dont les structures sont très différentes et que l'on a réuni en raison de leur insolubilité dans l'eau et de leur solubilité dans les solvants organiques (éther, acétone, méthanol). Ces critères de solubilité ne sont pas absolus [83]. Les termes de graisses et d'huiles désignent des mélanges de lipides respectivement solides ou liquides à la température ordinaire. On peut faire la distinction entre lipides simples (dont l'hydrolyse libère un alcool et un ou plusieurs acides gras) et lipides complexes (dont l'hydrolyse libère non seulement un alcool et des acides gras mais aussi de l'acide phosphorique, des oses, l'azote, etc.) [82].

2. Classifications

2.1. Les lipides

Les lipides peuvent être divisés en substances hydrolysables et non hydrolysables :

Les lipides hydrolysables

Les composants des lipides hydrolysables sont reliés les uns aux autres par des liaisons esters et peuvent être hydrolysés de manière chimique ou enzymatique. On trouve dans ce groupe les graisses, les cires, les esters de stérol, les phospholipides, glycérolipides

Les lipides non hydrolysables

On trouve dans ce groupe, les stérols cycliques comme le cholestérol et les stéroïdes.

2.1.1 Les acides gras (AG)

Les AG sont des acides carboxyliques ($R-COOH$, R =chaîne hydrocarbonée) à chaîne linéaire non ramifiée comprenant un nombre pair d'atomes de carbone compris entre 4 et 36. Les AG sont en règle générale engagés dans des liaisons esters. Ils peuvent être saturés ou insaturés, et parfois hydroxylés[82].

Les acides gras saturés

Ils ont pour formule générale : $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$. Ils sont présents dans certains types de lipides. Les plus fréquemment rencontrés sont l'acide palmitique (C_{16}) et l'acide stéarique (C_{18}).

Les acides gras insaturés

Dans ce groupe, on distingue les acides gras mono insaturés (1 double liaison), exemple l'acide oléique C_{18} ⁹ $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-COOH}$, et les acides gras poly-insaturés dont les plus courants ont des doubles liaisons non conjuguées séparées par un groupe méthylène. On peut citer :

l'acide linoléique : C_{18} ^{9,12} $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-COOH}$

l'acide arachidonique: C_{20} ^{5,8,11,14} $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_3\text{-CH=CH(CH}_2\text{)}_3\text{-COOH}$

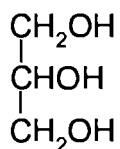
Les acides gras hydroxylés

Ces types d'acides gras sont retrouvés chez les mammifères et certains type de végétaux (le ricin : acide ricinoléique).

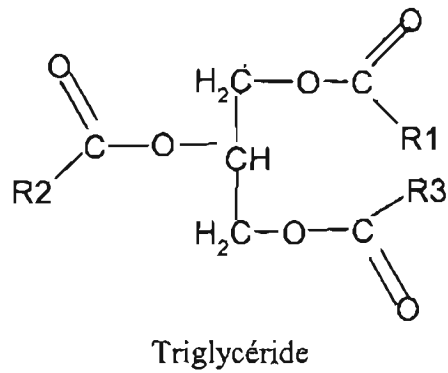
2.1.2. Les glycérides

Ce sont des composés obtenus par estérification des fonctions alcools du glycérol par des acides gras. On distingue les mono, di, triglycérides selon qu'il s'agit de l'estérification d'une seule, 2 ou 3 fonctions alcools par 1, 2 ou 3 AG [50 ;54].

Les glycérides sont présents dans la quasi-totalité des tissus de tous les êtres vivants mais sont particulièrement abondants dans les tissus adipeux (où ils peuvent représenter plus de 90% des lipides) [54 ;55]. Il s'agit en fait de triglycérides qui sont synthétisés au niveau de l'intestin grêle (à partir des graisses alimentaires) et du foie (en partie aux dépend du glucose) et retrouvés dans le tissu adipeux et le sang.

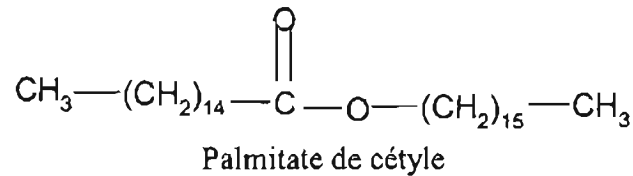


Glycérol



2.1.3. Les cérides

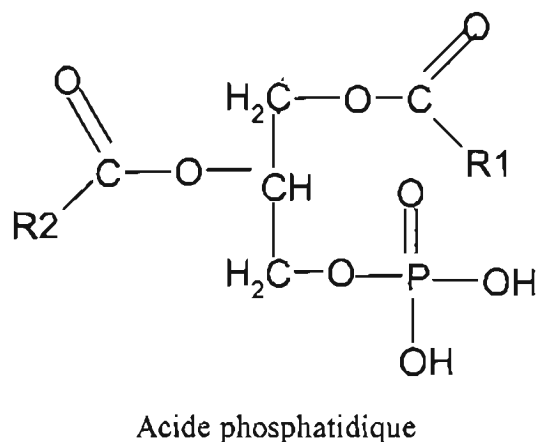
Ce sont des esters d'AG à longue chaîne aliphatique et d'un alcool à longue chaîne aliphatique. Ce sont les constituants des cires (cire d'abeille, blanc de baleine, etc.). En exemple, la palmitate de cétyle retrouvé dans la cire [50].

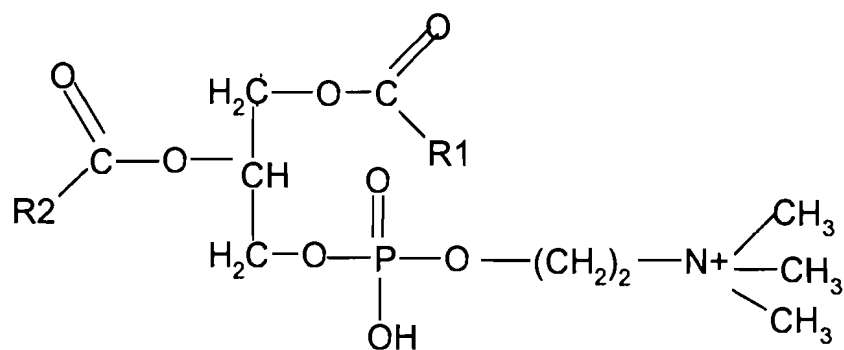


2.1.4. Les glycérophospholipides

Les phospholipides sont des esters d'acides gras et de glycérol et ce dernier est lié à un autre alcool par un groupement phosphoryle. Dans ce groupe, on peut citer l'acide phosphatidique, les phosphatidyléthanolamines, les phosphatidylcholines, les phosphatidylsérines, les phosphatidylinositols, les cardiolipides [57].

En terme de quantité, les phospholipides viennent après les triglycérides. Ce sont de très bons éléments structuraux [50].





Phosphatidylcholine ou lécithine

2.1.5. Les sphingolipides

Les sphingophospholipides ont en lieu et place du glycérol et de son groupement acyle en position 1 de l'amino-alcool complexe, la sphingosine. Les 3 premiers atomes de carbone de la molécule de sphingosine, avec leur groupement fonctionnel -OH, -NH₂ sont structurellement analogues aux 3 atomes de carbones du glycérol avec leur groupement fonctionnel (-OH). La sphingosine est liée à un AG par une liaison amide [57].

La céramide est liée :

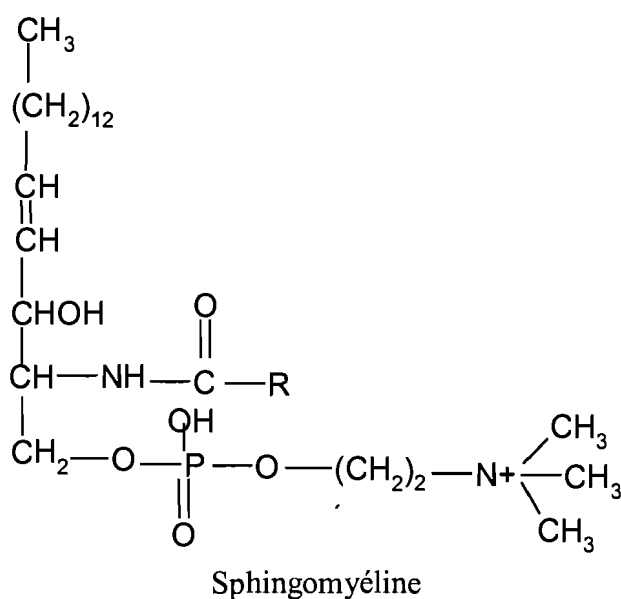
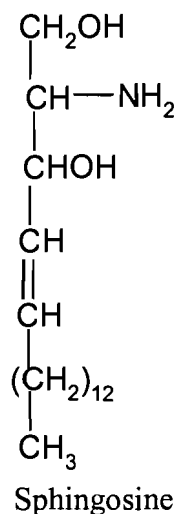
- par une liaison ester à la phosphorylcholine pour former le sphingomyéline,
- ou par une liaison o-glycosidique à un ou plusieurs sucres pour former les sphingoglycolipides.

Les sphingoglycolipides sont :

- les cérébrosides dont le galactose est le plus souvent le monosaccharide,
- les gangliosides dont l'oligosaccharide est caractérisé par la présence d'acide sialique (acide neuramique N-acétylé ou N-glycosylé).

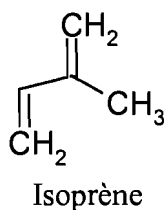
Les sphingophospholipides ont pour fonction :

- constituants lipidiques des membranes cellulaires,
- des molécules de reconnaissance (antigène de surface du système ABO, site de fixation),



2.1.6. Les isoprénoïdes

Les isoprénoïdes ont en commun les autres propriétés des lipides mais ne sont pas liés sauf exception (les stérols) à des acides gras. La structure de leur unité de base est formellement dérivé de l'isoprène qui polymérise en un très grand nombre de molécules en C5. Les isoprénoïdes sont composés des terpènes et des stéroïdes [57].



2.1.6.1. Les terpènes

Les terpènes sont surtout présents dans le règne végétal mais aussi chez les animaux. On distingue :

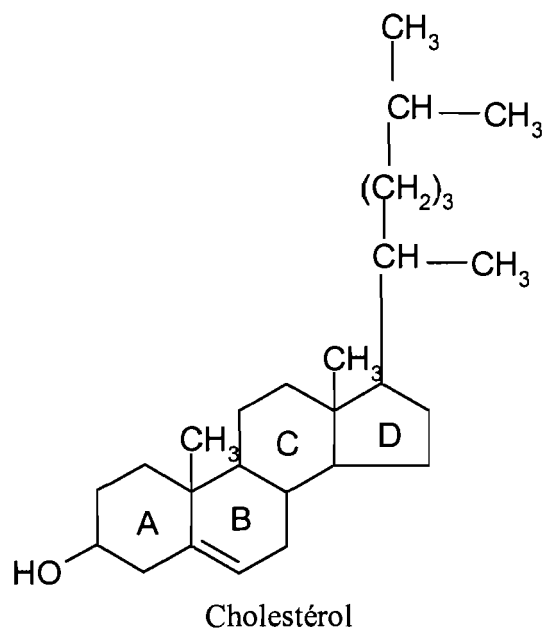
- les monoterpènes (C_{10}) : molécules volatiles et odorifères (menthol, camphre),
- les sesquiterpènes (C_{15}) : présents chez les insectes,
- les diterpènes (C_{20}) : hormones de croissance des plantes,
- les polyterpènes supérieurs : dolichols, caoutchouc, squalènes, caroténoïdes (carotène, vitamine A),
- autres : ubiquinones et plastoquinones, naphtoquinones (vitamine K), tocophérol (vitamine E).

2.1.6.2. les stéroïdes

Les stérols et leurs dérivés ont en commun le squelette cyclopentohydrophénantrène ou stérane [50].

