



HAL
open science

**EVALUATION DES MICRONUTRIMENTS
(VITAMINES A, E), PROFILS HEMATOLOGIQUE
ET BIOCHIMIQUE CHEZ LES PERSONNES
VIVANT AVEC LE VIRUS DE
L'IMMUNO-DEFICIENCE HUMAINE**

Lydie Boyvin

► **To cite this version:**

Lydie Boyvin. EVALUATION DES MICRONUTRIMENTS (VITAMINES A, E), PROFILS HEMATOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIRUS DE L'IMMUNO-DEFICIENCE HUMAINE . Sciences du Vivant [q-bio]. Université Felix Houphouët-Boigny de Cocody-Abidjan, 2014. Français. NNT : . tel-01781966

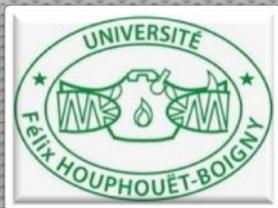
HAL Id: tel-01781966

<https://theses.hal.science/tel-01781966>

Submitted on 30 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
Union-Discipline-Travail

Ministère de l'Enseignement supérieur
et de la Recherche Scientifique



Laboratoire de
Pharmacodynamie-Biochimique

Année Universitaire
2013 -2014

THESE

Présentée pour l'obtention du Titre de Docteur de
l'Université Félix HOUPHOUËT- BOIGNY

Spécialité : Biologie fonctionnelle et moléculaire

Mme BEDJI TCHENIN LYDIE épouse BOYVIN

Numéro d'ordre
863/2014

EVALUATION DES MICRONUTRIMENTS (VITAMINES A, E), PROFILS
HEMATOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE CHEZ LES PERSONNES VIVANT
AVEC LE VIRUS DE L'IMMUNO-DEFICIENCE HUMAINE

*EVALUATION OF MICRONUTRIENTS (VITAMINS A, E), HEMATOLOGICAL
AND BIOCHEMICAL PROFILES IN PEOPLE LIVING WITH THE HUMAN
IMMUNO-DEFICIENCY VIRUS*

Soutenu publiquement
Le, 15 Avril 2014

Commission du jury

M. KOUASSI PHILIPPE	Professeur Titulaire	UFHB	Président
M. DJAMAN ALLICO JOSEPH	Professeur Titulaire	UFHB	Directeur
M. YAPO A. FRANCIS	Maître de conférences	UFHB	Rapporteur
Mme AKE MICHELE	Professeur Titulaire	UFHB	Rapporteur
Mme N'DOUBA ADELE	Professeur Titulaire	UFHB	Examineur
M. BROU KOUAKOU DAVID	Maître de conférences	UNA	Examineur



***"La pierre qu'ont rejetée ceux qui bâtissaient est
devenue la principale de l'angle." (Psaume 118.22)***

DEDICACE

A DIEU

A chacun de nous la grâce de DIEU a été donnée selon sa dimension ! Ainsi le Seigneur nous le démontre à travers ce verset 23 de Saint Mathieu au chapitre 25 "C'est bien, serviteur bon et fidèle lui dit son maître, en peu de choses, tu as été fidèle, sur beaucoup je t'établirai ; entre dans la joie de ton Seigneur. "

" Venez, les bénis de mon DIEU, recevez en héritage le royaume qui vous a été préparé depuis la fondation du monde. Gloire te soit rendu Ô DIEU, Notre PERE! "

- ✓ A Veuve BEDJI Joséphine, ma mère, pour son soutien moral et ses prières.
- ✓ A Mon époux Pr Isidore BOYVIN, mon guide et mon complice qui, pour son grand dévouement et son amour de toujours progresser vers l'excellence, n'avait ni sommeil ni vie de famille dans la réalisation de nos travaux de recherche.
- ✓ A Oumouh et Dim SAWADOGO, qu'ils reçoivent ici ma reconnaissance et la bénédiction de Dieu.
- ✓ A Feu BEDJI N'DJEKOU Jonas, mon père et à Feue YAPI Amané Hélène, ma belle-mère dont les mémoires ne nous quittent jamais. M'inspirant de leur humanisme, la compréhension de leur connaissance et leur sagesse innée m'ont accompagnée tout au long de mes recherches. Ils ont été et demeureront les exemples de ma vie. Que Dieu les garde éternellement dans la félicité.

REMERCIEMENTS

- ✓ Le District d'Abidjan et son Gouverneur pour l'Oreille attentive et le soutien financier qu'ils ont eu à notre égard pour que cette étude arrive à son terme.
- ✓ les Autorités de l'Université FELIX HOUPHOUET BOIGNY d'Abidjan-Cocody, le chef de la Scolarité de l'UFR Biosciences, Monsieur Kouadio, les Responsables de l'UFR Biosciences et de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.
- ✓ Qu'il me soit également permis d'adresser mes vifs remerciements

A Madame DOSSO Mireille, Professeur titulaire de Bactériologie-Virologie et Directeur de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.

Entrée à l'Institut Pasteur en 2000 comme Médecin, vous m'avez permise d'être recrutée dans cette institution comme Attaché de Recherche en 2006 sur la base des certificats d'études spéciales(CES) en Immunologie, Hématologie Biologique, Bactériologie-Virologie, Biochimie Clinique et du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) en Biologie Humaine Tropicale (BHT). Alors que j'exerçais mes fonctions d'Attaché de Recherche au laboratoire d'Immunologie, voilà qu'un matin de janvier 2008, contre toute attente, vous m'affectiez au Département de Biochimie avec une décision de nomination comme chef d'unité de Biochimie Clinique. Je pris alors, fonction de mon nouveau poste. Ainsi, grâce à votre expertise et votre flair, je suis propulsée dans ce vaste domaine de la Biochimie, plus particulièrement la biochimie du monde microbien où je trouve une place de chercheur avec la rencontre d'un professeur, formateur chevronné en Biosciences. Cette rencontre fera naître cette thèse de Biologie à l'UFR Biosciences de la prestigieuse Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan Cocody. Quelle joie pour moi de mêler la Médecine Clinique à la Biochimie fondamentale appliquée à la Biologie fonctionnelle et moléculaire. « Ah dit le Livre Saint, les voies de Dieu sont insondables, oui vraiment insondables ! ». Merci Professeurs. Merci cher Maître.

Il me tarde de me tourner très respectueusement vers le monument scientifique pour essayer de m'incliner et de m'abreuver...

Il s'agit de mon cher maître Monsieur DJAMAN Allico Joseph, Professeur Titulaire de Biochimie-Parasitologie, Directeur du Laboratoire de Pharmacodynamie à l'UFR Biosciences ,

Chef de Département de Biochimie Médicale et Fondamentale à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et chercheur- associé à l'UPR 3294 CNRS, Université Paris-sud, Orsay (France).

Depuis 2008, vous suivez mon travail et le transcendez par votre art qui me permet chaque jour, d'enrichir davantage mon champ d'expérience et de recherche. Malgré votre état de santé et vos nombreuses préoccupations, vous n'avez ménagé aucun effort pour me guider dans mes travaux de recherche avec cette grande disponibilité et ce dépassement de soi qui vous caractérisent.

Recevez, cher Maître, à travers ma modeste personne les remerciements de tous vos poulains d'ici et d'ailleurs « Oh, qu'ils sont si nombreux!» " Que Le Seigneur Dieu, le Grand Maître par excellence vous oint et vous comble de ses bénédictions au-delà de toute espérance!" Merci, mille fois merci pour cette grandeur d'âme...

Aux membres de jury,

Toute ma reconnaissance et ma gratitude aux membres du jury :

Spécialement à Monsieur le Président, Monsieur KOUASSI Philippe, Professeur Titulaire de Biologie Animale à l'UFR Biosciences, Université Félix Houphouët Boigny.

A Madame AKE Michèle, Professeur Titulaire de Chimie Analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët Boigny.

A Madame N'DOUBA Adèle, Professeur Titulaire de Bactériologie-Virologie à l'UFR des Sciences Médicales, Université Félix Houphouët Boigny.

A Monsieur YAPO Francis, Maître de Conférences de Biochimie-Pharmacologie à l'UFR Biosciences, Université Félix Houphouët Boigny.

A Monsieur BROU KOUAKOU David. Maître de Conférences de Biochimie Spécialité Nutrition à l'UFR des Sciences et Technologie des Aliments(STA), Université Nangui Abrogoua.

Aux personnes qui ont œuvré pour l'aboutissement scientifique de ce travail,

- ✓ Je tiens à manifester ma gratitude et mon infinie reconnaissance au Professeur EDJEME-AKE N'guessan Angèle, qui nous a guidé dans tous nos travaux. Grand merci à vous Professeur.
- ✓ Ma reconnaissance va à Dr. Soumahoro-Agbo Man Koumba, épidémiologiste à l'IPCI qui m'a aidé à réaliser les études statistiques de ce travail.
- ✓ Ma reconnaissance va également à Dr. M'boh, Biochimiste à l'IPCI qui m'a aidé à réaliser les dosages des micronutriments.
- ✓ Je me fais un devoir d'adresser mes sincères remerciements à tout le vaillant personnel du Département de Biochimie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire
- ✓ Que les responsables de l'Unité Biologie SIDA (U.B.S.), tous les amis, toutes les connaissances et tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail d'étude et de recherche, trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

AVANT PROPOS

La Biochimie, selon le Petit Robert, est la partie de la chimie qui étudie les phénomènes vitaux. Pour le dictionnaire médical, la biochimie est la discipline scientifique qui étudie les substances et les réactions chimiques des organismes vivants.

La Biochimie Clinique est très utilisée à la recherche, au diagnostic, à la prévention, au pronostic et au suivi des pathologies et des traitements. Vu son importance et la qualité des formateurs, nous avons trouvé auprès de tous un contact fructueux et aisé qui a guidé nos pas vers une recherche inlassable motivée et plus accrue de la biochimie fondamentale.

Ainsi, de façon pointue prend fin la formation qui nous ouvre désormais les portes dans le vaste domaine de la Biochimie. Alors débute pour nous une vie exaltante, complexe et compliquée du biochimiste chercheur.

Ce travail que nous avons l'honneur de vous présenter était pour nous un challenge, celui de proposer une étude sur le binôme micronutriment/infection à VIH à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (I.P.C.I), Institut sous tutelle du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESRS). Deux des cinq missions de l'IPCI sont l'étude des maladies transmissibles et immunitaires de l'homme, puis la prévention et la prophylaxie de ces maladies en collaboration avec les services de santé et tous les utilisateurs des produits de la recherche médicale. Pour une meilleure prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH, des sites de Conseil Dépistage Volontaire (CDV) sont implantés dans toutes les villes de Côte d'Ivoire. Cependant tous les CDV n'ont pas l'accès au traitement et ne font pas le suivi biologique. Ainsi, les patients VIH et/ou leurs spécimens biologiques seront acheminés vers des structures comme l'IPCI qui abrite dans ses locaux un CDV avec accès aux traitements antirétroviraux et qui pratique un suivi biologique.

Ce travail a été possible grâce à l'expertise et à l'art du Professeur DJAMAN Allico Joseph de l'UFR de Biosciences, directeur du laboratoire de Pharmacodynamie de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan Cocody.