➤ Les stérols

Le plus répandu chez les animaux est le cholestérol. Les stérols peuvent s'unir par une liaison ester à des acides gras pour former les stérides ou par une liaison o-sidiques à d'autres molécules, en particulier glucidiques pour former les hétérosides (digitonine, ouabaïne).



➤ Les dérivés

On trouve essentiellement les acides biliaires, les hormones stéroïdes (testiculaires, ovariennes, cortico-surréaliennes et placentaire), la vitamine D.

2.2. Les lipoprotéines

Les lipoprotéines plasmatiques humaines sont des complexes macromoléculaires solubles constituées d'une part de lipides (cholestérol, triglycérides, phospholipides) et d'autre part de protéines spécifiques appelées apoprotéines (Apo). Elles représentent la forme de transport des lipides du sang [1].

La cohésion moléculaire est assurée principalement par des liaisons ioniques (liaisons entre les fonctions pôlaires des phospho-amino-lipides et les groupes aminés et carboxyliques libres des acides aminés) et des forces de VAN DER WAALS (liaisons entre les parties hydrophobes des lipides et les chaînes aliphatiques des acides aminés. C'est l'enveloppe pôlaire, faite de l'assemblage des fractions protéiques variables (apolipoprotéines), des phospholipides et de cholestérol libre qui assure la solubilisation plasmatique de la lipoprotéine [54].

Par contre le noyau hydrophobe est constitué de lipides apôlaires (triglycérides et de cholestérol estérifié). Les apolipoprotéines ou apoprotéines décrites jusque là sont nombreuses ; douze apoprotéines dont neuf principales sont identifiées selon la nomenclature A, B, C... définie par ALAU POVIC (1980) : AI, AII, AIV, B, CI, CII, CIII, D, E, F, G.

Quatre classes majeures et trois mineures de lipoprotéines sont définies. Cette répartition repose essentiellement sur des critères électrophorétiques, et surtout de densité [57].

2.2.1. Selon la densité de flottation

En ultracentrifugation de flottation dans des solutions salées (KBr ou NaCl) de densités croissantes, on définit [50 ;57] :

- Les chylomicrons (CM) : $d < 0,94$
- Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL=Very Low Density Lipoprotein) :
 $0,940 < d < 1,006$
- Les lipoprotéines de basse densité (LDL=Low Density Lipoprotein) :
 $1,006 < d < 1,063$, ces LDL sont subdivisés en 2 : LDL1(ou IDL) et LDL2.

- Les lipoprotéines de haute densité (HDL=High Density Lipoprotein) :
1,063 < d < 1,210
- La lipoprotéine (a) : Lp (a) de densité intermédiaire entre LDL2 et HDL :
1,050 < d < 1,080
- Les lipoprotéines de très haute densité (VHDL=Very High Density Lipoprotein) :
d > 1,210
- Les AG libres transportés par l'albumine formant une fraction de densité d > 1,250

2.2.2. Selon la migration électrophorétique

On peut réaliser une électrophorèse des lipoprotéines sériques sur différents supports notamment le papier en tampon albumineux. Les chylomicrons ont la vitesse de migration la plus rapide, puis suivent les alphalipoprotéines, les prébêtalipoprotéines, les bêtalipoprotéines et les gammalipoprotéines [50 ;57].

2.3. Composition des lipoprotéines

Les chylomicrons (CM) sont très riches en TG avec 95% de lipides et 5% de protéines. Elles ont une demi-vie de 10 minutes environ dans la circulation sanguine.

Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) sont composés de 90% de lipides et de 10% de protéines. Elles transportent les TG de la circulation sanguine vers le foie. Leur demi-vie est de 6 heures dans la circulation sanguine.

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont composées de 75% de lipides et 25% de protéines. Elles transportent le cholestérol libre du foie vers les tissus périphériques. Elles transportent le « mauvais cholestérol » et sont donc athérogènes.

Les lipoprotéines de haute densité (HDL) sont composées de 50% de lipides et 50% de protéines. Elles constituent la forme sous laquelle le cholestérol quitte les cellules périphériques pour aller vers le foie. Elles transportent le « bon cholestérol » [50 ;54].

2.4.4. Les apoprotéines E ou Apo E

Elles sont synthétisées au niveau du cerveau, du foie, des reins. Ce sont les apoprotéines des VLDL. Leur fonction principale est de participer à la régulation du catabolisme des lipoprotéines riches en cholestérol et en TG.

2.4.5. La lipoprotéine a ou Lp (a)

La Lp (a) a une densité de 1,055 à 1,120 comprise entre celles des LDL et des HDL. Elle a une structure sphérique comme les autres lipoprotéines.

En électrophorèse sur gel d'agarose ou sur acétate de cellulose, cette lipoprotéine migre en position prébeta comme les VLDL alors qu'elle possède la densité hydratée des HDL2.

Elle présente une particularité structurale liée à la présence d'une apoprotéine, l'Apo(a) riche en glucides et en proline. La partie glucidique, liée à la partie protéique est riche en acide sialique. Cette particularité de composition augmente son hydrophilie et permet des interactions élevées avec d'autres composés glycaniques. La glycoprotéine Apo(a) est liée à l'Apo B par un pont disulfure [50].

3. Le métabolisme des lipides

3.1. Le métabolisme normal

Les lipides sont des composés très variés. Les triglycérides sont de loin les plus importants car représentent environ 10% du poids sec chez l'homme [57]. Les proportions peuvent augmenter en cas d'obésité. Ils sont principalement localisés au niveau des tissus adipeux [54]. Les TG en raison de leur insolubilité dans l'eau peuvent être stockés en grande quantité sans affecter l'équilibre osmotique [55].

La digestion et l'absorption des lipides dépendent non seulement des enzymes lipolytiques mais aussi de leurs degrés d'émulsification dans l'intestin. Cette émulsification est réalisée par des agents naturels que sont les sels biliaires (notamment le glycolate de sodium). Cela va permettre l'absorption du mélange de lipides partiellement hydrolysés à l'aide d'autres agents émulsionnants tels que les phospholipides, les monoglycérides et les diglycérides. L'action des sels biliaires se manifeste au cours de la digestion en stabilisant la lipase pancréatique évitant de ce fait son inactivation dans l'intestin.

2.4.4. Les apoprotéines E ou Apo E

Elles sont synthétisées au niveau du cerveau, du foie, des reins. Ce sont les apoprotéines des VLDL. Leur fonction principale est de participer à la régulation du catabolisme des lipoprotéines riches en cholestérol et en TG.

2.4.5. La lipoprotéine a ou Lp (a)

La Lp (a) a une densité de 1,055 à 1,120 comprise entre celles des LDL et des HDL. Elle a une structure sphérique comme les autres lipoprotéines.

En électrophorèse sur gel d'agarose ou sur acétate de cellulose, cette lipoprotéine migre en position prébeta comme les VLDL alors qu'elle possède la densité hydratée des HDL2.

Elle présente une particularité structurale liée à la présence d'une apoprotéine, l'Apo(a) riche en glucides et en proline. La partie glucidique, liée à la partie protéique est riche en acide sialique. Cette particularité de composition augmente son hydrophilie et permet des interactions élevées avec d'autres composés glycaniques. La glycoprotéine Apo(a) est liée à l'Apo B par un pont disulfure [50].

3. Le métabolisme des lipides

3.1. Le métabolisme normal

Les lipides sont des composés très variés. Les triglycérides sont de loin les plus importants car représentent environ 10% du poids sec chez l'homme [57]. Les proportions peuvent augmenter en cas d'obésité. Ils sont principalement localisés au niveau des tissus adipeux [54]. Les TG en raison de leur insolubilité dans l'eau peuvent être stockés en grande quantité sans affecter l'équilibre osmotique [55].

La digestion et l'absorption des lipides dépendent non seulement des enzymes lipolytiques mais aussi de leurs degrés d'émulsification dans l'intestin. Cette émulsification est réalisée par des agents naturels que sont les sels biliaires (notamment le glycolate de sodium). Cela va permettre l'absorption du mélange de lipides partiellement hydrolysés à l'aide d'autres agents émulsionnants tels que les phospholipides, les monoglycérides et les diglycérides. L'action des sels biliaires se manifeste au cours de la digestion en stabilisant la lipase pancréatique évitant de ce fait son inactivation dans l'intestin.

3.1.1. La digestion des lipides

Les lipides consommés ne subissent pas de transformation jusqu'au milieu intestinal où commence véritablement l'action des enzymes. La digestion des lipides est essentiellement enzymatique. Cela est assuré par les enzymes lipolytiques [54 ;55] :

3.1.1.1. Les lipases pancréatiques

Ce sont des estérases hydrolysant spécifiquement les esters du glycérol. Tout d'abord ce sont les liaisons esters en position 1 et 3 qui seront interrompues transformant ainsi un triglycéride en un monoglycéride qui sera encore hydrolysé. Elles hydrolysent aussi de façon non spécifique les esters de cholestérol alimentaires en cholestérol et acides gras [55 ;57].

3.1.1.2. La lipoprotéine lipase

Elle hydrolyse les triglycérides circulants des chylomicrons et des VLDL en acides gras et en glycérol. Les acides gras libérés sont captés par les tissus cibles [57].

3.1.1.3. La triglycéride lipase

Elle hydrolyse les triglycérides qui sont apportés au foie par les lipoprotéines résiduelles du catabolisme adipeux et musculaire des chylomicrons et des VLDL, et aussi les triglycérides stockés dans les tissus adipeux, les muscles et le myocarde [57].

3.1.1.4. Le cholestérol estérase

Cette enzyme hydrolyse la liaison ester des stéroïdes, forme sous la laquelle se trouve en général le cholestérol alimentaire. Cette hydrolyse libère ainsi le stérol et l'acide gras.

3.1.1.5. Les phospholipases

On distingue essentiellement 4 types de phospholipases [54 ;57] :

- la phospholipase A1 (PLA1) : elle détache l'acide gras en position 1 des glycérophospholipides,

- la phospholipase A2 (PLA2) : elle détache l'acide gras en position 2 des glycérophospholipides. Elle a par ailleurs un rôle très important dans la biosynthèse des eicosanoïdes dont le précurseur est l'acide arachidonique.
- la phospholipase C (PLC) : elle hydrolyse la liaison ester entre l'acide phosphorique et le glycérol en position 3. Cela libère ainsi un alcool phosphorylé et un diglycéride. La PLC, effecteur enzymatique des récepteurs membranaires, scinde le phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate en diacylglycéride (DAG) et inositoltriphosphate (IP₃).
- la phospholipase D (PLD) : elle hydrolyse la liaison ester entre l'alcool (inositol, éthanolamine...) et l'acide phosphorique, libérant ainsi l'alcool et l'acide phosphatidique.

3.1.1.6. Les phosphodiesterases

Ce sont des enzymes spécifiques des liaisons phosphodiesters. Elles agissent sur la liaison entre l'acide phosphorique et la choline de la glyceryl-phosphoryl-choline, libérant donc la choline et le glycérophosphate [57].

3.1.1.7. Les phosphatases

Elles agissent sur les produits libérés par les phosphodiesterases par action sur le glycérophosphate pour libérer un diacylglycéride et l'acide phosphorique [57].

3.1.2. L'absorption des lipides

C'est un mélange de lipides plus ou moins hydrolysés qui va passer à travers la muqueuse intestinale. Ce mélange est une émulsion contenant des acides gras, des mono, di, triglycérides, des phospholipides plus ou moins hydrolysés, des stérols, etc. Le glycérol et les acides gras libres à courtes chaînes (jusqu'à 10 atomes de carbones) vont aller vers le foie par voie sanguine. Tous les acides gras à longues chaînes servent à la reconstitution des triglycérides au niveau de la muqueuse intestinale. Ces triglycérides néosynthétisés seront transportés sous forme de particules appelées chylomicrons. Les lipides qui ne sont pas absorbés se retrouvent dans les matières fécales. Le transport par voie sanguine des lipides synthétisés dans le foie vers les divers tissus, en particulier le tissu adipeux ou le muscle, se fait sous la forme de lipoprotéines [50 ;54].

3.2. Anomalies du métabolisme des lipides

Les hyperlipoprotéinémies sont des affections caractérisées par l'augmentation de la teneur plasmatique en une ou plusieurs fractions lipoprotéiques. Elles peuvent être secondaires à une affection sous-jacente ou primitive. Cette augmentation importante de la teneur des lipides expose l'organisme à des risques vasculaires avec formation de plaques d'athéromes au niveau des vaisseaux sanguins.

3.2.1. Les hyperlipoprotéinémies primitives ou idiopathiques

La classification internationale de ces hyperlipoprotéinémies dérive de celle proposée par FREDERICKSON et coll. en 1965 et de celle proposée par DE GENNES [5 ;54 ;55]

3.2.1.1. La classification de FREDERICKSON

Elle est fondée sur les aspects électrophorétiques obtenus sur papier tampon albumineux. Elle individualise six (6) types d'hyperlipoprotéinémies.

- le type I caractérisé par une fraction élevée des chylomicrons.
- le type IIa caractérisé par une fraction élevée des bêtalipoprotéines.
- le type IIb caractérisé par une élévation des fractions des bêta et pré-bêtalipoprotéines.
- le type III où la fraction bêtalipoprotéique se présente en bande épaisse « broad band ».
- les types IV et V caractérisés respectivement par une fraction élevée des prébêtalipoprotéines et d'un mélange des chylomicrons et de prébêtalipoprotéines.

3.2.1.2. La classification de DE GENNES

Elle est plus simple et ne nécessite pas d'électrophorèse des protéines sériques mais seulement le dosage de la cholestérolémie et de la triglycémie. On peut donc distinguer, en les comparant avec les types décrits par FREDERICKSON :

- les hypercholestérolémies essentielles (type IIa) : comprend une forme familiale hypermajeure très rare (avec cholestérol > 7 g/l), une forme familiale majeure (cholestérol supérieur à 3,5 g/l) et une forme familiale mineure, fréquente probablement héréditaire (cholestérol supérieur à 2,5 g/l).

- les hypertrigycéridémies exogènes ou hyperchylomicromies (type I) : Elles sont exceptionnelles avec TG > 5g/l.
- les hypertrigycéridémies endogènes (type IV) : fréquentes avec sérum lactescent et TG > 3g/l et cholestérol peu élevé.
- les hyperlipidémies mixtes (type IIb ou III) : avec cholestérol et triglycérides élevés de manière parallèle. Elles comprennent une forme majeure avec xanthomes tubéreux et une forme mineure sans signes cliniques évidents.

3.2.2. Les hyperlipoprotéïnémies secondaires

Elles s'observent dans de nombreuses circonstances :

- dans le diabète sucré où il peut exister une nette augmentation des TG sanguins,
- dans la goutte où le cholestérol et les triglycérides sont souvent augmentés et sont des facteurs associés,
- dans l'hyperthyroïdie avec une nette augmentation de la cholestérolémie et souvent de la triglycéridémie,
- dans le syndrome néphrotique, on note une augmentation marquée de la triglycéridémie et de la cholestérolémie avec une augmentation des HDL, LDL et VLDL (aspects électrophorétique de type IIb),
- dans l'insuffisance rénale chronique où les anomalies lipidiques habituelles sont l'augmentation de la triglycéridémie et des VLDL,
- lors de la prise prolongée des oestroprogestatifs où l'augmentation porte principalement sur les TG sanguins,
- pendant la grossesse où il peut exister une hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie transitoire lors des dernières semaines de la gestation,
- en cas d'obésité, d'administration de diurétiques, au cours de l'infection par le VIH

III. LIPIDES ET VIH

Des cytokines (TNF- α , IL-1 et IL-6) et des protéines inflammatoires sont produites en cas d'infections chroniques, elles jouent un rôle important en tant que médiateurs au niveau des tissus. Les plaquettes et les cellules endothéliales constituent des cibles faciles pour ces cytokines.

Les mécanismes de coagulation sont très perturbés créant un environnement local thrombogène (augmentation des taux de facteur VIII, d'activateur du plasminogène tissulaire, de b-2 microglobuline). Les infections opportunistes concomitantes à l'évolution de l'infection par le VIH peuvent également activer les processus athérogènes [19 ;81].

Les perturbations du profil lipidique sont fréquemment observées en cas d'inflammation prolongée [81], l'infection par le VIH étant l'une d'entre elles.

La taille des LDL est réduite rendant le franchissement de la barrière endovasculaire plus aisé. Le degré d'oxydation des LDL est augmenté en même temps que leur affinité pour les macrophages présents dans les parois vasculaires. Ces cellules phagocytaires peuvent se transformer, après ingestion des lipides, en cellules spumeuses.

Les VLDL voient leur teneur en triglycérides majorée. Parallèlement, le foie produit plus de VLDL et l'activité de la lipoprotéine lipase chargée de la capture des lipides par les tissus périphériques et le foie lui-même est réduite. Ces deux derniers phénomènes seraient dus à l'action des cytokines inflammatoires (IL1, IL6, TNF- α , et IFN- α).

Les modifications de composition en apolipoprotéines des lipoprotéines et en phospholipides accentuent le pouvoir athérogène des lipoprotéines. L'apoprotéine E est sialylée, perturbant leur élimination.

La concentration en HDL devient plus faible, de même que se voit altéré le pouvoir anti-oxydant des protéines qui leur sont associées (céruloplasmine).

L'augmentation de la triglycéridémie est un phénomène qui s'observe en présence d'une infection chronique non contrôlée en général et celle du VIH en particulier.

Le cholestérol estérifié s'accumule dans les macrophages suite à l'altération de la fonction altérée des HDL et l'expression tissulaire anarchique des récepteurs aux LDL.

Des protéines spécifiques du VIH telles que « tat » (transactivator protein) attirent les polynucléaires neutrophiles en favorisant l'expression des molécules d'adhésion au niveau des parois vasculaires par le biais des cytokines. La « tat » active les cellules phagocytaires et les stimule à produire des radicaux libres et des facteurs induisant l'angiogénèse [81].

L'infection par le VIH connue pour être complexe par ses conséquences sur le système immunitaire s'accompagne très précocement, en dehors de tout traitement, d'altérations graves des parois vasculaires dont les causes sont multiples [15 ;19 ;26]. Jusqu'à aujourd'hui la guérison n'est à l'ordre du jour et les recettes médicamenteuses sont nombreuses avec association de plusieurs molécules (trithérapie, quadrithérapie). Ces molécules sont:

- des inhibiteurs de la transcriptase inverse pour bloquer la transformation de l'ARN viral en ADN capable de s'intégrer dans le génome des cellules infectées
Il s'agit d'analogues nucléosidiques (INRT) ou de non analogues nucléosidiques (INNRT).
- des inhibiteurs de la protéase virale (IP), enzyme clé pour la formation de virus infectants.

Les schémas de traitement classique associent généralement 2 INRT et un (ou 2) IP, soit un INNRT. La charge virale est rapidement contrôlée lorsque le traitement est régulièrement suivi. L'état général s'améliore, mais des anomalies physiques et métaboliques peuvent apparaître.

Pour les anomalies physiques, il s'agit de :

- lipo-hypertrophie (augmentation de la masse grasseuse intra-abdominale avec augmentation du volume de la poitrine,.....),
- lipo-atrophie (perte de la graisse sous-cutanée au niveau des membres, creusement des joues, perte de poids),
- développement de bosse de bison qui est possible mais sans relation statistique avec l'existence d'une lipo-hypertrophie.

Les anomalies métaboliques incluent:

- une résistance à l'insuline requérant quelque fois la prescription de drogues hypoglycémiantes ou l'administration d'insuline,
- une augmentation souvent simultanée des taux de cholestérol et des triglycérides sanguins. Le cholestérol est associé aux VLDL et aux LDL mais pas aux HDL dont la concentration est effondrée [19 ;26 ;81].

Différents mécanismes physiopathologiques ont été suggérés entraînant la mise en cause des IP ou des INRT isolément ou en association. Nous pouvons citer entre autres [26 ;35]:

- une réduction de l'activité des peroxyosomes par inhibition compétitive d'une enzyme présentant une grande homologie de séquence avec les IP,
- un phénomène semblable lié à la ressemblance entre les récepteurs de lipoprotéines et ces même IP perturbant la capture hépatique et tissulaire périphérique,

- une toxicité mitochondriale liée au blocage de la DNA-polymérase γ des mitochondries par les INRT,
- une stimulation ou une réduction induite par des cytokines lors de l'amélioration sous traitement ou précédant celle-ci.

Les analyses statistiques plaident pour une origine plurifactorielle plutôt que pour une cause précise. Il est par contre établi que les anomalies métaboliques, s'accompagnant d'une majoration des risques cardio-vasculaires, sont très fréquentes en cas de lipodystrophie clinique [15 ;18 ;19].

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE REALISEE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. Objectif général

Etudier le profil lipidique au cours de l'infection par le VIH

2. Objectifs spécifiques

- Recruter des sujets VIH positifs non traités par les ARV,
- Déterminer le statut immunitaire par la numération des lymphocytes CD4,
- Déterminer les concentrations sériques du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides et évaluer l'indice d'athérogénicité,
- Décrire le profil lipidique en fonction du taux des lymphocytes CD4,
- Décrire le profil lipidique en fonction du type de VIH.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Cadre de l'étude

1.1. Recrutement des sujets

Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont été recrutées au Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) de Ouagadougou. Le CTA a été créé par la Croix Rouge Française. Ce centre est spécialisé dans la prise en charge des PVVIH.

Les sujets témoins ont été recrutés au laboratoire de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU-YO).

1.2. Analyses biologiques

Pour les analyses biologiques, nous avons eu recours aux services suivants :

La banque de sang du CHU YO

La banque de sang du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU YO) de Ouagadougou a servi de cadre pour la confirmation de la sérologie VIH avec un test de dépistage mixte et un test de dépistage discriminant. La banque de sang a pour tâche de collecter le sang, le sécuriser et le distribuer. Elle a un plateau technique qui permet de faire des tests de dépistage de qualité.

Le laboratoire de la clinique Philadelphie

Le laboratoire d'analyse biomédicale de la clinique Philadelphie de Ouagadougou a servi de cadre pour la numération des lymphocytes CD4 de nos prélèvements. L'intérêt de la numération des CD4 est de surveiller ou de confirmer l'efficacité d'un traitement. Ce laboratoire pratique en routine la numération des lymphocytes CD4.

Le laboratoire de biochimie du CHU YO

Le laboratoire de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU-YO) a servi de cadre pour la détermination des paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL, triglycérides).

2. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive.

3. Population d'étude

3.1. type d'échantillonnage

Nous avons effectué un échantillonnage aléatoire simple (EAS) aussi bien pour les PVVIH que pour les sujets témoins.

3.2. Taille de l'échantillon

Notre étude a porté sur un total de 746 sujets constituée de 187 PVVIH et de 559 sujets témoins.

3.3. Critères d'inclusion

Nous avons retenu les sujets séropositifs au VIH qui sont reçus en pré-inclusion thérapeutique et qui ont donné leur consentement après explication de l'intérêt de l'étude.

Nous avons retenu, pour les sujets témoins, toutes les personnes séronégatives au VIH et qui ont donné leur consentement après explication de l'intérêt de l'étude.

3.4. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude les sujets séropositifs au VIH qui sont traités par les ARV et également les sujets séropositifs au VIH non consentants pour l'étude.

4. Matériel de laboratoire

4.1. Matériel

Pour les analyses des échantillons, nous avons eu recours à du matériel composé de :

- une centrifugeuse réfrigérée (JOUAN/BR4i),
- une chaîne ELISA composée d'un laveur de microplaque (PW40/BIORAD), d'un incubateur (AM898/DYNEX Technologies), d'un lecteur (PR2100/BIORAD) et d'une imprimante (LX-300/EPSON),
- un microscope à fluorescence,

- un auto-analyseur multiparamétrique de biochimie (COBAS MIRAS plus/Abx Diagnostics).
- petit matériel de laboratoire (tubes, aiguilles, garrots, gants, alcool, coton, pipettes, embouts, etc.)