TABLE DE MATIERES

	Pages
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	XIII
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	XVIII
INTRODUCTION.....	1
REVUES BIBLIOGRAPHIQUES.....	5
1- INFECTION A VIH ET SIDA.....	6
1.1 RAPPEL SUR LE VIH.....	6
1.1.1 Description du virus : Structure et composition du génome viral	6
1.1.1.1 L'enveloppe virale.....	7
1.1.1.2 La capside.....	7
1.1.1.3 Le core : génome et protéines associées.....	7
1.1.2 Cellules cibles du VIH	9
1.1.3 Cycle de réplication du VIH	9
1.1.3.1 Pénétration du virus dans la cellule.....	9
1.1.3.2 Transcription et Intégration.....	9
1.1.3.3 Traduction	11
1.1.3.4 Assemblage, Maturation, Bourgeonnement, Libération de nouveaux virus	11
1.2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	11
1.3 EPIDEMIOLOGIE – TRANSMISSION.....	13
1.3.1 Epidémiologie.....	13
1.3.2 Transmission.....	14
1.4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	14
1.4.1 Séroconversion.....	14

1.4.2 Tests diagnostiques sérologiques.....	14
1.4.2.1. Les tests de dépistage et de confirmation.....	14
1.4.2.2. Les tests de Biologie moléculaire.....	15
1.4.2.3. Les tests de résistance aux antirétroviraux.....	15
1.4.3 Suivi biologique et radiographique.....	16
1.5 ASPECTS CLINIQUES	16
1.5.1 Période asymptomatique.....	16
1.5.2 Infection symptomatique précoce ou Primo-infection	
.....	17
1.5.3 Infection aiguë.....	17
1.5.4 Infection symptomatique tardive.....	17
1.6 TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH	18
1.6.1 La trithérapie.....	18
1.6.2 Prophylaxie des infections opportunistes.....	19
1.6.3 Traitement post-exposition.....	19
2 – MICRONUTRIMENTS.....	19
2.1 SELS MINERAUX.....	19
2.1.1 Importance de quelques minéraux dans l'organisme.....	20
2.1.1.1 Métabolisme du fer.....	20
2.1.1.2 Métabolisme du Calcium.....	22
2.1.1.3 Métabolisme du Phosphore.....	22
2.1.1.4 Métabolisme du magnésium	23
2.2 VITAMINES.....	24
2.2.2. Vitamines hydrosolubles.....	25
2.2.3 Vitamines liposolubles.....	25

2.3. TECHNIQUES DE DOSAGE DES VITAMINES.....	31
3. SANG ET TRANSPORT DES NUTRIMENTS DANS L'ORGANISME.....	32
3.1. DEFINITION ET PRINCIPAUX CONSTITUANTS.....	32
3.2. ETATS PATHOLOGIQUES ASSOCIES AU VIH.....	33
3.2.1 Anémie.....	33
3.2.2. Thrombopénie.....	33
3.2.3. Neutropénie.....	33
4. INFECTION VIH ET NUTRITION.....	33
4.1 STRESS OXYDATIF ET VIH.....	34
4.1.1. Les antioxydants (AO).....	37
4.1.2 Le bilan de stress oxydatif (SO).....	37
4.2. INFECTION A VIH ET VITAMINES.....	38
4.2.1 Vitamine A.....	38
4.2.2. Vitamine E.....	39
4.3. INFECTION VIH ET ELEMENTS MINERAUX.....	39
4.3.1. Fer.....	39
4.3.2. Magnésium.....	39
MATERIEL ET METHODES D'ETUDE	
.....	40
1. POPULATION.....	41
1.1 CADRE DE L'ETUDE.....	41
1.2 TYPE D'ETUDE.....	41
1.3 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	41

1.4 ECHANTILLONS NECESSAIRES A LA REALISATION DE CETTE ETUDE.....	42
1.5 CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	42
2. MATERIEL.....	42
2.1 MATERIEL BIOLOGIQUE.....	42
2.2 MATERIEL TECHNIQUE ET REACTIFS.....	43
3. METHODES D'ETUDE.....	45
3.1 DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE DU VIH.....	45
3.1.1 La détection des anticorps anti-VIH par le test rapide DETERMINE®	45
3.1.2 La détection des anticorps anti-VIH par le test rapide GENIE II	47
3.2 NUMERATION GLOBULAIRE ET NUMERATION DES LYMPHOCYTES T4 (CD4).....	49
3.2.1 Comptage des CD4 par la technique de Cytométrie de Flux.....	49
3.2.2 Réalisation de l'hémogramme par l'automate Sysmex XT 1800i	49
3.3 TECHNIQUE DE DOSAGE DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES AU COBAS 400 PLUS.....	52
3.4 TECHNIQUE DE DOSAGE DES VITAMINES A ET E	54
3.4.1 Extraction et dosage du rétinol et de l'a tocophérol sérique	54
3.4.1.1 Extraction des lipides sériques contenant le rétinol et l'alpha-tocophérol.....	54
3.4.1.2 Dosage du rétinol et de l'a tocophérol.....	54

3.4.2 Calcul du pourcentage de réduction des micronutriments.....	56
4. METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES DES RESULTATS	
.....	57
RESULTATS.....	58
1. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A VIH DANS LA POPULATION	
D'ETUDE.....	59
2. PROFIL HEMATOLOGIQUE ET LYMPHOCYTAIRE (TCD4) DES SUJETS	
INFECTES PAR LE VIH.....	62
2.1 NIVEAU D'ANEMIE ET TAUX DE LYMPHOCYTES CD4 CHEZ LES SUJETS VIH	
POSITFS.....	62
2.2 INFLUENCE DU TYPE D'ANEMIE, DE LYMPHOCYTES T CD4 ET DU TYPE DE	
TRAITEMENT DANS LA POPULATION DES SUJETS	
VIH+.....	65
2.2.1 Influence du type d'anémie, des lymphocytes T CD4 des PVVIH	
.....	65
2.2.2 Influence du type d'anémie selon le sexe, le taux des lymphocytes CD4 et du type de	
traitement.....	68
2.3 ETAT DES PLAQUETTES SANGUINES, DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES	
ET DONNEES HEMATOLOGIQUES EN FONCTION DU NIVEAU DES	
LYMPHOCYTES CD4 CHEZ LES PVVIH.	
.....	71
3. PROFIL BIOCHIMIQUE DES PVVIH ET INFLUENCE DES LYMPHOCYTES	
CD4 ET DES TRAITEMENTS	
ANTIRETROVIRAUX.....	77
3.1 PROFIL BIOCHIMIQUE DES PVVIH.....	77

3.2 PROFIL BIOCHIMIQUE (SUBSTRATS, ENZYMES ET ELECTROLYTES) DES PVVIH EN FONCTION DES TRAITEMENTS PRESCRITS.....	80
4 STATUT EN VITAMINES A et E DES POPULATIONS VIVANT AVEC LE VIH.....	83
4-1 CONCENTRATIONS SERIQUES DES VITAMINES A ET E DES PVVIH.....	83
4.2 CONCENTRATIONS DES VITAMINES SERIQUES DANS LA POPULATION DES PVVIH EN FONCTION DE L'AGE, DU SEXE ET DES LYMPHOCYTES CD4.....	87
DISCUSSION.....	95
1 DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	96
2 PROFIL HEMATOLOGIQUE DES PVVIH.....	97
3 PROFIL BIOCHIMIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH.....	101
4 STATUT EN VITAMINES A ET E.....	100
CONCLUSION.....	105
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	108
ANNEXES.....	130

LISTE DES ABRÉVIATIONS

1,25-(OH) ₂ Vit D :	1,25-dihydroxyvitamine D ou 1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol
3TC :	Lamivudine,
AMH :	Anémie microcytaire hypochrome
AMA :	Anémie macrocytaire
ANN :	Anémie normocytaire normochrome
ATP :	Adénosine-5'-triphosphate ou adénosine triphosphate
ABC :	Abacavir
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARN :	Acide ribonucléique
ARV :	Antirétroviraux
AZT :	Azidothymidine ou zidovudine(ZVD)
CA :	Capside
Ca ²⁺ :	Ion Calcium
Ca-P :	Calcium- Potassium
CCMH :	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD4 :	Cluster de différenciation 4
CD8 :	Cluster de différenciation 8
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CTL :	Lymphocytes T cytotoxiques
CTX :	Cotrimoxazole
ddC :	didesoxycytidine (2'-3'-didesoxycytidine) = zalcitabine
DDI :	Didanosine
d4T :	2'-3'-didehydro-2'-3'-dideoxythymidine = Stavudine
ELISA :	Enzyme-linked immunosorbent assay,

Env	:	Envelope protein
Gag	:	Polyprotein and an acronym for Group Antigens (ag).
gp	:	Glycoprotéines
GR	:	Globules rouges
Hb	:	Hémoglobine
HPLC	:	Chromatographie liquide à haute performance
Ht	:	Hématocrite
lymphocytes T	:	(T = thymus)
LB	:	Lymphocyte « B » est l'abréviation de « bourse de Fabricius »
LD	:	Limites de détection
LT4	:	Lymphocyte thymus 4
MA	:	Matrice
Na ⁺	:	Ion Sodium
OMS	:	Organisation mondiale de la Santé
Pi	:	Phosphore inorganique
PO4	:	Phosphates
R T	:	Reverse transcriptase
PCR	:	Polymerase chain reaction
PTH	:	Parathormone
PVVIH	:	Personnes vivant avec le VIH
RT-PCR	:	Reverse transcription polymerase chain reaction
SIDA	:	Syndrome d'immunodéficience acquise
SIV	:	Simian Immunodeficiency Virus ou VIS : Virus de l'Immunodéficience Simienne
TTT	:	Traitement

TR	:	Transmembranaire
TriTTpie	:	Trithérapie (3TC+AZT+EF ou 3TC+AZT+NEV)
UV	:	Ultraviolet
VGM	:	Volume globulaire moyen
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine
WHO	:	World Health Organization

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : Ultrastructure et structure moléculaire du VIH	10
Figure 1a: Structure du VIH	8
Figure 1b: Schéma des gènes de structure	10
Figure 1c: Schéma des gènes de régulation	10
Figure 2 : Cycle de réplication du VIH	12
Figure 3 : Cycle de fer, structures de l'hème et de la ferritine	21
Figure 4 : Obtention, stockage et utilisation des rétinoïdes naturels.....	28
Figure 5 : Biosynthèse du tocophérol	30
Figure 6 : La relation entre une bonne nutrition et le VIH/SIDA.....	36
Figure7 : Tests rapides (DETERMINE [®]) utilisés pour la détection des anticorps anti-VIH	47
Figure 8 : Tests rapides (GENIE II) utilisés pour la détection des anticorps anti-VIH.....	48
Figure 9 : Répartition des PVVIH et des témoins VIH Négatif selon le type d'anémie et la macrocytose isolée	66
Figure10 : Répartition des thrombopénies chez les personnes vivant avec le VIH (hommes et femmes) et chez les sujets VIH négatif	74
Figure11 : Répartition des neutropénies chez les personnes vivant avec VIH (hommes et femmes) chez les sujets VIH négatif.....	75
Figure 12: Niveau de réduction des concentrations en vitamines A et E chez les Personnes vivant avec le VIH.....	84
Figure13 : Statut vitaminique (A, E) des PVVIH en fonction du sexe.....	86
Figure13a: Statut vitaminique (A, E) des PVVIH de sexe masculin.....	86
Figure13b: Statut vitaminique (A, E) des PVVIH de sexe féminin.....	86