4.3. Réactifs utilisés

Nous avons utilisé pour la détermination des différents paramètres biologiques les kits de réactifs suivants :

- kits de biochimie (cholestérol total, cholestérol HDL, triglycérides) de BIOMERIEUX^R
- kits de sérologie anti-VIH
 - test de dépistage mixte (GENSCREEN^R PLUS HIV Ag-Ab/BIORAD)
 - test de dépistage discriminatif (ImmunoComb^R II HIV 1&2 BiSpot /PBS ORGENICS)
- kits de réactifs de numération des lymphocytes CD4 (Dyna^R T4 Quant Kit/Dyna^R/biotech)

5. Méthodes

5.1. Prélèvement sanguin

Pour les sujets VIH positifs, les prélèvements sanguins ont été effectués à jeûn de 7 à 9 heures sur deux (2) tubes à savoir un tube sec et un tube à EDTA.

Pour les prélèvements sanguins sur tubes secs, les sérums ont été décantés après centrifugation à 2000t/minute pendant 5 minutes et aliquotés dans deux (2) cryotubes : un cryotube pour la détermination de la sérologie VIH et l'autre pour le dosage des lipides. Les sérums ont été conservés à -20°C jusqu'au dosage.

Les prélèvements sur les tubes à EDTA, ont servi à la numération lymphocytaire CD4 qui a été exécuté immédiatement.

Pour les sujets témoins, les prélèvements ont été également faits à jeûn de 7 à 9 heures sur un tube sec.

5.2. Analyse des échantillons

5.2.1. Validation des méthodes analytiques

5.2.1.1. Validation de la méthode de détermination de la sérologie VIH

5.2.1.1.1. Test de dépistage mixte

La méthode analytique employée pour la détermination de la sérologie VIH est une méthode validée par le laboratoire d'origine des réactifs. Cette validation au niveau du laboratoire du fabricant a porté essentiellement sur la sensibilité, la spécificité et la précision du test.

Dans le cadre de notre étude, nous avons procédé à la vérification spectrophotométrique du dépôt des échantillons et des conjugués (conjugué 1 et conjugué 2):

Vérification du dépôt du conjugué 1 et des échantillons

Après distribution du conjugué 1 et des échantillons, nous avons vérifié la présence simultanée du conjugué 1 et des échantillons par une lecture spectrophotométrique à 620 nm. La densité optique (DO) du cupule contenant à la fois le conjugué et l'échantillon doit être supérieure à 1,00. Une DO plus faible indique une mauvaise distribution du conjugué et de l'échantillon.

Vérification du dépôt de la solution de travail du conjugué 2

Après distribution de la solution de travail du conjugué 2, nous avons vérifié sa présence par une lecture spectrophotométrique à 620 nm. La densité optique (DO) du cupule contenant le conjugué 2 reconstitué doit être supérieure à 0,10. Une DO plus faible indique une mauvaise distribution du conjugué 2 reconstitué.

5.2.1.1.2. Test de dépistage discriminatif

La méthode analytique employée pour la détermination de la sérologie discriminative VIH-1 et VIH-2 est une méthode validée par le laboratoire d'origine des réactifs. Mais pour confirmer le bon fonctionnement, la qualité du test et valider les résultats, ces trois conditions suivantes doivent être réunies :

- le contrôle positif doit présenter trois spots,

- le contrôle négatif doit présenter uniquement le spot du contrôle interne,
- tout échantillon testé doit présenter le spot de contrôle interne confirmant un dépôt correct de l'échantillon,

Dans le cadre de notre étude, nous avons rempli ces conditions. Nos résultats ont été donc déclarés validés.

5.2.1.2. Validation de la méthode de numération des lymphocytes CD4

La technique Dynabeads a été mise au point par l'agence française de recherche sur le SIDA [44]. Cette technique permet la numération des lymphocytes CD4 avec le microscope à fluorescence. C'est une technique validée par le laboratoire d'origine des réactifs. Une étude menée au Sénégal, en vue d'évaluer la technique Dynabeads par rapport au cytomètre de flux de type Facscount dans le but de rendre accessible la numération des lymphocytes CD4 aux hôpitaux et à certains laboratoires de niveau base, a montré une bonne corrélation entre les deux méthodes [17].

5.2.1.3. Validation de la méthode de dosage des lipides

Les méthodes analytiques employées pour la mesure des paramètres lipidiques sont des méthodes validées par les laboratoires d'origine des réactifs et vérifiées sur les appareils du laboratoire biochimie du CHU-YO. Dans le cadre de notre étude, nous avons réévalué l'exactitude et la précision des différentes méthodes de dosage par un contrôle de qualité journalier à partir d'un sérum de contrôle. Cela permet de montrer que nos résultats sont valides.

5.2.1.3.1. Evaluation de l'exactitude

L'exactitude est la concordance entre la meilleure valeur estimée de la quantité mesurée et la valeur vraie (valeur obtenue par une technique de référence). Nous avons évalué l'exactitude en procédant au dosage du sérum de contrôle 20 fois successivement. La valeur moyenne des résultats obtenus a été comparée à la valeur vraie à l'aide du test de Student au risque 0,05.

5.2.1.3.2. Evaluation de la précision

La précision correspond à l'accord ou à la similitude entre des mesures répétées sur un même échantillon. Elle caractérise la dispersion des valeurs obtenues lors des mesures répétées de ce même échantillon et se subdivise en deux catégories d'erreurs :

- les erreurs inhérentes à la méthode expérimentée par la **répétabilité** c'est à dire la dispersion minimale obtenue en répétant les essais dans des conditions rigoureusement identiques ; c'est la précision intrasérielle,
- les erreurs provenant des faibles variations dans l'application de la méthode représentée par la **reproductibilité** ; c'est la précision intersérielle.

5.2.1.3.2.1. La répétabilité

Pour confirmer la répétabilité de nos méthodes, nous avons eu à déterminer 20 fois la concentration du sérum de contrôle le même jour dans la même série. Ensuite nous avons déterminé le coefficient de variation intrasérielle par la formule :

Ecart-type (s)/moyenne (m).100 ou s/m.100

5.2.1.3.2.2. La reproductibilité

Le dosage s'étant déroulé sur 10 jours, nous avons inclus dans la série de dosage quotidien le sérum de contrôle afin d'évaluer le reproductibilité des méthodes utilisées.

Ensuite nous avons calculé le coefficient de variation intersérielle afin d'apprécier le degré de précision.

5.2.2. Détermination de la sérologie VIH

Nous avons effectué un test de dépistage mixte et un test de dépistage discriminatif anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Le test de dépistage mixte a été réalisé à l'aide d'une chaîne ELISA avec le kit de réactif GENSCREEN PLUS HIV Ag-Ab et celui de dépistage discriminatif a été réalisé par un test rapide avec le kit de réactif ImmunoComb II HIV 1 & 2 BiSpot.

5.2.2.1. Test de dépistage mixte

Le test de dépistage GENSCREEN PLUS HIV Ag-Ab est un test immunoenzymatique de mise en évidence des infections à VIH basé sur la détection des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 ainsi que les antigènes VIH-1 dans le sérum et le plasma humain. C'est un test de 4^{ème} génération qui est basé sur le principe de l'ELISA « sandwich ».

Il repose sur l'utilisation d'une phase solide préparée avec :

- des anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène p24 du VIH-1
- des antigènes purifiés (protéine recombinante gp160 et un polypeptide consensus fonctionnel qui présente la particularité d'être composé par des séquences variables insérées dans des séquences hautement conservées du virus VIH-1 groupe O ainsi qu'un peptide mimant l'épitope immunodominant de la glycoprotéine d'enveloppe du virus VIH-2).

Les conjugués du GENSCREEN PLUS HIV Ag-Ab sont préparés avec :

- des anticorps polyclonaux biotinylés (conjugué1)
- de l'avidine et des antigènes VIH-1 marqués à la peroxydase (peptides gp41 et gp36 mimant les épitopes immunodominants des glycoprotéines d'enveloppe des virus VIH-1 et VIH-2 et le même polypeptide consensus fonctionnel du VIH-1 que celui utilisé dans la phase solide) (conjugué2).

La mise en œuvre du test comprend les étapes réactionnelles suivantes :

- le conjugué 1 (anticorps anti-p24 biotinylé) est distribué dans toutes les cupules de la microplaque
- les sérums à étudier, ainsi que les contrôles sont distribués dans les cupules :
 - les antigènes VIH éventuellement présents se fixent sur les anticorps monoclonaux de la phase solide et forment un complexe avec les anticorps biotinylés du conjugué 1
 - Si des anticorps anti-VIH-1 et/ou VIH-2 sont présents, ils se lient aux antigènes fixés sur la phase solide.
 - le dépôt du conjugué 1 est validé par un changement de couleur, du jaune-vert au bleu.
- Après incubation à 37°C, puis lavage, le conjugué 2 est distribué :
 - l'avidine réagit avec les complexes Ac-Ag-Ac biotinylés éventuellement fixés sur la phase solide

- les antigènes VIH-1 et VIH-2 purifiés, marqués à la peroxydase se lient à leur tour aux IgG et/ou IgA, retenus par la phase solide.
- Après incubation à température ambiante (18-30°C), la fraction du conjugué 2 restée libre est éliminée par lavage. Après une nouvelle incubation à température ambiante (18-30°C), la présence de l'enzyme immobilisée sur les complexes est révélée par la modification de la coloration du substrat
- Après arrêt de la réaction, la lecture s'effectue au spectrophotomètre à 620 nm

L'absorbance observée pour un échantillon permet de conclure quant à la présence ou à l'absence d'antigène VIH et/ou d'anticorps anti-VIH-1 et /ou VIH-2

La présence ou l'absence d'Ag VIH ou d'Ac anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2 détectable est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil calculée.

La valeur seuil (VS) = absorbance moyenne du contrôle seuil divisé par cinq (5).

La validation du test est subordonnée au fait que l'absorbance du contrôle négatif soit inférieure à 70% de celle de la VS et de celle du contrôle positif supérieure à 0,5.

Les échantillons dont les absorbances étaient inférieures à la VS ont été considérés comme négatifs et ceux dont les absorbances étaient supérieures ou proches ont été considérés comme positifs.

5.2.2.2. Test de dépistage discriminatif

La trousse ImmunoComb II HIV 1 & 2 BiSpot est un test rapide de dépistage et de différenciation des anticorps dirigés contre les virus de l'immunodéficience humaine type 1 et 2 (VIH1 et VIH2) dans le sérum et le plasma humain.

La trousse ImmunoComb II HIV 1 & 2 BiSpot est un test immunoenzymatique indirect en phase solide. La phase solide est un peigne de 12 dents, chaque dent étant sensibilisée à sa surface en trois points ou spots de réaction.

- spot supérieur : anticorps de chèvre anti-immunoglobulines humaines
- spot médian : peptides synthétiques VIH-2
- spot inférieur : peptides synthétiques VIH-1

Tous les réactifs nécessaires à la réalisation du test sont prêts à l'emploi et pré-distribués dans le bac de développement. Le bac de développement est divisé en 6 compartiments (A-F) de 12 puits chacun. Chaque compartiment correspond à un réactif et une étape du test. Le déroulement du test consiste à transférer le peigne d'un compartiment à un autre.

Le test débute par la distribution des échantillons sérums ou de plasma dans les puits du compartiment A du bac de développement. Le peigne est alors introduit dans les puits du compartiment A. Les anticorps anti-VIH éventuellement présents dans les échantillons testés se lient de façon spécifique aux peptides synthétiques VIH immobilisés à la surface des dents du peigne.

Parallèlement, les immunoglobulines humaines contenues dans les échantillons sont capturées au niveau du spot supérieur par les anticorps anti-immunoglobulines humaines (contrôle interne). Tout anticorps non fixé de façon spécifique lors de cette première étape est éliminé au cours d'une étape de lavage dans le compartiment B. Dans le compartiment C et D, les immunoglobulines humaines de classes fixées sur les dents du peigne sont reconnues par des anticorps de chèvre anti- immunoglobulines humaines conjugués à la phosphatase alcaline .