Figure 14 : Niveau de diminution des concentrations en vitamine A selon l'âge chez les personnes vivant avec le VIH.....	88
--	----

Figure 15 : Niveau de diminution des concentrations en vitamine E selon l'âge chez les personnes vivant avec le VIH.....	90
--	----

LISTE DES TABLEAUX

		Pages
Tableau I	Définition des différentes anomalies hématologiques.....	51
Tableau II	Valeurs de référence des marqueurs biochimiques recherchées.....	53
Tableau III	Répartition des personnes vivant avec le VIH par tranche d'âge et de sexe	60
Tableau IV	Répartition des personnes vivant avec le VIH selon le type de virus.....	61
Tableau V	Répartition du niveau d'anémie chez les sujets VIH positif et VIH négatif.....	63
Tableau VI	Niveau d'anémie des sujets VIH positif par tranche de lymphocytes CD4 et par type de VIH.....	64
Tableau VII	Type d'anémies chez les PVVIH.....	67
Tableau VIII	Type d'anémie chez PVVIH de sexe masculin en fonction du taux des lymphocytes CD4, du type de VIH et du traitement.....	69
Tableau IX:	Type d'anémie chez les PVVIH de sexe féminin en fonction du taux des lymphocytes CD4, du type de VIH et du type de traitements	70
Tableau X:	Valeurs moyennes des Plaquettes et de Polynucléaires Neutrophiles chez les PVVIH et les Témoins	72
Tableau XI:	Nombre total des thrombopénies et neutropénies par tranche de CD4.....	73
Tableau XII:	Données hématologiques chez les personnes vivant avec le VIH avant le traitement et au cours du traitement.....	76
Tableau XIII:	Valeurs moyennes des substrats et enzymes des sujets VIH positif et des témoins VIH négatif.....	78
Tableau XIV	Valeurs moyennes des électrolytes biochimiques des PVVIH et des Témoins VIH négatif.....	79
Tableau XV :	Concentrations des substrats, enzymes et électrolytes des PVVIH sans et Sous traitement.....	82

TableauXVI : Répartition des personnes vivant avec le VIH en fonction de leur statut en vitamine A et E.....	85
TableauXVII Concentrations moyennes en vitamines A et E sériques en fonction de l'âge chez les PVVIH	88
TableauXVIII Concentration moyennes en vitamines A et E sériques en fonction du sexe des PVVIH.....	91
Tableau XIX: Concentrations en vitamines A et E par tranche de CD4.....	93
Tableau XX : Concentrations en vitamines A et E des personnes vivant avec le VIH sous et sans traitement antirétroviraux.....	94

INTRODUCTION

La pandémie du VIH/SIDA représente un véritable fléau sanitaire. Trente neuf millions de personnes sont atteintes de VIH/SIDA dans le monde dont 25 millions en Afrique Subsaharienne qui a enregistré 1 300 000 cas de décès en 2012 (WHO/UNAIDS, 2011). Malheureusement, la Côte d'Ivoire est parmi les pays les plus touchés en Afrique de l'Ouest avec un taux de prévalence de 3,4% en 2009 (UNAIDS, 2010).

Les premiers stades de l'infection à VIH sont asymptomatiques. Cependant, l'évolution de la maladie entraîne un affaiblissement du système immunitaire et une vulnérabilité accrue aux infections opportunistes conduisant au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) en l'absence de traitement. Le SIDA est le dernier stade de la maladie qui peut se déclarer plus tardivement chez certaines personnes (parfois 10 à 15 ans plus tard). Les traitements actuels ne permettent aucune guérison, mais empêchent la multiplication du virus. Ces traitements entraînent donc un ralentissement de la prolifération du virus en absence de vaccin. Malgré les campagnes de prévention et la disponibilité des antirétroviraux, les difficultés liées à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont nombreuses telles que les difficultés psychosociales faite d'angoisses, de frustrations et d'humiliations diverses, mais aussi de difficultés à exprimer cette douleur (Kleinman *et al.*, 1997); les difficultés financières et d'entretien des enfants accentuant significativement leur paupérisation déjà en cours, conduisant les plus démunis vers l'épuisement financier (Hassoun J, 1997; Ouédraogo *et al.*, 2005; Egrot M, 2007). Pour améliorer cette situation, l'OMS a publié tout récemment de nouvelles lignes directrices sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (WHO, 2013).

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui est l'agent causal du SIDA est un rétrovirus qui s'attaque aux cellules du système immunitaire et les détruit ou les rend inefficaces. Pour expliquer ce phénomène, de récentes études de Pan *et al.* en 2013 ont montré que le virus réduit considérablement le contact entre les lymphocytes T (T = thymus) qu'il infecte et d'autres cellules de notre système immunitaire, contact indispensable au déclenchement des réponses immunitaires. En réalité, les lymphocytes T, cellules-clés du système immunitaire, doivent entrer en contact avec des "cellules présentatrices d'antigènes" pour déclencher les réponses immunitaires. Ce point de contact appelé "synapse immunologique" est complexé par le "Negative Regulatory Factor" (Nef), protéine virale intracellulaire qui affecte les voies de signalisation (Thoulouze *et al.*, 2006).

Toutefois, bien avant que ne soit découverte l'affection du système immunitaire par le VIH, il avait été établi un lien entre la malnutrition (malnutrition par carence protéino-énergétique ou carence en micronutriments tels que vitamines ou minéraux) et les maladies infectieuses

(WHO/FAO, 2002). Ainsi, la malnutrition réduit l'immunité, alors que l'infection épuise parfois les réserves de nutriments et d'énergie et conduit à son tour à des infections plus fréquentes et plus graves comme la rougeole, la tuberculose et les maladies diarrhéiques, particulièrement dans les pays en développement (Thorne-Lyman *et al.*, 2010). Par conséquent, malnutrition et maladies infectieuses agissent de concert dans un cercle vicieux nuisant à la santé des populations malades avec des effets souvent dévastateurs pouvant entraîner la mort (Thorne-Lyman *et al.*, 2010). L'importance des macronutriments n'est plus à démontrer au cours de l'infection à VIH aussi bien chez les sujets asymptomatiques que symptomatiques. En effet, les études indiquent que l'insuffisance des apports énergétiques, associée à des besoins accrus dus à l'infection à VIH et aux infections qui y sont liées, est le principal moteur de la perte de poids et de l'émaciation des sujets infectés par le VIH (WHO, 2002).

En ce qui concerne les micronutriments (vitamines et oligoéléments), leur carence est certes moins visible que la malnutrition protéino-énergétique, néanmoins, cette carence est fréquente dans les pays en développement et représente la principale cause de décès et d'invalidité (Thorne-Lyman *et al.*, 2010). Les micronutriments bien que présents en très petite quantité dans l'organisme, restent indispensables à son bon fonctionnement, en agissant dans les défenses immunitaires, la protection et le renouvellement cellulaire (Chesney, 2010). Certains renforcent l'organisme dans la lutte contre l'infection à VIH ; il s'agit notamment du magnésium, du zinc, du sélénium et des vitamines A, E, D, C, B₁, B₆, B₁₂ (Gelas and Tronel 2010).

La nutrition pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA est une composante souvent négligée mais pourtant vitale dans la prise en charge des patients. Certes, une bonne alimentation ne peut ni guérir, ni prévenir l'infection par le VIH, mais elle contribue à maintenir et à améliorer l'état physique d'une personne atteinte du VIH/SIDA ainsi que l'état physiologique de son organisme tout en retardant l'évolution de l'infection. Par conséquent, elle améliore la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH (WHO/FAO, 2002). Les soins et le soutien en matière de nutrition sont importants dès les premiers signes de l'infection pour prévenir le développement des carences nutritionnelles (WHO, 2002).

En Côte d'Ivoire, peu d'études ont été consacrées sur le binôme micronutriment/maladie infectieuse (M'boh *et al.*, 2010). Celles qui existent, surtout dans le cas de l'infection à VIH, ont occulté les aspects biologiques et surtout biochimiques comme le dosage des micronutriments (Becquet *et al.*, 2005a et b). Compte tenu du lien entre la carence en micronutriments et la progression clinique de l'infection à VIH en terme de mortalité et de morbidité, le problème de la supplémentation en micronutriments se pose chez les personnes vivant avec le VIH (Viard *et al.*, 2011).

Il s'agit d'une étude préliminaire qui se propose de relever les anomalies hématologiques, biochimiques et les perturbations en micronutriments chez les patients atteints de VIH/SIDA.

L'objectif général de cette étude était d'évaluer le statut en micronutriments et de déterminer les profils biochimique et hématologique des personnes vivant avec le VIH comparativement aux témoins.

Pour atteindre cet objectif général, différents objectifs spécifiques ont été fixés :

- 1- Décrire le profil hématologique des PVVIH
- 2- Déterminer le profil biochimique composé des substrats Glucose, Créatinine, Cholestérol Total, Cholestérol HDL, Cholestérol LDL, Triglycéride, Fer sérique, des enzymes ASAT, ALAT, Amylase, des électrolytes sanguins : Calcium, Magnésium, Phosphore et des concentrations sériques du rétinol (vitamine A) et de l'Alpha-tocophérol (vitamine E) chez les PVVIH
- 3- Etablir une relation entre le taux des lymphocytes T CD4+ et les micronutriments, les profils hématologique et biochimique.

Pour une meilleure lisibilité du travail, le présent manuscrit est divisé en trois parties. La première partie a trait aux revues bibliographiques ; la deuxième partie concerne le matériel et la méthodologie utilisés. La troisième partie présente les résultats obtenus suivie de la discussion, de la conclusion.

REVUES BIBLIOGRAPHIQUES

1- INFECTION A VIH ET LE SIDA

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), révélé en 1981 représente le terme de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Grmek, 1995 ;WHO/UNAIDS, 2011) qui appartient au genre Retroviridae et au sous-groupe des Lentivirus (Weissenhorn *et al.*, 1997).

1.1 LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)

Deux sérotypes sont actuellement connus : le VIH1 de répartition mondiale et le VIH2 surtout présent en Afrique de l'Ouest (Peeters *et al.*, 2000 ; Damond *et al.*, 2005). Le VIH 1 est constitué de 3 groupes différents : Un groupe majoritaire noté M pour Major, un groupe N (pour non M et non O), et un groupe noté O dénommé Outlier (Barré-Sinoussi, 1996 ; Simon *et al.*, 1998). Le deuxième groupe N étant proche du virus Simian Immunodeficiency Virus (SIV) a montré le lien anthropozoologique établi entre le VIH1 et le SIV du chimpanzé (Corbet *et al.*, 2000). Au sein de ces trois groupes, il existe neuf sous-types définis par une lettre A, B, C, D, F, G, H, J et K. En Europe et en Amérique, c'est le sous-type B qui est prépondérant. Par contre, au niveau des pays d'Afrique et d'Asie, ce sont les sous-types C et A qui prédominent (Janssens *et al.*, 1997 ; UNAIDS, 1997 ; Peeters *et al.*, 2000).