Après une nouvelle étape de lavage dans le compartiment E, la phosphatase alcaline réagit dans le compartiment F avec un composé chromogénique. Cette dernière réaction entraîne la visualisation des résultats sous forme de spots gris-bleu à la surface des dents du peigne.

Lorsqu'une dent affiche uniquement le spot supérieur du contrôle interne, l'échantillon correspondant n'est pas réactif pour les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.

Un spot médian, circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti-VIH2.

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

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

5.2.3. Numération des lymphocytes CD4

Le réactif Dynal^R T4 Quant Kit est un test de quantification rapide des lymphocytes CD4 dans le sang périphérique après déplétion des monocytes par l'utilisation de billes.

Le test Dynal^R T4 Quant Kit est destiné à la quantification direct des lymphocytes CD4 dans le sang périphérique. La procédure est exécutée à la température ambiante pendant 30 minutes. Les cellules séparées sont lysées et leurs noyaux sont comptés à l'aide du microscope à fluorescence après ajout de l'acridine orange.

Dynal^R T4 Quant Kit contient :

- Dynabeads^R M-450 CD14 (pour la déplétion des monocytes)

- Dynabeads^R M-450 CD4 (pour la séparation des lymphocytes CD4)
- Solution de lyse (destinée à l'inactivation du virus et à la libération des noyaux des lymphocytes)

Le produit Dynabeads M-450 est recouvert avec des anticorps monoclonaux spécifiques des antigènes CD14 des monocytes ou des antigènes CD4 des lymphocytes CD4.

La procédure de numération des lymphocytes CD4 comprend essentiellement trois (3) étapes qui sont les suivantes :

La déplétion des monocytes

Au niveau du sang, une fraction significative des monocytes exprime à un bas niveau des antigènes CD4. En conséquence, Dynabeads^R M-450 CD4 (anti-CD4) peut se lier aux CD4 des monocytes entraînant un comptage par excès des cellules CD4. Pour prévenir ceci, les monocytes sont déprimés par ajout au sang prélevé sur EDTA de Dynabeads^R M-450 CD14 (anti-CD14).

La séparation des lymphocytes CD4

Les lymphocytes CD4 sont libérés par ajout du réactif Dynabeads anti-CD4. Il se forme des rosettes (billes-cellules). Les rosettes sont lavées avec une solution tampon de PBS, donc libérées de toutes contaminations.

Le dénombrement des lymphocytes CD4

Après la séparation, les lymphocytes CD4 sont lysés et les noyaux libérés. On prélève 15 µl de la solution qu'on dépose dans une cellule de Malassez précédemment recouverte d'une lamelle après ajout de l'acridine orange. On place la cellule de Malassez sous un microscope à fluorescence au grossissement G x 40. Les noyaux des lymphocytes CD4 apparaissent sous forme de point vert fluorescent. On compte l'ensemble des noyaux sur toute la cellule de Malassez. La concentration cellulaire dans 1 µl de sang total est égale au nombre total de noyaux comptés sur toute la cellule de Malassez multiplié par deux [16].

5.2.4. Dosage des lipides

Le dosage des paramètres lipidiques a été réalisé avec les méthodes suivantes :

5.2.4.1. Dosage du cholestérol total

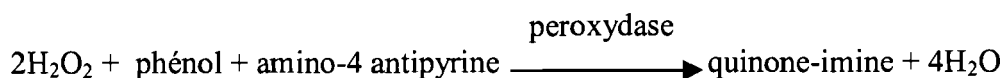
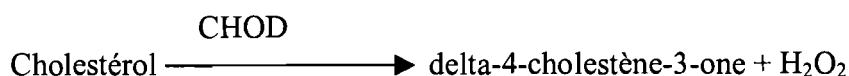
Méthode : enzymatique couplée à la colorimétrie

Principe :

Le cholestérol contenu dans les lipoprotéines est sous forme libre et estérifié. Les esters de cholestérol contenus dans le sérum sont hydrolysés par le cholestérol estérase (CE), ainsi le cholestérol libéré est oxydé par le cholestérol oxydase (CHOD) en delta-4-cholestène-3-one avec formation de peroxyde d'hydrogène.

En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé effectue le couplage oxydatif d'un phénol et d'une 4-aminoantipyrine pour former un dérivé de la quinone-imine de couleur rouge. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol et est mesuré par photométrie à 500 nm.

Mécanisme réactionnel



Valeurs usuelles : Homme : 2,80 à 6,45 mmol/l

5.2.4.2. Dosage du cholestérol HDL

Méthode : enzymatique couplée à la colorimétrie

Principe :

La technique de dosage du cholestérol total s'intéresse au cholestérol contenu dans toutes les lipoprotéines. Pour doser une fraction particulière des artifices techniques sont utilisées.

Ainsi pour le dosage du cholestérol HDL des polyanions présents dans le réactif R1 (réactif principal) sont adsorbés par les LDL et les VLDL et transforment ces lipoprotéines en une forme stable (phase1). Les particules libres de HDL sont solubilisées par des détergents contenus dans le réactif R2 (réactif de démarrage) ce qui permet la séparation du cholestérol provenant de la fraction HDL qui est dosé selon la méthode enzymatique classique en présence de cholestérol oxydase et de cholestérol estérase (phase 2) par spectrophotométrie à 500 nm.

Valeurs usuelles : Homme : 0,77 à 1,81 mmol/l
Femme : 0,78 à 2,2 mmol/l

5.2.4.3. Dosage des triglycérides

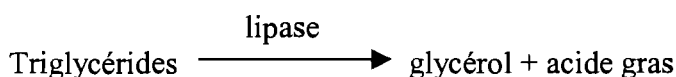
Méthode : enzymatique couplée à la colorimétrie

Principe :

Les triglycérides contenus dans le sérum en présence d'une lipase donnent du glycérol et des acides gras. Le glycérol sous l'action d'une glycéro-kinase donne le glycérol-3 phosphate. Ce dernier en présence du glycérol-3phosphate oxydase donne le dihydroxyacétone et du peroxyde d'hydrogène.

En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène effectue le couplage oxydatif du parachlorophénol et de la 4-aminoantipyrine pour former un dérivé de la quinone imine de couleur rouge. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par photométrie à 505 nm.

Mécanisme réactionnel





Valeurs usuelles : Homme : 0,68 à 1,88 mmol/l

Femme : 0,46 à 1,60 mmol/l

5.2.4.4. Détermination du cholestérol LDL

Le cholestérol LDL est déterminé en appliquant la formule de Friedwal en raison d'une non disponibilité de réactifs [56] :

$$\text{Cholestérol LDL} = \text{Cholestérol total} - \text{cholestérol HDL} - \text{Triglycérides}/5$$

Valeurs usuelles : 3 à 4,5 mmol/l

5.2.4.5. Détermination de l'indice d'athérogénicité (I.A)

L'indice d'athérogénicité (I.A) est le rapport du cholestérol total sur le cholestérol HDL.

$$\text{I.A} = \text{Cholestérol total}/\text{Cholestérol HDL}$$

Valeurs usuelles : Homme : < 5

Femme : < 4,5

6. Recueil et traitement des données

Les paramètres biologiques ont été recueillis sur des fiches d'enquête.

Les données consignées sur les fiches d'enquêtes ont été saisies à l'ordinateur et traitées par le logiciel d'épidémiologie (EPI INFO VERSION 6.04) et le logiciel Excel 2000.

La comparaison des résultats a été faite par le test de Student et le test de khi2 de Pearson. Le seuil de signification retenu est 0,05.

III. RESULTATS

Notre étude a portée sur 746 sujets dont 187 PVVIH et 559 sujets témoins. Elle a permis d'aboutir aux résultats suivants :

1. Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques de l'échantillon étaient les suivantes :

1.1. Répartition en fonction du sexe

La répartition des sujets VIH positifs en fonction du sexe nous donne 84 sujets de sexe masculin et 103 sujets de sexe féminin correspondant respectivement à 44,9% et 55,1% avec un sexe ratio égal à 0,815 pour un nombre total de 187 sujets VIH positifs.

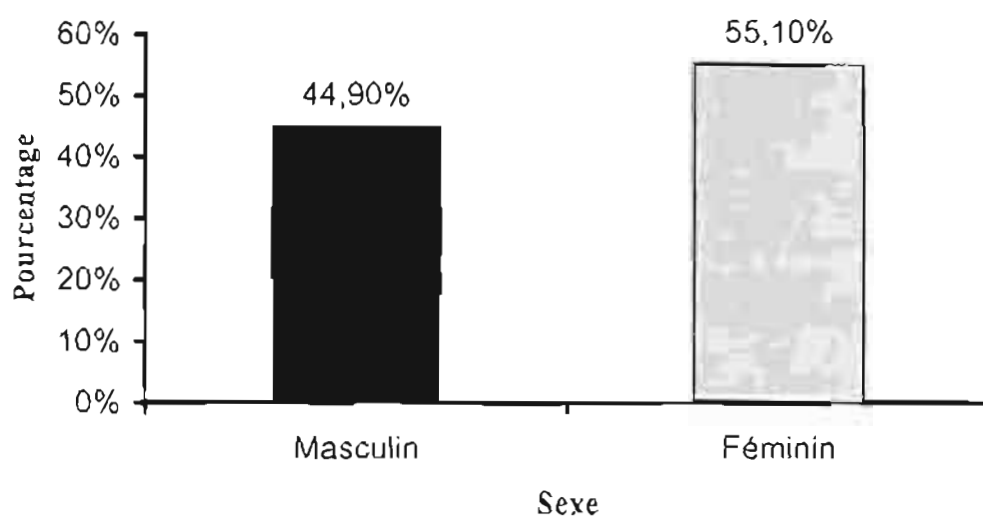


Figure 2 : Répartition des sujets VIH positifs en fonction du sexe

1.2. Distribution selon l'âge

Les sujets de notre échantillon étaient âgés de 18 à 62 ans avec une moyenne d'âge de 36 ans.

2. Répartition du type de VIH

La répartition du type de VIH dans la population d'étude montre une nette prédominance des sujets porteurs du VIH-1 soit 92,5%. Les sujets porteurs du VIH-2 et les sujets co-infectés par le VIH-1&2 représentent respectivement 4,3% et 3,2% de l'échantillon total.

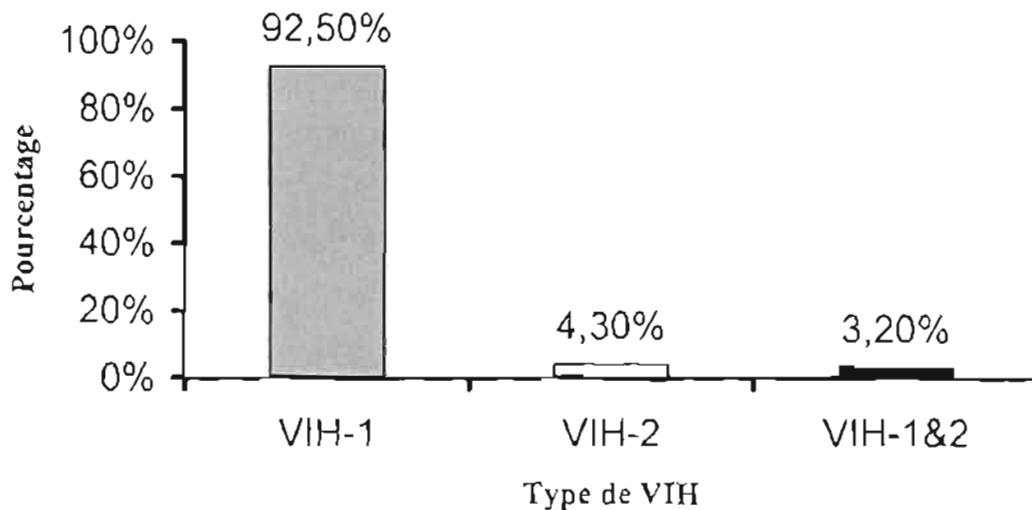


Figure 3 : Répartition du type de VIH dans notre population d'étude

3. Les différentes valeurs des paramètres lipidiques

3.1. Valeurs des paramètres lipidiques des sujets VIH positifs et des sujets témoins

Les valeurs moyennes des paramètres lipidiques des sujets VIH positifs et des sujets témoins sont consignées dans le tableau ci-dessous :

Tableau V : Comparaison des paramètres des sujets VIH positifs avec ceux des sujets témoins

Paramètres lipidiques	Sujets VIH positifs n=187	Sujets témoins n=559	Valeur de p
CT(mmol/l)	4,50 ± 1,10	4,41 ± 0,60	0,15
HDL(mmol/l)	0,68 ± 0,45	1,19 ± 0,34	10 ⁻⁶
LDL(mmol/l)	3,55 ± 1,04	3,04 ± 0,18	10 ⁻⁶
TG(mmol/l)	1,17 ± 0,52	0,90 ± 0,26	10 ⁻⁶
IA(CT/HDL)	6,61 ± 2,14	3,70 ± 1,55	10 ⁻⁶

3.2.Valeurs des paramètres lipidiques en fonction du nombre des lymphocytes CD4

Les valeurs des paramètres lipidiques en fonction du nombre des lymphocytes CD4 sont consignées dans le tableau suivant :

Tableau VI : Comparaison des paramètres lipidiques des sujets VIH positifs (n = 187) en fonction du nombre des lymphocytes CD4

Paramètres lipidiques	Nombre des lymphocytes CD4/mm ³				Valeur de p
	< 50 n=5	50-200 n=48	200-400 n=67	> 400 n=67	
CT (mmol/l)	3,43 ± 1,61	4,26 ± 1,10	4,52 ± 1,04	4,71 ± 1,05	0,0002
HDL (mmol/l)	0,45 ± 0,36	0,71 ± 0,60	0,58 ± 0,36	0,79 ± 0,40	10 ⁻⁶
LDL (mmol/l)	2,45 ± 1,62	3,33 ± 1,13	3,66 ± 0,98	3,69 ± 0,93	10 ⁻⁶
TG (mmol/l)	1,88 ± 0,54	1,08 ± 0,39	1,20 ± 0,54	1,15 ± 0,55	10 ⁻⁶
IA	7,62 ± 4,47	6,00 ± 1,83	5,72 ± 2,88	5,96 ± 2,62	10 ⁻⁶

3.3. Valeurs des paramètres lipidiques en fonction du type de VIH

Les valeurs des paramètres lipidiques des sujets VIH positifs en fonction du type de VIH sont consignées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau VII : Valeurs moyennes des paramètres lipidiques en fonction du type de VIH

Paramètres lipidiques	Sujets VIH-1 positifs n=173	Sujets VIH-2 positifs n=8	Sujets VIH-1&2 positifs n=6	Valeur de p
CT(mmol/l)	4,48 ± 1,08	4,22 ± 1,25	5,14 ± 1,31	0,27
HDL(mmol/l)	0,68 ± 0,46	0,71 ± 0,40	0,80 ± 0,34	0,80
LDL(mmol/l)	3,55 ± 1,04	3,23 ± 0,92	4,14 ± 1,19	0,26
TG(mmol/l)	1,17 ± 0,51	1,39 ± 0,81	0,93 ± 0,36	0,26
I.A	6,58 ± 2,34	5,94 ± 3,12	6,42 ± 3,74	0,75

Tableau VIII : Comparaison des paramètres lipidiques des sujets VIH-1 positifs avec ceux des sujets témoins

Paramètres lipidiques	Sujets VIH-1 positifs n=173	Sujets témoins n=559	Valeur de p
CT(mmol/l)	4,48 ± 1,08	4,41 ± 0,60	0,27
HDL(mmol/l)	0,68 ± 0,46	1,19 ± 0,34	10 ⁻⁶
LDL(mmol/l)	3,55 ± 1,04	3,04 ± 0,18	10 ⁻⁶
TG(mmol/l)	1,17 ± 0,51	0,90 ± 0,26	10 ⁻⁶
I.A	6,58 ± 2,34	3,70 ± 1,55	10 ⁻⁶

Tableau IX : Comparaison des paramètres lipidiques des sujets VIH-2 positifs avec ceux des sujets témoins

Paramètres lipidiques	Sujets VIH-2 n=8	Sujets témoins n=559	Valeur de p
CT(mmol/l)	4,22 ± 1,25	4,41 ± 0,60	0,53
HDL(mmol/l)	0,71 ± 0,40	1,19 ± 0,34	5.10 ⁻³
LDL(mmol/l)	3,23 ± 0,92	3,04 ± 0,18	0,46
TG(mmol/l)	1,39 ± 0,81	0,90 ± 0,26	0,23
I.A	5,94 ± 3,12	3,70 ± 1,55	0,19

Tableau X : Comparaison des paramètres lipidiques des sujets co-infectés par le VIH-1 et le VIH-2 avec ceux des sujets témoins

Paramètres lipidiques	Sujets VIH-1&2 positifs n=6	Sujets témoins n=559	Valeur de p
CT(mmol/l)	5,14 ± 1,31	4,41 ± 0,60	0,29
HDL(mmol/l)	0,80 ± 0,35	1,19 ± 0,34	0,0004
LDL(mmol/l)	4,14 ± 1,19	3,04 ± 0,26	0,19
TG(mmol/l)	0,93 ± 0,36	0,90 ± 0,26	0,76
I.A	6,42 ± 3,14	3,70 ± 1,55	0,20

IV. DISCUSSION

1. Limites et biais de l'étude

Le type d'étude transversal, descriptive n'a permis de faire qu'une photographie des paramètres lipidiques de chaque individu pendant l'étude. Elle ne nous a pas permis de suivre l'évolution des paramètres lipidiques pendant une durée un peu plus longue. En outre faute de moyens, nous n'avons pas pu suivre l'évolution des paramètres après la mise sous trithérapie antiretrovirale des sujets ; ce qui aurait permis de mieux apprécier le risque athérogène lié au VIH seul et le risque induit par les antirétroviraux rapporté dans la littérature.

2. Caractéristique de la population d'étude

La répartition des sujets infectés en fonction du sexe montre une prédominance des femmes infectées. Ceci en accord avec plusieurs auteurs qui évoquent la plus grande vulnérabilité des femmes par rapport aux hommes [61]. D'autre part la majorité des sujets a un âge situé entre 15 et 49 ans prouvant encore que le VIH frappe la frange sexuellement active et économiquement productive [61 ;62].

3. Répartition du type de VIH dans la population étude

La recherche des Ac anti-VIH au sein de la population d'étude montre une prédominance du VIH-1 (92,50%). Ce résultat est proche de celui rapporté par une étude menée par le Conseil National de Lutte contre le SIDA et les Infections Sexuellement Transmissibles (CNLS-IST) en 2002 au Burkina Faso qui est de 88,78% [10].

Le taux des personnes infectées par le VIH-2 reste faible (3,20%). Le VIH-2 est surtout retrouvé en Afrique de l'Ouest avec une prévalence plus ou moins égale à 3%. Il est caractérisé par sa faible cytopathogénicité et son faible pouvoir contaminant par rapport au VIH-1. La charge virale du VIH-2 est également 30 fois plus faible que le VIH-1 [46 ;86]. Le pourcentage de co-infection est de 4,3%. Par contre l'étude du CNLS-IST de 2002 donne un pourcentage de 5,6% pour les sujets infectés par le VIH-2 et pour les sujets co-infectés par le VIH-1&2 [10].

4. Les paramètres lipidiques

4.1. Evolution des paramètres lipidiques des sujets VIH positifs par rapport aux sujets témoins

Cette étude met en évidence des anomalies quantitatives des lipides chez les sujets infectés par le VIH avec en particulier une augmentation des LDL cholestérol, des TG et une baisse des HDL cholestérol. La conséquence étant une augmentation de l'indice d'athérogénicité (IA) calculé selon le rapport CT/HDL. Ces résultats confirment l'augmentation du risque d'athérogène au cours de l'infection par le VIH rapporté par Hadigan C et collaborateurs [35] en 2001 aux USA.

Ces risques athérogènes ont été objectivés par Paton P et collaborateurs [64] en France sur des coupes anatomopathologiques de pièces opératoires post mortem des sujets infectés par le VIH. En effet les résultats de l'examen histologique montrent une artériosclérose avec une réduction de 80 à 90% de la lumière de l'artère coronaire chez ces sujets.

L'analyse isolée de l'évolution de ces paramètres lipidiques montre les résultats suivants:

4.1.1. Cholestérol total

Dans notre étude, nous n'avons pas observé une variation significative du Cholestérol total entre les sujets infectés par le VIH et les sujets témoins, contrairement à l'hypocholestérolémie habituellement rapportée [13 ;19 ;21 ;45 ;84]. Ce constat est probablement lié à la prédominance des sujets VIH positifs asymptomatiques dans notre échantillon.

En effet, nous pouvons constater une hypocholestérolémie chez les sujets ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $50/\text{mm}^3$ de sang (Tableau VI). La malnutrition, la malabsorption et le dysfonctionnement hépatique fréquent chez les sujets infectés par le VIH peuvent expliquer cette hypocholestérolémie. D'autres auteurs ayant montré que cette hypocholestérolémie apparaît très tôt chez les sujets infectés par le VIH ont conclu qu'elle serait liée directement à l'infection par le VIH et non au seul statut nutritionnel [13 ;21 ;41 ;77]

Le mécanisme de l'hypocholestérolémie qui se développe au cours de l'infection par le VIH n'est pas bien élucidé. Deux hypothèses peuvent être évoquées:

- l'augmentation du catabolisme des LDL et/ou l'augmentation de leur captation par des récepteurs scavengers des macrophages; notons que l'expression des récepteurs LDL peut être accrue par l'augmentation de l'interféron bêta et de l'interféron gamma au cours de l'infection par le VIH
- il semble que le mécanisme le plus important soit lié au fait que le cholestérol estérifié s'accumule dans les macrophages activés, stimulés par les lipopolysaccharides et par l'interféron gamma.

Ces mécanismes expliqueraient en partie le risque athérogène augmenté chez les sujets infectés par le VIH [19 ;45].

4.1.2. Cholestérol HDL

Nos résultats rapportent une concentration sérique de cholestérol HDL diminuée chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets témoins. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Ducobu J et collaborateurs [19] en Belgique et Traoré W à Paris [77].

De plus cette diminution est significativement plus marquée en fonction du nombre de lymphocytes CD4 (tableau VI) [9 ;11 ;77]. Cette diminution est liée à la baisse de la synthèse de l'apoprotéine A1 qui est le constituant majoritaire du cholestérol HDL [84] La diminution du cholestérol HDL exposerait donc les sujets infectés par le VIH à des risques athérogènes évidents.

4.1.3. Cholestérol LDL

Le tableau VI montre que la gravité de l'infection par le VIH, reflétée par l'abaissement des CD4, semble conditionner l'abaissement du Cholestérol LDL [12 ;19 ;27]

Le phénotype des LDL chez les sujets infectés par le VIH est en faveur d'une prédominance de LDL petites et denses (phénotype B) [23]. Ces LDL petites et denses s'observent surtout dans les hypertrigycéridémies avec le Cholestérol HDL bas. Elles s'oxydent plus facilement et sont captées par les macrophages qui deviennent ainsi des cellules spumeuses dans les parois vasculaires, facilitant ainsi l'athérogenèse.

Le système réticulo-endothélial stimulé par l'infection par le VIH joue probablement un rôle dans la captation des ces LDL oxydés. Les sujets infectés par le VIH ont un taux d'hydroperoxydes lipidiques (dérivés oxydés des LDL) plus élevés que les sujets témoins et leur capacité antioxydante totale est diminuée.[52].