Chacun de ces groupes comprend un nombre important de sous-groupes et sans cesse de nouveaux variants sont découverts du fait des erreurs qui se produisent au cours de la retro transcription de l'ARN viral. Eu égard à de nouvelles mutations sur le génome viral, la mise au point de nouvelles molécules antivirales et surtout de vaccin s'en trouve particulièrement compliquée (Mullins *et al.*, 2011).

1.1.1 Description du virus : Structure et composition du génome viral

Le VIH a été isolé en 1983 par l'équipe du professeur Luc Montagnier à l'Institut Pasteur de Paris. Le virus apparait en microscopie électronique comme une particule sphérique de +80 à 120 nanomètres de diamètre. Il est relativement fragile car détruit par la chaleur (60°C) et par les antiseptiques (alcool, eau de Javel...). Parasite obligatoire, il ne peut survivre plus de 5 à 6 heures hors d'une cellule (Montagnier, 1998).

1.1.1.1 L'enveloppe virale

Elle est constituée d'une double couche (bicouche) lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 est transmembranaire tandis que la gp120, est une molécule de surface du VIH. Les deux protéines participent à la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane phospholipidique de la cellule (figure 1a) (Zanetti *et al.*, 2006 ; Zhu *et al.*, 2006 ; Lu *et al.*, 2011).

1.1.1.2 La capsid

Elle est constituée d'une capsid externe et d'une capsid interne (figure 1a). La capsid virale interne ou nucléocapsid est formée d'une couche plus profonde de protéines p24 dénommée p24 gag ou CA p24. La nucléocapsid encore appelée complexe d'intégration est la partie du virus qui va intégrer le au cytoplasme de la cellule hôte. C'est une coque protéique rigide, dont la forme cubique, hélicoïdale, mixte etc. est partiellement caractéristique du virus. En réalité, le génome du VIH est doublement protégé (Paillard *et al.*, 2002 ; Zanetti *et al.*, 2006 ; Zhu *et al.*, 2006).

1.1.1.3 Le core : génome et protéines associées

Le génome du VIH est constitué de deux molécules identiques d'ARN simple brin de 9430 paires de bases (9,43kb) qui sont associées à des enzymes, à savoir deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32). La transcriptase inverse (reverse transcriptase) va permettre la transformation de l'ARN viral en ADN proviral. Une enzyme, l'endonucléase, va permettre la pénétration de l'ADN viral dans le noyau du lymphocyte thymus 4 (LT4). L'intégrase va permettre l'insertion de l'ADN viral dans l'ADN des chromosomes du LT4. L'ADN polymérase va transcrire l'ADN viral intégré dans l'ADN du LT4 en ARNm qui vont sortir du noyau et rejoindre les ribosomes cytoplasmiques pour la traduction du code génétique en protéines (Rong *et al.*, 2003 ; Damgaard *et al.*, 2004 ; Watts *et al.*, 2009).

Une protéase va intervenir en phase finale, lorsque les messagers viraux vont induire la fabrication des protéines virales au niveau des ribosomes du lymphocyte parasité, pendant la phase dite de maturation (Wang *et al.*, 2008 ; Watts *et al.*, 2009).

Le génome viral comporte trois gènes principaux (Gag, Pol et Env) codant pour les protéines de structure qui sont respectivement les antigènes de la nucléocapsid, les enzymes nécessaires et les protéines de surface des virions (figure 1b) (Coffin, 1992a ; Barré-Sanoussi, 1996). En plus, il existe 2 régions particulières entre les gènes Pol et Env qui contiennent 6 gènes de régulation (tat, rev, nef, vif, vpr et vpx) codant pour des protéines de régulation (figure1c). Ces gènes sont caractéristiques du sous-groupe des lentivirus auquel appartient le VIH (Wang *et al.*, 2008 ; Watts *et al.*, 2009). Ces protéines sont particulièrement importantes dans la réplication, la transcription et

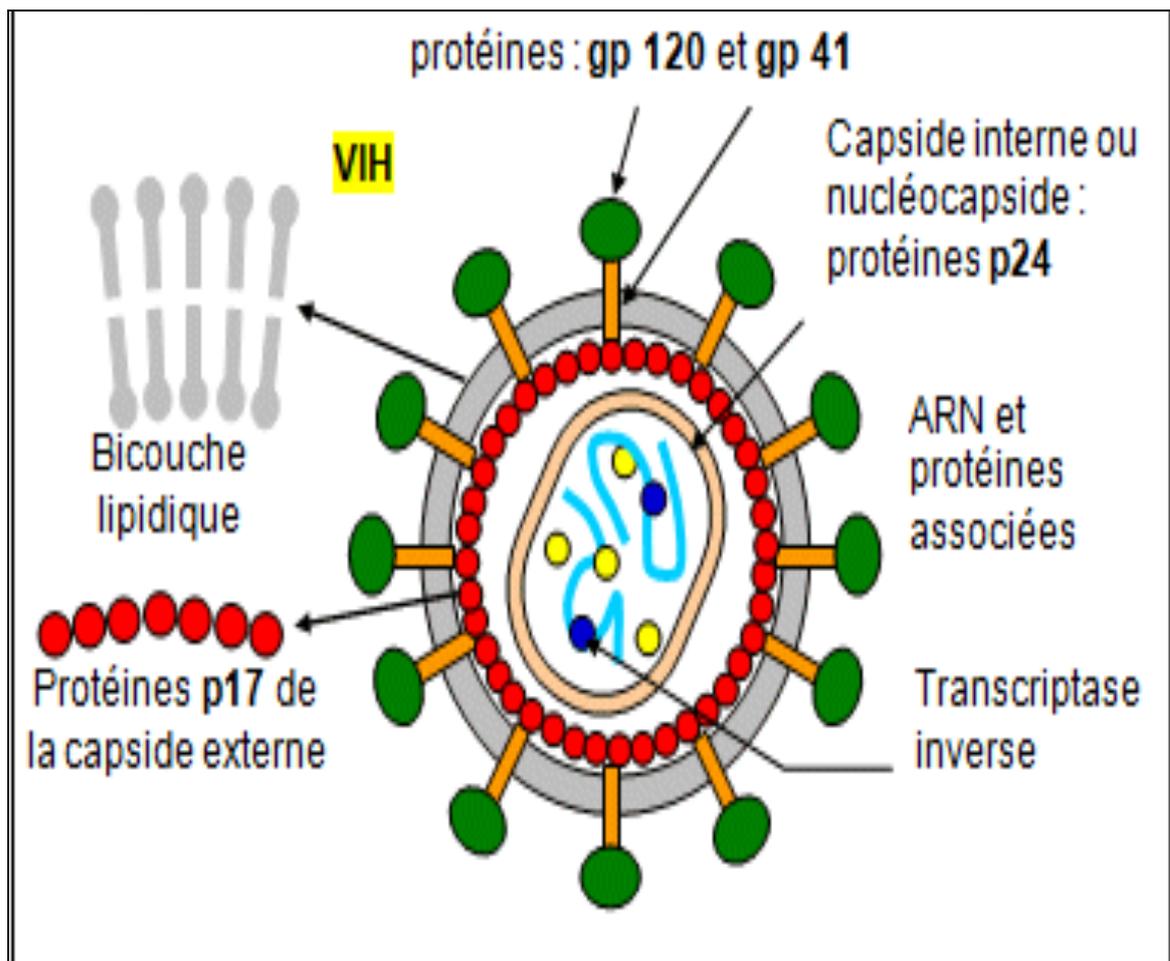


Figure 1a : Structure du VIH (Dolisi, 2011)

la libération des ARN viraux du noyau (Peterlin, 1995). Le génome comporte en plus, des séquences spécifiques, situées à ses extrémités (5'UTR et 3'UTR). Une fois retranscrit sous la forme d'ADN double brin, il s'exprime par le biais de deux ARN messagers, qui aboutissent à la synthèse de trois protéines. Ces protéines sont ensuite clivées par des protéases, pour aboutir aux différentes protéines virales (figure 1).

1.1.2 Cellules cibles du VIH

Pour l'essentiel, les cellules infectées par le VIH sont celles qui expriment à leur surface la molécule CD4 et les co-récepteurs CCR5 ou CXCR4 (Levy, 1998). Le récepteur CD4, en effet, présente une haute affinité pour la molécule gp120. Outre les lymphocytes T CD4, les monocytes-macrophages, les cellules folliculaires dendritiques, les Lymphocytes B (LB), les cellules de Langerhans cutanées et les cellules de la microglie cérébrale qui expriment aussi ce récepteur CD4, peuvent être contaminées (Levy, 1998).

1.1.3 Cycle de réplication du VIH

Les différentes étapes de ce cycle sont essentielles pour comprendre à la fois la physiopathologie de l'infection à VIH et les traitements que l'on peut opposer à cette infection. Les principales étapes du cycle répliatif du virus sont communes à tous les rétrovirus (figure 2) (Barré-Sanoussi, 1996 ; Rothe *et al.*, 1996).

1.1.3.1 Fixation et pénétration du virus dans la cellule

La glycoprotéine gp 120 reconnaît le CD4 qui est donc le récepteur du VIH sur la cellule cible et permet au virus de se fixer sur le lymphocyte T4. Mais le VIH a besoin d'un second récepteur appelé corécepteur aux chemokines (deux types : CCR5 dans les infections précoces et CXCR4 dans les infections tardives) lui aussi porté à la surface de la cellule cible, pour pénétrer dans cette cellule. La glycoprotéine gp41 achève la fixation GP120-CD4 réalisant ainsi la fusion des membranes virale et cellulaire. Ceci permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme. Les deux capsides se dissocient (décapsidation), libérant l'ARN viral dans le cytoplasme (Rothe *et al.*, 1996).

1.1.3.2 Transcription Intégration

Grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau grâce à l'endonucléase où il s'intègre au génome (l'ADN cellulaire) du lymphocyte sous l'action de l'intégrase. L'ADN viral fait maintenant intégralement partie du génome cellulaire, car cette modification est définitive et irréversible. Il est ensuite transcrit en ARN (Rothe *et al.*, 1996).