4.1.4. Les triglycérides

Nos résultats montrent une augmentation très significative des triglycérides chez les sujets infectés par le VIH. En outre, nous avons pu observer que les triglycérides sont plus élevés chez les sujets ayant un nombre de lymphocytes CD4 bas. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs [29 ;31 ;37 ;38 ;52 ;60 ;77]. Les concentrations sériques des triglycérides, tout comme les concentrations sériques du Cholestérol HDL, qui évoluent avec le stade de l'infection, peuvent être considérées comme des marqueurs d'évolution de l'infection par le VIH.

L'hypertriglycéridémie chez les sujets infectés par le VIH peut s'expliquer par deux (2) phénomènes:

- une diminution du catabolisme des triglycérides avec augmentation de leur temps de demie vie; ceci pouvant s'expliquer par la diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase (LPL) et de la lipase hépatique [31 ;83],
- il a été rapporté également une modification de la structure de l'apoprotéine E avec perturbation de l'élimination des lipoprotéines riches en TG [32].

Les perturbations de la triglycéridémie chez les sujets infectés par le VIH pourraient être liées à l'effet de divers cytokines (l'interféron alpha (INF- α), l'interleukine 1(IL1), l'interleukine 6 (IL6) et le tumor necrosis factor alpha (TNF- α). L'INF- α et le TNF- α sont corrélés avec l'hypertriglycéridémie [19 ;28 ;31 ;45].

4.1.5. L'indice d'athérogénicité (IA)

La comparaison de l'IA des sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets témoins montre une augmentation hautement significative ($p < 10^{-6}$) chez les sujets infectés. De même, l'IA augmente significativement avec la baisse du nombre des lymphocytes CD4. La valeur moyenne de l'indice d'athérogénicité de notre échantillon (I.A = $6,61 \pm 2,14$) est proche de celle rapportée par Hadigan C et collaborateurs aux USA (I.A = $6,6 \pm 0,3$) [35].

La corrélation négative entre les valeurs de l'IA et le stade de l'infection objectivée par le nombre des CD4 pourrait être utilisée comme marqueur alternatif de suivi de l'évolution de l'infection par le VIH.

4.2. Evolution des paramètres lipidiques en fonction du type de VIH

Les résultats du tableau VII montrent que les perturbations du métabolisme ne sont pas liées au type de VIH. Toutefois, la comparaison des valeurs des paramètres lipidiques entre les sujets infectés par le VIH-1 et les sujets témoins révèle des perturbations concernant les cholestérol HDL, LDL, les triglycérides et l'indice d'athérogénicité (Tableau VIII).

Par contre pour les sujets infectés par le VIH-2, seule la baisse du cholestérol HDL est significative par rapport aux sujets témoins. Il en est de même pour les sujets co-infectés par le VIH-1&2 (Tableau IX et X).

Ce constat confirme encore la gravité de l'infection par le VIH-1 par rapport au VIH-2.

CONCLUSION

Les résultats de l'étude montrent une perturbation du métabolisme lipidique au cours de l'infection par le VIH exposant ainsi les PVVIH probablement à des risques cardiovasculaires.

En effet, il est bien établi que les lipides en tant que composantes membranaires sont particulièrement impliqués dans la réactivité des cellules du système immunitaire (S.I). Ils jouent un rôle dynamique dans la fonction lymphocytaire. On sait que le VIH infecte les cellules du S.I et de préférence les lymphocytes et les macrophages. Une grande majorité des cytokines est produit par ces cellules. Ces cytokines sont des médiateurs du S.I et sont capables de moduler le métabolisme lipidique. En particulier, il a été montré in vitro, sur culture cellulaire que le tumor necrosis factor alpha, les interleukines et les interférons interfèrent dans le métabolisme lipidique.

Il paraît donc intéressant dans des travaux futures d'inclure l'exploration de ces cytokines afin de mieux comprendre les perturbations métaboliques observées.

En outre les perturbations lipidiques observées chez les sujets avant la mise en route du traitement antirétroviral invite donc à redoubler de vigilance quant à la surveillance biologique après la trithérapie antiretrovirale afin de prévenir les complications éventuelles surtout chez les sujets traités par les antiprotéases reconnus comme responsables de dyslipidémie.

SUGGESTIONS

A l'issue de notre étude nous suggérons :

A la direction du CHU-YO

Doter le laboratoire de chimie biologie de matériel analytique performant et fiable permettant de déterminer tous les paramètres intervenant dans le suivi biologique des malades du SIDA

Aux prescripteurs

Tenir compte des troubles lipidiques dans la prescription des examens de routine dans la prise en charge des PVVIH

Aux chercheurs

Etendre ce type d'étude sous plusieurs formes chez la personne séropositive

Aux bailleurs de fond et autorités sanitaires

Favoriser la réalisation de ce type d'étude par un soutien financier accru

BIBLIOGRAPHIE

1. **Aubert JP, Dubert JM, Gros F, Tavlitzki J.** Introduction à la biochimie, Ediscience, 421p
2. **Azain MJ, Fukuda N, Chao FF, Yamamoto M, Ontko JA :** contribution of fatty acid and sterol synthesis to triglyceride and cholesterol secretion by the perfused rat liver in genetic hyperlipemia and obesity. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 174-81
3. **Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Ref F et al.** Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 :868-71
4. **Beutler B, Cerami A :** Cachectin : more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 379-85
5. **Blacque BA.** Dictionnaire des examens biologiques et cliniques, 2^{ème} Edition, Maloine, Paris, 1999 : 479p
6. **Boni J, Emmerich BS, Leib SL, Wiestler OD, Schup-Bach J, Kleihes P :** PCR identification of HIV1 DNA sequences in brain tissues of AIDS encephalopathy. *Neurology* 1993 ; 43 : 1813-7
7. **Brennan MF :** Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res*, 1977 ; 37 : 2359-64
8. **Budka H, Maier H, Pohl P :** Human immunodeficiency virus in vacuolar myelopathy of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1667-8
9. **Christeff N, Gharakahanan S, dadoun C and al.** Lipids variations in different stages of HIV infection. VIIth Intren. Conf. On AIDS, Florence, 1991, WB2138
10. **CNLS-IST.** Récapitulatif de statistiques sur le VIH/SIDA et les IST au Burkina Faso, période 1968-1^{er} trimestre 2003

11. **Constans J, Pellegrin JL, Conri C, Peuchant E and al.** Mise en évidence des marqueurs lipidiques pour prédire l'évolution de l'infection à VIH: Le HDL cholestérol et l'Apo A1. *Rev. Med. Int.* 1993 (14), 10: 1003-1004
12. **Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E et al :** Plasma lipids in HIV-infected patients : a prospectives stady in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994 ; 24 : 416-20
13. **Coodley G, Coodley MK.** Hypocholesterolemia and malabsorption in HIV infection. *West Journ. Med,* 1991, 154:735
14. **Coulibaly JL.** Contribution à l'établissement des valeurs des paramètres biologiques de référence chez le burkinabé adulte : évaluation des paramètres témoins du profil lipidiques au service de chimie biologie du CHN-YO de Ouagadougou, Thèse de pharmacie, 2003, 97 : 14-67, n°43
15. **Depairon M, Chessex S, Sudre P et coll.** Premature atherosclerosis in HIV-infection-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS ;* 2001, 15 : 329-34
16. **Diagbouga S :** Protocole de dénombrement des lymphocytes CD4. Dynabeads (DynaI, France), février 2001, Centre Muraz, Bobo Dioulasso
17. **Diaw PA, Diagbouga S, Mboup S et collaborateurs.** Evaluation d'une technique alternative de numération des lymphocytes Dynabeads pour le suivi des patients HIV+. XII^{ème} CISMA, Ouagadougou, 2001, 12DT4-4
18. **Dubé MP, Sprecher D, Henry WK et coll.** Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with HIV and receiving antiretroviral therapy : recommandation of the AIDS clinical trial group cardiovascular disease focus group, *Clin Infect Dis ;* 200, 31 : 1216-34
19. **Ducobu J, Payen MC.** Lipides et SIDA. *Rev Med Brux,* 2000, 1 : 11-7

- 20. Duerden JM, Gibbons GF :** Secretion and storage of newly synthesized hepatic triacylglycerol fatty acids in vivo differents nutritional states and diabetes. *J Lip Res* 1985 ; 27 : 1174-81
- 21. Falkenbach A, Klauke S, Altoff PH.** Abnormalities in cholesterol metabolism cause peripheral neuropathy and dementia in AIDS-a hypothesis. *Medical hypotheses*, 1990, 33:57-61
- 22. Fearon KCH, McMillan DC, Preston T, Winstan-ley FP, Cruickshank AM, Shenkin A :** Elevated circulating interleukin 6 is associated with an acute phase response but reduced fixed hepatic protein synthesis in patients with cancer. *Ann Surg* 1991 ; 213 : 26-31
- 23. Feingold KR , Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C :** The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 :1423-7
- 24. Gassou ATB.** Contribution à la caractérisation ethnobiologique d'une population noire africaine enclavée : étude des protéines et des apolipoprotéines plasmatiques, Thèse de pharmacie option biochimie, Lille 1998
- 25. Genest J, Jenner JL.** Prevalence of lipoprotein(a) excess in coronary artery disease, *Amer Jour Cardiol* 1991, 67, 13, 1039-145
- 26. Gharakhanian S .** The HIV-associated lipodystrophy syndrome : research, results, yet more questions, *AIDS*, 2001, 15 : 271-3
- 27. Goodman MN :** Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein break-down in rats. *Am J Physiol* 1991 ; 260 : E727-30
- 28. Grunfeld C et al :** Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991 ; 90 : 154-62

29. **Grunfeld C, Feingold KR.** The role of the cytokines, IFN gamma and TNF in the hypertriglyceridemia and wasting of AIDS. *J. Nutrition*, 1992, 122:749-753
30. **Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson KR :** Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989 ; 86 : 27-31
31. **Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR :** Lipids, lipoproteins, triglycerides clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ;74 :1045-52
32. **Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Weisgraber KH, Jensen P, Feingold KR :** Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ;82 :3734-40
33. **Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P, feingold KR :** Resting energy expenditure calories intake and short-term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1992 ;55 :455-60
34. **Grunfeld C, Wilking H, Neese R et al :** Persistence of the hypertriglyceridemic effect of tumor necrosis factor despite development of tachyphylaxis to its anorectic/cachectic effects in rats. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 2554-60
35. **Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C et coll.** Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with Human Immunodeficiency Virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* ; 2001, 32 : 130-9
36. **Hall KA, Hendricks C, Blatt S, Hunter G.** Lipid abnormalities in HIV seropositive patients VIIIth Intern. Conf. On AIDS, Amsterdam, 1992, PuB7228
37. **Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M.** Increased de novo hepatic lipogenesis in HIV infection. *Journ. Of Clin. End. & Met* 1993, (76), 3: 559-565

- 38. Hellerstein MK, Wu K, Mc Grath M and al.** Effets of dietary in 3 fatty acid supplementation in men with weight loss associated with the AIDS. *Journal of AIDS Human Retrovirology*, 1998, (11),3: 258-270
- 39. Hommes MJT, Romijn JA, Godfried MH et al :** Increased resting energy expenditure in human immunodeficiency virus infected men. *Metabolism* 1990 ; 39 : 1186-90
- 40. Hyltander A, Drott C, Korner V :** Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumors. *Eur J Cancer* 1991 ; 27 : 9-15
- 41. Jain VK, Chandra RK et al.** Nutritional deficiency predispose to Acquire Immuno-Deficiency Syndrom. *Nutrition Research*, 1984, 4: 537-543
- 42. Jansen RS, Cornblath DR, Epstein LG, McArthur JC, Price RW :** Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the nervous system : report from The American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1989 ; 39 : 119-22
- 43. Kania D.** Amélioration de la sécurité transfusionnelle au Burkina Faso : évaluation d'un nouvel algorithme incluant la détection du virus de l'hépatite C(VHC) dans le dépistage des agents transmissibles par voie sanguine, Thèse de pharmacie, 2003, 113 : 66-67
- 44. Kazatchkine M, Diaghoug S :** le dynabeads, une technique fiable, simple et peu onéreuse ; Conférence de presse sur l'efficacité des antirétroviraux lors de la XII CISMA du 8 au 13 déc. 2001, dans *L'observateur Paalga* : 13/12/2001, n°5546, p7
- 45. Kereveur A, Cambillan M, Kazatchkine M, Moatti N.** Lipoprotein anomalies in HIV infection. *Ann Med Interne*, 1996 ; 147 : 333-43
- 46. Kernbaum S.** le praticien face au SIDA, 2^{ème} Edition, médecine science, Flammarion, 359p
- 47. Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr :** Effet of home total parenteral nutrition upon body composition in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 1992 ; 14 : 454-8