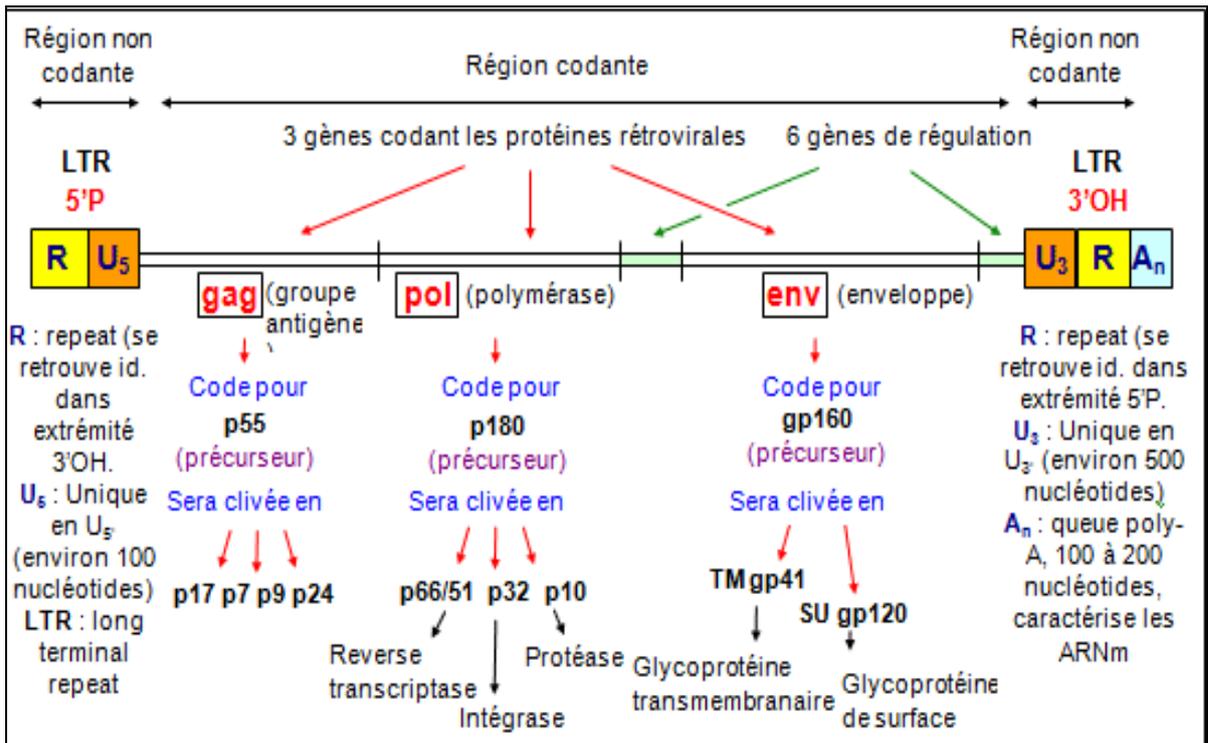


Figure 1b : Schéma des gènes de structure (Dolisi, 2011)

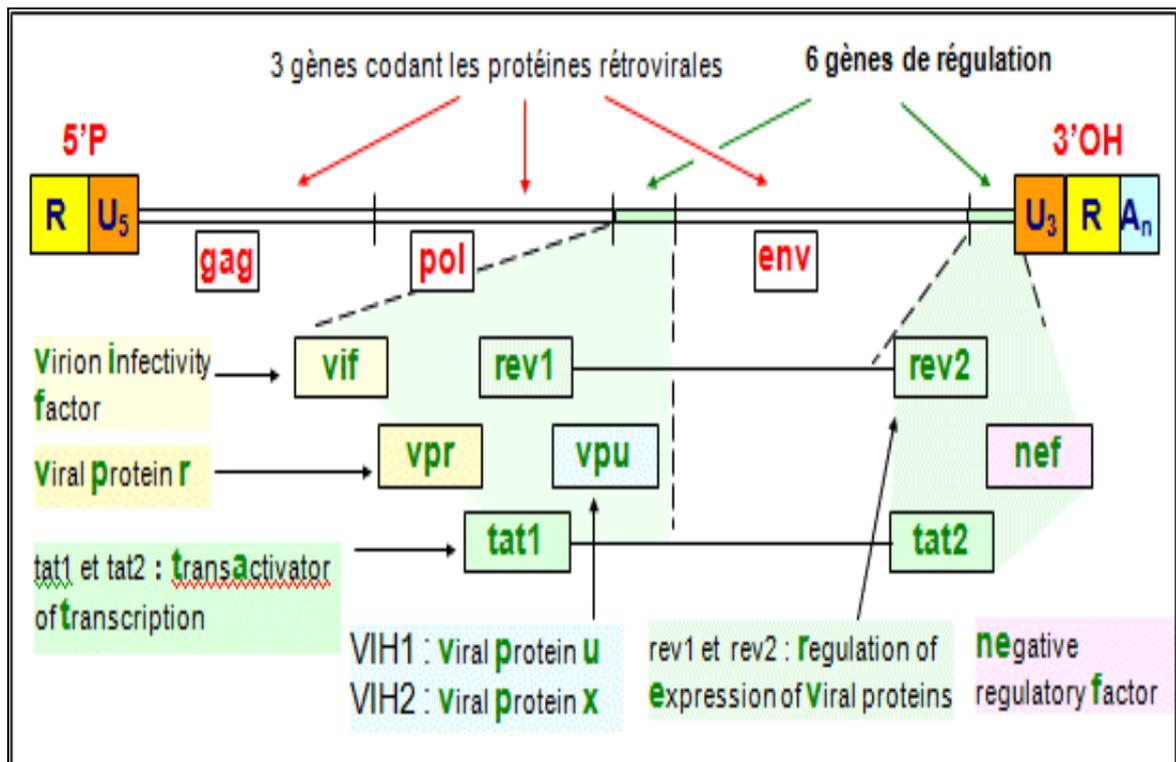


Figure 1c : Schéma des gènes de régulation

Figure 1 : Ultrastructure et structure moléculaire du VIH (Dolisi, 2011)

1.1.3.3 Traduction

Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases pour donner les différentes protéines du virus (Rothe *et al.*, 1996).

1.1.3.4 Assemblage, Maturation, Bourgeoisement et Libération de nouveaux virus

Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

Quant à la maturation, elle fait intervenir une protéase. L'action de cette enzyme est indispensable pour l'apparition de virus viables. Puis, le virus bourgeoine en emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales). Finalement, les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4 (Ho *et al.*, 1995 ; Rothe *et al.*, 1996).

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE

L'infection à [virus de l'immunodéficience humaine](#), si elle détermine à terme une immunodépression, induit initialement une réponse immunitaire qui peut, transitoirement chez certains sujets, contrôler l'infection au moins pendant un certain temps ([Philippon](#), 2007). Cette réponse immunitaire est :

- humorale, caractérisée par l'apparition d'anticorps qui va permettre le diagnostic biologique et sérologique de l'infection à [VIH](#) (Test ELISA et Western Blot),
- cellulaire, représentée par les lymphocytes T CD4 d'une part et surtout par les lymphocytes T [cytotoxiques](#) (CD8, CTL) qui représente l'un des mécanismes principaux de la lutte antivirale selon Delfraissy (1999).

Une fois installé, le réservoir principal du virus VIH est constitué par les lymphocytes T CD4 qui réalisent l'essentiel de la production virale. Après un certain temps, variable selon les individus, cette production virale devient incontrôlée et conduit à la destruction progressive du [système immunitaire](#) à travers la lyse d'environ 100 cellules T CD4 en moyenne par an. Outre la perte de CD4, il existe un déficit fonctionnel de ces lymphocytes lié à des troubles du réseau cytokinique selon Delfraissy (1999).

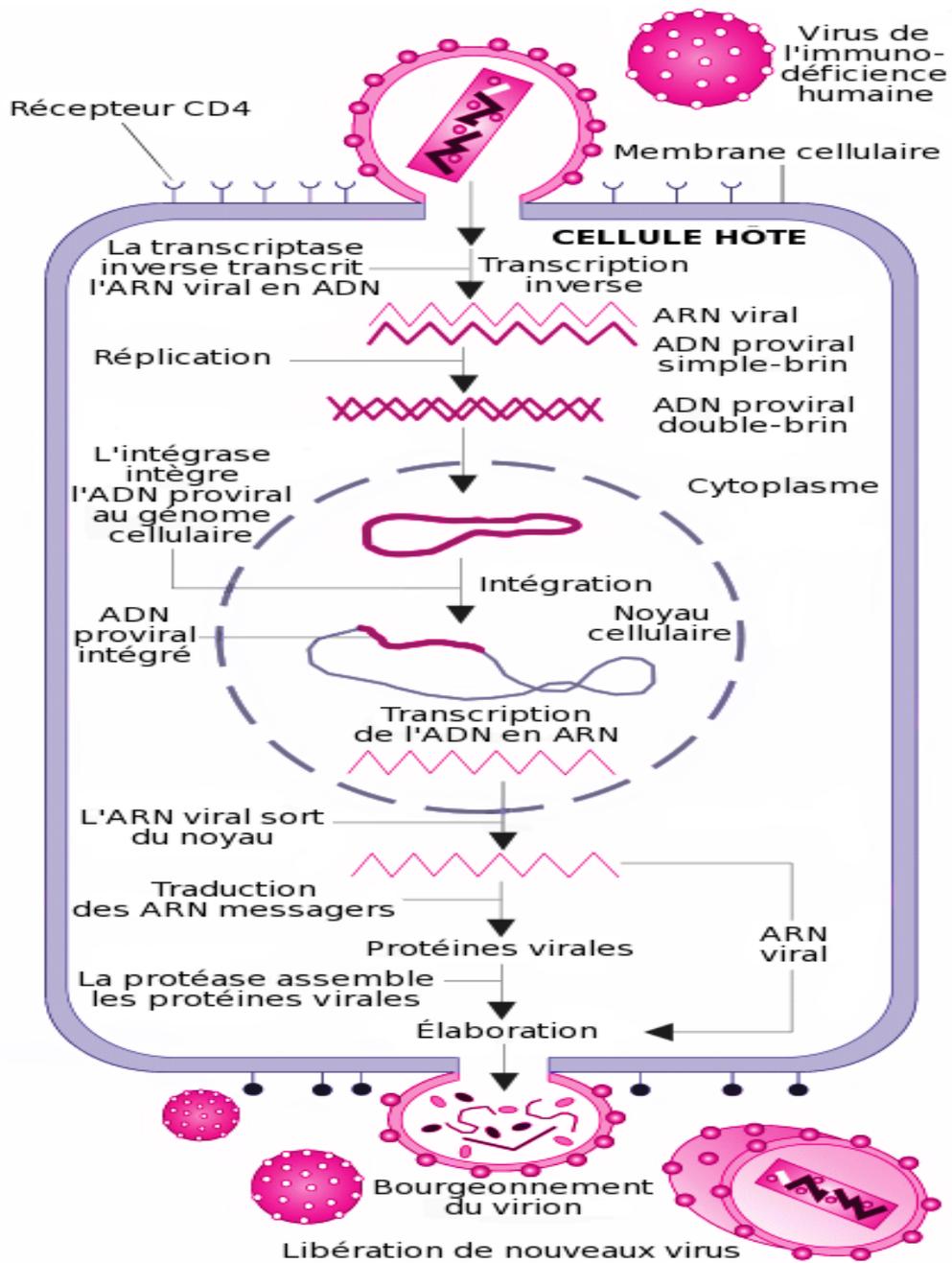


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH (Rothe *et al.*, 1996)

L'évolution du nombre de CD4 est variable chez les individus. Certains vont voir leurs CD4 disparaître en espace de 3 à 5 années (Progresseurs rapides). D'autres vont voir leur infection évoluer de façon extrêmement chronique, sur plus de 15 ans (non Progresseurs à long terme et infection par le VIH2) (Delfraissy, 1999).

Les conséquences directes de la réplication du VIH au sein de l'organisme sont la diminution lente et progressive du nombre de lymphocytes CD4 pendant plusieurs années. A cette diminution des CD4 s'ajoute un déficit qualitatif de nombreuses fonctions du système immunitaire conduisant au déficit immunitaire constitutif du SIDA ([Philippon, 2007](#)).

La persistance du virus dans l'organisme se fait non seulement par la réplication virale dans des cellules productrices qui, non seulement conduit à l'infection de nouvelles cellules, mais aussi par la division cellulaire des cellules mémoires contenant du provirus. Ces cellules mémoires à provirus constituent un réservoir viral extrêmement stable et persistant et sont à l'origine de la production de virus en l'absence de traitement ou lors des interruptions thérapeutiques. Par conséquent, l'infection de l'organisme est donc définitive et va persister toute la vie du sujet infecté ([Philippon, 2007](#)).

1.3 EPIDEMIOLOGIE – TRANSMISSION

L'infection à VIH touche actuellement tous les pays du monde compte tenu notamment des moyens de communications et des activités humaines. Le mode de transmission le plus répandu est la transmission sexuelle (WHO/UNAIDS, 2011).

1.3.1 Epidémiologie

En 2012, l'OMS estimait à 35,3 millions (UNAIDS, 2013) le nombre des personnes vivantes avec le VIH dans le monde dont 25 millions en Afrique Subsaharienne et 3,7 millions d'enfants de moins de 15 ans. Après l'Afrique subsaharienne, les régions les plus fortement touchées sont les Caraïbes, l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, où 1 % des adultes vivait avec le VIH en 2011 (WHO/UNAIDS, 2011). Un million sept cents mille (1 700 000) adultes et 250 000 enfants sont morts du sida en l'an 2012 (UNAIDS, 2013).

À l'échelle mondiale, le nombre de nouvelles infections à VIH continue de diminuer. Les baisses les plus importantes des nouveaux cas d'infections à VIH depuis 2001 ont été observées dans les Caraïbes (42%) et en Afrique subsaharienne (25 %) (WHO/UNAIDS, 2011). En 2012, le nombre de nouveaux cas d'infections est estimé à 2,7 millions dans le monde dont 320 000 enfants (UNAIDS, 2013).

1.3.2 Transmission

Le VIH est bien sûr contenu dans le sang, mais également dans le sperme et les sécrétions cervico-vaginales. Dans les autres [liquides biologiques](#) (larmes, salive), la quantité de virus est beaucoup plus faible. La transmission du VIH dépend de deux facteurs que sont la charge virale présente du milieu contaminant et l'impact de la profondeur ou de l'intimité de la contamination. Ainsi, une ulcération et une plaie sont des facteurs qui facilitent la transmission sexuelle. La profondeur de l'inoculation est le facteur déterminant dans le cadre d'une contamination par piqûre ou blessure. Les modes de transmission du VIH sont bien connus ; il s'agit de la transmission sexuelle qui est le mode le plus fréquent, viennent ensuite la transmission sanguine (sang et [produits dérivés du sang](#)) et la transmission de la mère à l'enfant à la période terminale de la grossesse, au moment de l'accouchement puis lors de l'allaitement) (WHO/UNAIDS, 2011).

1.4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1.4.1 Diagnostic direct

1.4.1.1. Tests de biologie moléculaire

Deux tests sont majoritairement utilisés. Ce sont le test de RT-PCR dont le seuil de la technique est de 400 copies/mL et la technique dite d'ADN branché dont le seuil est de 50 copies d'ARN VIH/mL (Huraux, 2003 ; [Philippon](#), 2007).

La mesure de l'ARN viral présente un intérêt pronostic. Schématiquement, plus la charge virale est élevée (supérieure à 30000 copies) plus la vitesse de chute des CD4 est importante (Huraux, 2003 ; [Philippon](#) 2007). La mesure de l'ADN proviral, pratiquée uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques ou d'études particulières, peut être un marqueur prédictif plus intéressant que l'ARN (Huraux, 2003 ; [Philippon](#) 2007).

1.4.1.2. Recherche d'antigènes p24

Par la technique ELISA qui précède de quelques jours l'apparition des anticorps présents dans 50 à 70 % en cas de primo-infection et la recherche d'ARN viral par la technique de PCR qui est plus sensible lors de la primo-infection (Peeters *et al.*, 2000, ; Huraux, 2003 ; [Philippon](#), 2007).

1.4.1.3. Tests de résistance aux antirétroviraux

Le séquençage du virus de l'immunodéficience humaine consiste à déterminer la constitution génétique du virus. Ces tests génotypiques utilisés en cas d'échec thérapeutique ou dans le cadre épidémiologique, doivent être analysés parallèlement à ceux des dosages

pharmacologiques des médicaments pour apprécier la sensibilité des virus récemment transmis aux antirétroviraux (Huraux, 2003 ; [Philippon 2007](#)).

La mise à disposition de nouvelles molécules d'antirétroviraux inhibiteurs d'entrée du virus dans la cellule implique le développement de nouveaux tests de résistance (Huraux, 2003 ; [Philippon 2007](#)).

1.4.2. Diagnostic indirect

1.4.2.1 Séroconversion

Entre 2 et 12 semaines après une exposition au risque VIH, il est possible de détecter des anticorps vis à vis du virus de l'immunodéficience humaine (Philippon, 2007 ; Sharma et Marfatia, 2008).

1.4.2.2 Tests diagnostiques sérologiques

Le diagnostic indirect ou sérologique de l'infection repose sur la détection des anticorps sériques ; il reste dans la majorité des cas la démarche diagnostique la plus pertinente et la plus accessible (Huraux, 2003 ; Philippon, 2007).

- Tests de dépistage et de confirmation

Les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA sont actuellement les méthodes de référence pour mettre en évidence les anticorps sériques. Le test ELISA utilise différents types d'antigènes, correspondant au VIH 1 et au VIH2 (Huraux, 2003).

Les tests combinés antigène-anticorps associent un test ELISA pour la détection des anticorps à un test ELISA pour la détection de l'antigène de capsid p24. Ils permettent la détection des premières phases de la primo-infection ([Philippon, 2007](#)).

Les tests rapides font appel à des techniques d'agglutination ou d'adsorption des complexes antigène-anticorps sur membrane. Ils peuvent être faits en 30 minutes. Ils constituent un excellent recours en cas d'urgence, mais sont de moindre sensibilité, notamment en cas de primo-infection (Huraux, 2003 ; Phillipon, 2007).

La spécificité des tests ELISA est élevée, de l'ordre de 99,2 à 99,8% (Mylonakis *et al*, 2000). Cependant, en cas de réaction positive un test de confirmation reste obligatoire permettant de poser un diagnostic définitif d'infection ou au contraire de l'exclure.

La technique de référence pour le test de confirmation est le *Western-blot* (Loussert-Ajaka *et al.*, 1994). Un sérum est considéré comme positif pour VIH-1 lorsqu'il présente au moins un anticorps dirigé contre une protéine d'enveloppe (gp120, gp41) associé à au moins un anticorps dirigé contre une protéine interne du virus (protéine de core : p55, p24, p17) ou une protéine

enzymatique (p68, p51, p34). L'interprétation des *Western-blot*s spécifiques du VIH-2 suit les mêmes règles (Huraux, 2003 ; [Philippon](#) 2007).

1.4.3 Suivi biologique et radiographique

Le suivi biologique complète l'interrogatoire et l'examen clinique (Huraux, 2003 ; Delfraissy, 2004 ; WHO/UNAIDS, 2011). Le bilan initial comporte outre la confirmation de la sérologie VIH par deux prélèvements (2 Elisa et 1 Western blot), un [hémogramme](#) (recherche de thrombopénies), une numération des marqueurs CD4 pour apprécier l'état immunitaire, un [bilan hépatique](#) (TGO, TGP, Gamma GT), des sérologies des infections à transmission sanguine ou sexuelle (syphilis, hépatite B, hépatite C), des sérologies d'infections opportunistes (toxoplasmose, cytomégalovirus, etc.), une charge virale, une Intradermoréaction (IDR), une radiographie du thorax. Par la suite, sont réalisés tous les trois mois ou tous les six mois un contrôle de l'hémogramme, des lymphocytes T CD4, la charge virale, et des sérologies (syphilis, hépatite B, hépatite C, toxoplasmose, cytomégalovirus) en fonction du statut, du bilan initial et du mode de vie de la personne. La pente des lymphocytes CD4 est un élément important dans la décision thérapeutique, d'où l'intérêt d'un suivi régulier effectué en moyenne au minimum 2 fois par an, chez les sujets non traités, en pratique tous les 3 mois (Delfraissy, 2004 ; WHO/UNAIDS, 2011).

En Côte d'Ivoire, L'importance de la prise en charge et du suivi biologique des patients VIH a permis la création en 2001 d'un Programme National de prise en charge des personnes vivant avec le VIH et la mise en place d'une gestion intégrée du Paquet Minimum des Activités Biologiques en accord avec le Fonds mondial de lutte contre le SIDA. Les examens biologiques effectués sont le test de dépistage, la Numération Formule Sanguine, les tests biochimiques tels que les transaminases, la glycémie, la créatinine, le test de grossesse, la microscopie, le comptage des CD4, la mesure de la Charge Virale (Anonyme 2, 2005)

1.5 ASPECTS CLINIQUES

1.5.1 Période asymptomatique

Dans la plupart des cas, le sujet atteint ne présente aucun symptôme de la maladie. Toutefois, les premiers signes surviennent le plus souvent 10 à 15 jours après la contamination (Schacker *et al.*, 1996 ; Vanhems *et al.*, 1997, 1999). Ce sont des adénopathies généralisées, notamment cervicales et axillaires qui vont régresser progressivement, en l'absence de toute thérapeutique. Cette situation est due à la diminution progressive des lymphocytes T qui sont détruits par le virus. L'effet qu'entraîne le VIH sur la nutrition, en diminuant l'apport alimentaire et l'absorption de nutriments (vitamines et minéraux), commence pendant cette période asymptomatique (Piwoz et Preble 2000).

1.5.2 Infection symptomatique précoce ou Primo-infection

Pendant la période de primo-infection, les premiers symptômes du système immunitaire affaibli apparaissent. Les affections courantes sont des infections fongiques de la bouche et d'autres muqueuses (muguet). Il apparaît également la fièvre, les courbatures, l'asthénie, les adénopathies disséminées, l'éruption cutanée (morbilliforme, zona), l'angine avec dysphagie pouvant simuler une mononucléose infectieuse (Tindall and Cooper , 1991 ; Schacker *et al.*,1996 ; Vanhems *et al.*, 1997, 1999). Il peut exister un hématome et un saignement excessif ; tout comme les affections pulmonaires comme la pneumonie bactérienne, la tuberculose, la perte de poids et la diarrhée chronique. Des manifestations neurologiques (syndrome méningé, méningite, encéphalite, paralysie faciale, méningoradiculite) peuvent également apparaître. Dans tous les cas, les manifestations de cette primo-infection qui durent entre quelques jours et quelques semaines, vont disparaître et guérir (Vanhems *et al.*, 1997, 1999 ; Piwoz et Preble 2000 ; Levy, 2007).