- 48. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN Jr :** Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989 ; 50 : 444-7
- 49. Kotler DP, Wang J, Pierson RN Jr :** Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1985, 42 : 1255-65
- 50. Lehninger AL.** lipides, lipoprotéines et membranes dans *Biochimie*, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2^{ème} Edition, 1977 : 275-303
- 51. Mac Lemoire J, Beeley P, Thorton K, Morrisroe K, Blackwell W, Dasgupta A :** Rapid automated determination of lipid hydroperoxide concentrations and total antioxydant of serum samples from patients infected with HIV. *Am J Clin Pathol* 1998 ; 109 : 268-73
- 52. Mc Donagh J, Fossel ET, Kradin LR, Dubinet SM and al.** Effets of TNF alpha on peroxidation of plasma lipoproteins and lipids in experimental animals and patients. *Blood*, 1992, (80), 12: 3217-3226
- 53. Melchior JF, Salmon D, Rigaud P et al :** Increased energy expenditure and lean body mass in HIV infected patients. VII International Conference on AIDS, Florence, June 16-21, 1991, Th B204
- 54. Metais P, Agneray J, Feraro G, Fruchart JC, Jardillier JC, Revo A, Siest G, Stahl A.** *Biochimie clinique*, 1^{ère} Edition, Simep, Paris, 1970 : 192p
- 55. Metais P, Agneray J, Feraro G, Fruchart JC, Jardillier JC, Revo A, Siest G, Stahl A.** *Biochimie clinique*, 2^{ème} Edition, Simep, Paris, 1980 : 192p
- 56. Moraud-joubert L, Lefrère JJ, Brossard Y, Barré-Sinoussi D, Brun-Veznet F.** Les virus de l'immunodéficience humaine dans :Lefrère, eds. *les virus transmissibles par le sang*. Paris : John Libbey Eurotext Med Sci 1996 ; 105-148
- 57. Moussard C.** *Biochimie structurale et métabolique Médecine Pharmacie Sciences*, Tome 1, 294 : 137-194

- 58. Muller G.** Les examens de laboratoire, 10^{ème} Edition, Maloine, Paris, 1996 : 231
- 59. Mulligan HD, Tisdale MJ :** lipogenesis in tumors and host tissues in mice bearing colonic adenocarcinomas. Br J Cancer 1991 ; 63 : 719-22
- 60. Nunez A, Christeff N.** Steroid hormone, cytokines, lipids and metabolic disturbance in HIV infection. Nail. Clin. Endocrin. & Metablism. 1994, (84), 4: 803-824
- 61. ONUSIDA/OMS :** Point sur l'épidémie du VIH/SIDA, déc. 2003 ; site web''www.unaids.org/wad/2003/press/Epiu.../Epio3_ou_fr.ht consulté le 20/04/2004''
- 62. ONUSIDA/SFPS/USAID :** Le SIDA parlons-en : guide de développement des messages sur les IST/VIH/SIDA, 2001, 1^{ère} édition, 114p
- 63. Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ :** Coronary artery disease and Human Immunodeficiency Virus infection. Clin Infect Dis ; 2000, 31 : 787-97
- 64. Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R :** Coronary artery lesions and HIV infection . Res Virol ; 1993, 144 : 225-31
- 65. Patterson BK, Ehrenpreis ED, Yokoo H :** Focal enterocyte vacuolization . A new microscope finding in the acquired immune deficiency wasting syndrome. Am J Clin Pathol 1993, 99 : 24-7
- 66. Peeters M, Delaporte E.** Diversité génétique de l'infection à VIH dans le monde et ses conséquences. Med Trop 1999 ; 59 : 449-455
- 67. Peeters M, Mulanga-Kabeya C, Delaporte E.** La diversité génétique du VIH-1. Virologie 2000 ; 4 : 371-81
- 68. Petto CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW :** Vacuolar myelopathy pathologically resembles subacute combined degeneration in the patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1985 ; 312 : 874-9

69. **Price RW , Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P** : The brain in the AIDS : central nervous system HIV1 infection and AIDS dementia complex. Science 1988 ; 239 : 586-92
70. **Rosenheim M, Itoua-Ngaporo A**. SIDA, infection à VIH : aspects en zone tropicale, médecine tropicale, Ellipses/AUPELF, 366p
71. **Siest G, Henny J, Schiele F**. Interprétation des examens de laboratoire – valeurs de référence et variations biologiques, 2^{ème} Edition, Karger, Paris 1981 : 427p
72. **Simon F, Mauclere P, Roques P, et al**. Identification of a new Human Immunodeficiency Virus type 1 from group M and group O. Nature Med 1998 ; 4 : 1032-7
73. **Stanley A, Madhavan PN**. Current concept in Human Immunodeficiency Virus Infection and AIDS. Clin Diagn Immunol 1999 ; 6 : 295-305
74. **Strassman G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO** : Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. J Clin Invest 1992 ; 89 : 1681-4
75. Structure du VIH in site « www.inrp.fr/Access/biotic/immuno/html/strucvih/html »
mise à jour le 16/12/02, consulté le 20/12/03
76. **Theologides A** : pathogenesis of cachexia in cancer . A review and a hypothesis. Cancer, 1972 ; 29 : 484-8
77. **Traoré W**. Lipides plasmatiques, cytokines et infection par le VIH: Corrélation avec le statut immunitaire et la concentration sérique de 3 cytokines (TNF alpha, IFN gamma, IL-4)
78. **Tyor WK, Glass JD, Baumrind N, McArthur JC, Griffin JW, Becker PS, Griffin DE** : Cytokine expression of macrophage in HIV1 associated vacuolar myelopathy. Neurology 1993 ; 43 : 1002-9
79. **USAID** :Partenariat international contre le VIH/SIDA en Afrique, juin 2000

80. **Virginia JS, Christopher AP, Michael GW et al.** Chimokines and receptors in HIV encephalitis. *AIDS* 1998 ; 12 : 1021-1026
81. **Vooren JP.** Pathologies cardio-vasculaires et infection par le VIH : mythes ou réalités ; 2001, 3 : 628-30
82. **Weil GL.** Biochimie générale, 6^{ème} Edit. Masson, Paris, 1990, 546p
83. **Weinroth SE, Parenti DM, Simon GL :** Wasting syndrome in AIDS : pathophysiologic mechanisms and therapeutic approaches. *Infect Agents Dis* 1995 ; 4 : 76-94
84. **Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D.** Decreased plasma concentrations of HDL-cholesterol in HIV infected individuals are associated with immune activation. *Jour Acquir Defic Syndr*, 1994 ; 7 : 1149-56
85. **Zéba S.** Profil lipidique de l'adulte noir burkinabé hypertendu au CHN-YO de Ouagadougou, Thèse de médecine, 1998, 77p, n° 32
86. **Act Up Paris.** VIH-2: une géographie singulière publié le 05/07/2003 dans protocoles 29, site web "www.actupparis.org/article1226html" consulté le 19/05/2004

ANNEXE

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Année Académique 2002-2003

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
EN SCIENCE DE LA SANTE (UFR/SDS)

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE-IMMUNOLOGIE

FICHE D'ENQUETE (Témoins)

SUJET D'ETUDE : ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE
VIH(PVVIH) EN FONCTION DU STATUT IMMUNITAIRE

1-NUMERO D'IDENTIFICATION

2-AGE

3-SEXE M F

4-SEROLOGIE VIH

5-CONCENTRATION SERIQUE DES LIPIDES

TRIGLYCERIDES

CHOLESTEROL TOTAL

HDL

LDL

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Année Académique 2002-2003

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
EN SCIENCE DE LA SANTE (UFR/SDS)

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE-IMMUNOLOGIE

FICHE D'ENQUETE (PVVIH)

SUJET D'ETUDE : ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE
VIH(PVVIH) EN FONCTION DU STATUT IMMUNITAIRE

1-NUMERO D'IDENTIFICATION

2-AGE

3-SEXE M F

4-SEROLOGIE VIH 1 2 1+2

5-LYMPHOCYTES TOTAUX

6-NOMBRE DE LYMPHOCYTES CD4+

7-CONCENTRATION SERIQUE DES LIPIDES

TRIGLYCERIDES

CHOLESTEROL TOTAL

HDL

LDL

BURKINA FASO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé (UFR-SDS)

SECTION PHARMACIE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de Formation et de Recherche en Sciences
de la Santé (UFR/SDS)

Section Pharmacie

BURKINA FASO
Unité Progrès Justice

ATTESTATION DE CORRECTION

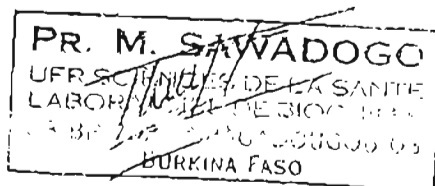
Nous soussigné certifions avoir revu la thèse corrigée de SOUGUE Mamadou intitulée :
« Etude du profil lipidique de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en fonction du
statut immunitaire à Ouagadougou (Burkina Faso) ».

Les corrections apportées sont conformes aux recommandations des membres du jury.

Attestation délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Ouagadougou le

Le Directeur de thèse



Pr Ag Mamadou SAWADOGO

Le Président du jury

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a faint rectangular stamp area.

Pr Joseph Youssouf DRABO

Etude du profil lipidique de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en fonction du statut immunitaire à Ouagadougou (Burkina Faso)

RESUME

Le virus de l'immunodéficience humaine(VIH) appartient à la famille des rétrovirus et plus précisément au sous-groupe des lentivirus. Ces virus sont caractérisés par une cytopathogénicité et une grande faculté à induire des infections lentes et sévères. Le VIH détruit le système immunitaire de l'organisme chez les personnes infectés entraînant des perturbations métaboliques au rang desquelles les troubles lipidiques. L'objectif de cette étude était d'étudier le profil lipidique au cours de l'infection par le VIH chez des patients adultes burkinabé reçus en pré-inclusion thérapeutique au Centre de Traitement Ambulatoire(CTA) de Ouagadougou.

Chez ces patients a été déterminée la sérologie VIH avec un test ELISA (GENSCREEN^R PLUS HIV Ag-Ab/BIORAD) et un test discriminatif (Immunocomb^R II HIV 1&2 BiSpot/PBS ORGENICS) selon la stratégie de dépistage en vigueur au Burkina Faso. Le dosage des paramètres lipidiques a rapporté les résultats suivants chez 187 patients :

- les triglycérides : $1,17 \pm 0,52$ mmol/l (Valeur des témoins : $0,90 \pm 0,26$ mmol/l)
- le cholestérol total : $4,50 \pm 1,10$ mmol/l (Valeur des témoins : $4,41 \pm 0,60$ mmol/l)
- le cholestérol HDL : $0,68 \pm 0,45$ mmol/l (Valeur des témoins : $1,19 \pm 0,34$ mmol/l)
- le cholestérol LDL : $3,55 \pm 1,04$ mmol/l (Valeur des témoins : $3,04 \pm 0,18$ mmol/l)

L'étude des paramètres lipidiques en fonction du taux des lymphocytes CD4 a montré des valeurs des triglycérides plus élevées chez les patients ayant un taux des lymphocytes CD4 inférieur à 50 éléments/mm³ de sang avec un taux de cholestérol HDL diminué.

Ces résultats suggèrent chez ces patients en phase terminale, avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 50 éléments/mm³ de sang, des risques athérogènes probables avec un indice d'athérogénicité égal à 7,62 environ

Mots clés : VIH, PVVIH , CD4, statut immunitaire, lipides

Adresse de l'Auteur : 09 BP 182 OUAGADOUGOU 09

souguem@yahoo.fr

cel :(226)76623879