1.5.3 Infection aiguë

Le VIH est cause de symptômes d'infection aiguë. Il peut s'agir d'infections cutanéomuqueuses non spécifiques (dermite séborrhéique, candidose linguale, orale, génitale ou péri-anale, Prurigo ou prurit avec xérodémie, folliculite, zona multimétamérique, proliférations de verrues, condylomes) et de symptômes constitutionnels (Sueurs nocturnes, fièvre modérée, mais persistante, courbatures, altération de l'état général avec amaigrissement). Il peut également s'agir d'atteintes hématologiques (thrombopénie), d'atteintes gynécologique (salpingite, dysplasie du col ou carcinome *in situ*) et plus rarement de neuropathies périphériques. Ces symptômes disparaissent spontanément, généralement en l'espace d'une à six semaines après l'infection. La charge virale est élevée à ce stade, ce qui rend le risque de Transmission Mère-Enfant du VIH plus élevé. A ce stade, la détection des anticorps anti-VIH par les tests standards est difficile à cause de l'absence d'anticorps anti VIH. Cette phase d'infection dure généralement une à trois semaines (Vanhems *et al.*,1999 ; Piwoz et Preble, 2000).

1.5.4 Infection symptomatique tardive

Cette étape constitue officiellement le stade appelé SIDA et est définie par :

La présence des pathologies opportunistes diverses et autres complications graves : respiratoires (pneumocystose, tuberculose pulmonaire, etc.), neurologiques (toxoplasmose cérébrale, cryptococcose, etc.), digestives (diarrhée, dysphagie, douleurs abdominales), cutanées (herpès chronique, Cryptococcose), oculaire (CMV, toxoplasmose, herpès), lymphomes malins hodgkiniens ou surtout non hodgkiniens, néoplasies sexuellement transmissibles (Vanhems *et*

al.,1999 ; Piwoz et Preble, 2000). La numération des lymphocytes T4 révèle un taux de CD4 < 200 avec une charge virale VIH élevée. Dans les pays industrialisés, la durée moyenne entre l'infection par le VIH et le diagnostic du SIDA est de huit à 10 ans. Dans les pays en développement, cette durée est plus courte suite à l'exposition à des pathogènes et maladies infectieuses, au manque de soins et à la malnutrition (Grant *et al*, 1997 ; Morgan *et al*, 1997 ; Greenberg *et al*, 1998 ; Piwoz et Preble, 2000).

1.6 TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH

L'objectif du traitement est d'empêcher la multiplication du virus en agissant sur les étapes de la réplication (Piwoz et Preble, 2000 ; Huraux 2003)

1.6.1 Trithérapie

Le traitement antirétroviral repose à l'heure actuelle sur une trithérapie associant généralement 2 molécules INTI "inhibiteurs nucléosidiques de la Transcriptase inverse" (AZT et ddi/ddC/ 3TC ou d4T et ddI/3TC) à 1 molécule antiprotéase IP, "inhibiteur de protéase" (Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ritonavir, Amprénavir) ou 2 molécules INTI + 1 molécule INNTI "inhibiteurs non nucléosidiques de la Transcriptase inverse". Toutefois, l'association de 3 inhibiteurs nucléosidiques (AZT, 3TC, Abacavir) est également possible (WHO, 2002 ; Lynen, 2006).

En Côte D'Ivoire, la trithérapie utilise l'association de 2 molécules INTI (AZT+3TC) + 1 molécule INNTI (Efavirenz ou Névirapine) (Anonyme 2, 2005). Sous traitement, la charge virale doit baisser franchement après un mois. Cette baisse s'accompagne d'une remontée significative des CD4. Une surveillance [clinique et biologique](#) environ tous les 3 mois est nécessaire [pour évaluer l'efficacité](#) des ARV, le taux des CD4, la charge virale et la toxicité éventuelle du traitement (WHO, 2002 ; Lynen, 2006). L'OMS recommande en 2013, l'utilisation des antirétroviraux combinés, en associant en doses fixes, trois antirétroviraux de première intention dans un seul comprimé. Le schéma thérapeutique *Tenofovir + Lamivudine* (ou *Emtricitabine*) + *Efavirenz*) a été retenu parce qu'il est simple, moins toxique et peut être utilisé par toutes les populations, sauf chez les très jeunes enfants. Pour les enfants de moins de trois ans, le schéma thérapeutique doit comporter un autre médicament appelé *Lopinavir/ritonavir* (WHO, 2013).

La trithérapie, autrefois recommandée par l'OMS pour un seuil d'éligibilité à 200 cellules CD4/mm³ dans les pays pauvres, est désormais possible pour un seuil d'éligibilité à 350 CD4/mm³ depuis début 2010, en dehors de tout signe clinique (WHO, 2013). C'est seulement en janvier 2013 que le seuil d'éligibilité à la trithérapie est passé de 200 CD4/mm³ à 350 CD4/mm³ en Côte d'Ivoire.

1.6.2 Prophylaxie des infections opportunistes

Cette prophylaxie des infections opportunistes, basée sur la prescription du Triméthoprime-sulfaméthoxazole, doit être réalisée lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200 cellules/mm³ de sang ou lorsque son pourcentage est inférieur à 15%. Il est également obligatoire lorsque les CD4 sont inférieurs à 50 cellules/mm³ (WHO, 2002 ; Lynen, 2006). La prophylaxie secondaire est également nécessaire après la guérison clinico-biologique d'une affection opportuniste (ex. *Pneumocystis carinii*, toxoplasmose, cytomégalovirus). Elle est poursuivie 3 à 6 mois après la restauration immunitaire induite par le traitement antirétroviral. Lorsque le taux de CD4 est supérieur à 200 cellules /mm³ depuis plus de trois mois, la prophylaxie secondaire des infections opportunistes peut être interrompue (WHO, 2002 ; Lynen, 2006).

1.6.3 Traitement post-exposition

Il est recommandé, au plus tard dans les 48 heures suivant une exposition au risque (contamination par voie sexuelle ou sanguine), une bi ou une trithérapie (WHO, 2002 ; Lynen, 2006).

2 - MICRONUTRIMENTS

Les micronutriments sont des nutriments sans valeur énergétique qui composent également les aliments. Ils comprennent les vitamines et les éléments minéraux, et sont nécessaires en faibles quantités, mais indispensables à l'organisme (Welch and Graham, 2004 ; Semba *et al.*, 2006).

*- Les vitamines sont des substances organiques que l'organisme n'est pas capable de synthétiser, ou de synthétiser en quantité suffisante. Par conséquent, elles doivent être fournies régulièrement par l'alimentation. Elles ont des rôles variés, mais sont toutes importantes les unes que les autres. Elles agissent, entre autres, sur la structure osseuse, en jouant un rôle dans sa construction et sa consolidation (vitamine D) ; sur le système de défense immunitaire, en permettant au corps de mieux lutter contre les maladies (vitamines A, C et E) ; sur le processus de coagulation du sang (vitamine K) ; sur le système oculaire (vitamine A), etc.

*- Quant aux éléments minéraux, ils sont répartis en sels minéraux et en oligo-éléments (Dorosz, 2004). La proportion des éléments minéraux par rapport au poids total de l'organisme est peu élevée (masse inférieure à 1 mg/kg) (Dupin, 1992).

2.1 ELEMENTS MINERAUX

Les sels minéraux et les oligoéléments sont des composants de l'organisme d'origine minérale. Ainsi, les sels minéraux existent en quantités relativement élevées dans l'organisme (de l'ordre de

plusieurs grammes) : ce sont le calcium, le sodium, le magnésium, le phosphore et le potassium (Iso *et al.*, 1999 ; Tucker *et al.*, 1999).

Les oligoéléments au contraire, sont présents en très petites quantités dans l'organisme, et même pour certains seulement à l'état de traces : ce sont le fer, le zinc, le fluor, le cuivre, l'iode, le manganèse, le cobalt, le sélénium, le vanadium, le molybdène, le chrome...

Toutefois, on regroupe sous le terme d'oligoéléments une vingtaine d'éléments présents à l'état de traces dans l'organisme. Tous ne peuvent pas être qualifiés d'essentiels, dans la mesure où l'on ne possède pas encore les preuves expérimentales de la nécessité vitale de leur présence.

Pourtant, la plupart des éléments minéraux ont des effets importants sur tout le fonctionnement biologique de l'organisme. L'organisme détient certes peu de réserves de certains éléments minéraux, mais il suffit cependant de privilégier une alimentation simple et variée pour apporter tous les éléments minéraux dont le corps a besoin (Tableau i en annexe).

2.1.1 Importance des minéraux Fer, Calcium, Phosphore et Magnésium dans l'organisme

2.1.1.1 Métabolisme du fer

- **Rôles et origine**

Le fer joue un rôle important dans le transport et le stockage de l'oxygène, le métabolisme oxydatif, la prolifération cellulaire, et beaucoup d'autres processus physiologiques (Oppenheimer, 2001 ; Baunaure et Langsley, 2005 ; Lynch, 2007). Le fer intervient sous forme hémunique et non hémunique dans l'organisme (Figure 3a). Le fer hémunique, présent uniquement dans les aliments d'origine animale, possède une grande biodisponibilité intrinsèque, tandis que le fer non hémunique existe à la fois dans les aliments d'origine animale et végétale et sa biodisponibilité est influencée par des facteurs activateurs (vitamine C, protéines etc.) et inhibiteurs (phytates, café, thé etc.) (Disler *et al.*, 1975 ; Monsen et Cook, 1979). Environ 75% du fer de l'organisme sont présents au sein de composés métaboliquement actifs. Les 25% restants constituent une réserve dynamique continuellement renouvelée (Lynch, 2007).

- **Distribution dans l'organisme**

Le fer est l'oligoélément le plus prépondérant dans le corps humain. Les 70% de fer hémunique sont liés à l'hémoglobine dans les globules rouges et participent à la structure de l'hème (Figure 3b). Les 30% restants sont répartis dans la myoglobine de muscles et de nombreuses enzymes dans divers compartiments de l'organisme. Le fer non hémunique est présent dans de nombreuses enzymes et transporté dans le plasma à travers la transferrine ou la sidérophiline (protéine d'origine hépatique) (Figure 3c). Le fer de réserve séquestré dans la ferritine est disponible et facilement mobilisable en cas de besoin, notamment pour la synthèse de

l'hémoglobine et pour le maintien de diverses fonctions cellulaires. L'équilibre en fer de l'organisme est régulé par trois mécanismes homéostatiques situés à trois niveaux (érythropoïétique, réserves et apports alimentaires) intégrés de manière à assurer le contrôle de l'absorption du fer et la protection à la fois contre la carence et la surcharge en fer (Lönnerdal et Kelleher, 2007).

2.1.1.2 Métabolisme du Calcium

Le calcium (métal bivalent) est l'électrolyte le plus abondant de l'organisme. Présent en grande quantité dans le tissu osseux, il est indispensable au développement normal du squelette, et joue un rôle important à l'état ionisé dans la perméabilité cellulaire, l'excitabilité neuromusculaire et l'activation de certains systèmes enzymatiques, notamment la coagulation (Haynes, 2012). Son métabolisme est étroitement lié à celui des phosphates. Le Ca^{2+} intracellulaire intervient dans la perméabilité membranaire aux ions, la libération des médiateurs chimiques dans les relais synaptiques et la contraction musculaire (Haynes, 2012).

Distribution et Régulation du calcium dans l'organisme

L'organisme contient 1kg de calcium dont 99% se trouve dans les os, le cartilage et les dents. Le reste 1% est situé dans les tissus mous (10g intracellulaire et 1g extracellulaire). Contrairement au calcium osseux, la pénétration du calcium intracellulaire et sa répartition entre cytoplasme et mitochondrie sont sous dépendance hormonale et vitaminique (PTH-vit D). Trois hormones régissent l'homéostasie calcique. Deux sont hypercalcémiantes, la parathormone et la vitamine D (existe sous deux formes) et la troisième est hypocalcémiante, la calcitonine. Ainsi par exemple, une hypocalcémie entraîne la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH). Le transfert de calcium à l'intérieur du cytoplasme peut se faire soit par une protéine de transport qui est la Ca-binding protein dont la synthèse est favorisée par la $1,25\text{-(OH)}_2\text{Vit D}$; soit par inclusion dans une vésicule. Le transport hors de la cellule vers le sang se fait contre le gradient de concentration grâce à une pompe activée par le calcium, Na^+/ATP -dépendante au niveau de la membrane basale latérale (Reinhardt *et al.*, 1988). Si l'apport calcique est normal ou faible, le mode d'absorption serait plutôt actif donc saturable et sous dépendance de la vitamine D (par son action sur la synthèse de la Ca-binding protéin). En cas d'apport important de calcium, le transport serait passif, non saturable (Mundy et Martin, 1993).

2.1.1.3 Métabolisme du Phosphore

Il possède différents rôles dans l'organisme. Il est essentiel pour le fonctionnement du cerveau, car il participe à la formation des cellules nerveuses. Aussi, le métabolisme des graisses

et des sucres ainsi que la formation d'ATP nécessitent la présence du phosphore. L'énergie nécessaire aux cellules de l'organisme en est alors extrêmement dépendante.

Il aide également à maintenir l'équilibre acido-basique des cellules de l'organisme. L'absorption du phosphore se déroule majoritairement au niveau de l'intestin grêle de manière passive, mais également par transport actif. Le phosphore est présent dans les phosphoprotéines, les phospholipides, les acides nucléiques, l'ATP, etc. (Reinhardt *et al.*, 1988)

- Régulation dans l'organisme

Contrairement au calcium, le phosphore ne possède pas d'hormones régulatrices propres. Cependant les métabolismes sont étroitement liés, et toute modification de l'homéostasie calcique aura une action sur l'homéostasie du phosphore. La quantité de phosphore absorbée est proportionnelle à la quantité dans la ration. Il y a un important recyclage salivaire de Pi. Par conséquent, les facteurs diminuant l'absorption de Pi de la ration gênent aussi l'absorption de Pi issu de la salive. L'intestin grêle est le site majeur de l'absorption de phosphore. De nombreux éléments comme le Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , forment des complexes inabsorbables avec le phosphore. Des quantités importantes de ces éléments dans la ration peuvent diminuer l'absorption du phosphore (Reinhardt *et al.*, 1988). La PTH stimule la production de 1,25-(OH)₂ VitD qui augmente l'absorption intestinale de phosphore (Goff, 2000). Une teneur plasmatique faible de PO₄ augmente la synthèse de 1,25-(OH)₂ VitD indépendamment de la teneur de Ca^{2+} . La 1,25-(OH)₂ VitD augmenterait le transport actif de PO₄ (Reinhardt *et al.*, 1988). La parathormone augmente la concentration salivaire du phosphore (Reinhardt *et al.*, 1988). En cas d'hypophosphatémie seule, la PTH n'est pas sécrétée. Cependant, en cas d'hypocalcémie, la PTH entraîne une augmentation de l'élimination salivaire et urinaire de phosphore (Goff, 2000). Le calcium et le phosphore sont liés dans le cristal d'hydroxyapatite. Une hypophosphatémie générée par la parathormone facilite la dissociation des sels Ca-P et déplace l'équilibre de la réaction de formation de l'hydroxyapatite en faveur de la dissociation. Elle favorise la libération du calcium et donc la régulation de la calcémie.

2.1.1.4 Métabolisme du magnésium

Le magnésium (Mg) est essentiel au fonctionnement de nombreuses enzymes. Il intervient dans de nombreuses réactions métaboliques telles que la mise en réserve du glycogène par exemple, spécialement celles de la formation d'ATP ; et participe au transfert de l'influx nerveux. Dans le plasma, 40% du Mg est lié à l'albumine et à des globulines. Le reste de la fraction diffusible est, soit complexée, soit libre.

- Régulation dans l'organisme

L'effet du magnésium sur la sécrétion de PTH est identique à celui du calcium, Cependant, l'effet du magnésium est quantitativement plus faible. Bien que l'absorption du magnésium au niveau intestinal soit quantitativement faible, il y a des similitudes avec l'absorption calcique dans sa capacité à être stimulée par la 1,25-(OH)₂Vit D. De nombreux facteurs peuvent limiter l'absorption de Mg (K, azote, acides gras, eau, acides organiques). Par ailleurs, la faible quantité de Mg squelettique ne permet pas de moduler la magnésémie, comme c'était le cas pour le calcium et le phosphore. La résorption osseuse libèrera 43 fois plus de calcium que de Magnésium (Reinhardt *et al.*, 1988). La parathormone limite l'excrétion urinaire de Mg par augmentation de la résorption tubulaire. Par contre, l'administration de vitamine D exogène favorise l'excrétion urinaire de Mg par diminution de la réabsorption tubulaire. Le mécanisme serait indirect : l'hypercalcémie causée par l'administration de 1,25-(OH)₂ Vit D induirait une diurèse osmotique et inhiberait la sécrétion de la parathormone, diminuant par conséquent le seuil de réabsorption rénale pour le Mg. (Oetzel, 1991). Une hypomagnésémie chronique peut avoir des effets néfastes sur l'homéostasie calcique, car elle empêche la sécrétion de PTH et de 1,25-(OH)₂Vit D. (Reinhardt *et al.*, 1988).

2.2 VITAMINES

Une vitamine est une [substance organique](#), nécessaire en faible quantité au [métabolisme](#) d'un [organisme vivant](#), qui ne peut être synthétisée en quantité suffisante par cet organisme. Les vitamines sont des compléments indispensables aux échanges vitaux. (Huang *et al.*, 2007).

Ces vitamines ont été découvertes par le biochimiste polonais [Kazimierz Funk](#) qui, le premier, isola la [vitamine B₁](#) dans l'enveloppe de riz en [1912](#). Le terme « vitamine » vient du latin « vita » qui signifie vie et du suffixe [amine](#) qui est le nom d'un radical en chimie (toutes les vitamines ne possèdent pas pour autant le radical amine).

C'est une classe de composés organiques de faible masse moléculaire, requis à l'état de trace dans certains processus métaboliques (Monsigny *et al.*, 2004). Au plan purement biologique, une vitamine est une molécule organique, un coenzyme (molécule qui participe au site actif d'une enzyme), qui renferme un ou plusieurs radicaux indispensables à la synthèse d'une enzyme ou d'une hormone. Il existe actuellement 13 vitamines réparties en 6 vitamines A, C, D, E, K, B₁₂

(cyanocobalamine) et 7 vitamines du complexe vitaminique B. Ces vitamines sont classées en général en deux grands groupes. Ce sont les vitamines hydrosolubles présentes dans les aliments réputés peu gras et les vitamines liposolubles présentes dans les aliments réputés gras (Monsigny *et al.*, 2004 ; Muller et Kappes, 2007) (Tableau iii en annexe).

2.2.2. Vitamines hydrosolubles

A la différence des vitamines liposolubles qui peuvent être stockées dans l'organisme et qui normalement ne sont pas excrétées dans l'urine, les vitamines hydrosolubles sont excrétées dans une large mesure, et l'organisme n'en retient que très peu pour les utiliser immédiatement (Huang *et al.*, 2007). Il est donc souhaitable d'en assurer un apport alimentaire journalier. Les vitamines du complexe vitaminique B sont hydrosolubles. Elles sont presque toutes des composantes de coenzymes (thiamine B₁, riboflavine B₂, la niacine ou acide nicotinique B₃, la pyridoxine B₆, l'acide pantothénique B₅, l'acide folique appelé aussi folate ou folacine B₉ et la biotine B₈ appelée quelquefois vitamine H) qui catalysent avec les enzymes, divers processus physiologiques. Ajoutées aux vitamines B₁₂ et C, elles forment le groupe des vitamines hydrosolubles.

2.2.3 Vitamines liposolubles

- Vitamine D (calciférol)

La forme de vitamine D synthétisée par l'homme est appelée cholécalciférol (vitamine D₃) (Armas *et al.*, 2004 ; Holick , 2004). Le cholécalciférol étant synthétisé par la peau sous l'effet de la lumière ultraviolette (UV), la vitamine D ne répond pas à la définition classique d'une vitamine. Présente dans le plasma, elle intervient dans la régulation du calcium et du phosphore, dans la croissance osseuse et au niveau de la contraction musculaire. La carence conduit au rachitisme (Griffin *et al.*, 2003 ; Monsigny *et al.*, 2004 ; Muller et Kappes, 2007). Le soleil est notre principale source de vitamine D. L'alimentation contient peu de vitamine D. Les sources naturelles les plus riches en vitamine D sont les huiles de foie de poisson et les poissons d'eau de mer tels que la sardine, le hareng, le saumon et le maquereau.

- Vitamine K (*Lettre K = Koagulationsvitamin, en allemand*)

Liée aux lipoprotéines plasmatiques, la vitamine K se présente sous deux formes différentes : la vitamine K₁ (phylloquinone) retrouvée dans les végétaux et la vitamine K₂ regroupant des composés nommés ménaquinones, découverte principalement dans les produits laitiers. La vitamine K possède un cycle entéro-hépatique. Elle intervient dans la calcification des os et les

facteurs de coagulation sanguine. Sa carence conduit à une hémorragie (Braam *et al.*, 2003 ; Rejnmark *et al.*, 2006). Les meilleures sources de vitamine K1 sont les légumes-feuilles verts comme les épinards, le brocoli, le chou et la laitue. Les autres sources étant l'avoine, les pommes de terre, les tomates, les asperges et le beurre. Les produits laitiers comme le fromage sont également des sources importantes de vitamine K2.

- Vitamine A (rétinol)

En dehors de la stimulation de la division cellulaire et de ses propriétés antioxydantes, la vitamine A joue un rôle dans les réponses immunitaires, la vision, la reproduction et la santé générale de l'enfant, des propriétés antioxydantes (Semba, 1998 ; Shankar, 2001 ; Villamor et Fawzi, 2005). Par dégradation, certains caroténoïdes comme le β - carotène servent de précurseurs à la vitamine A. La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés (Gey *et al.*, 1993). La carence conduit à une xérophtalmie et à une hyperkératose.

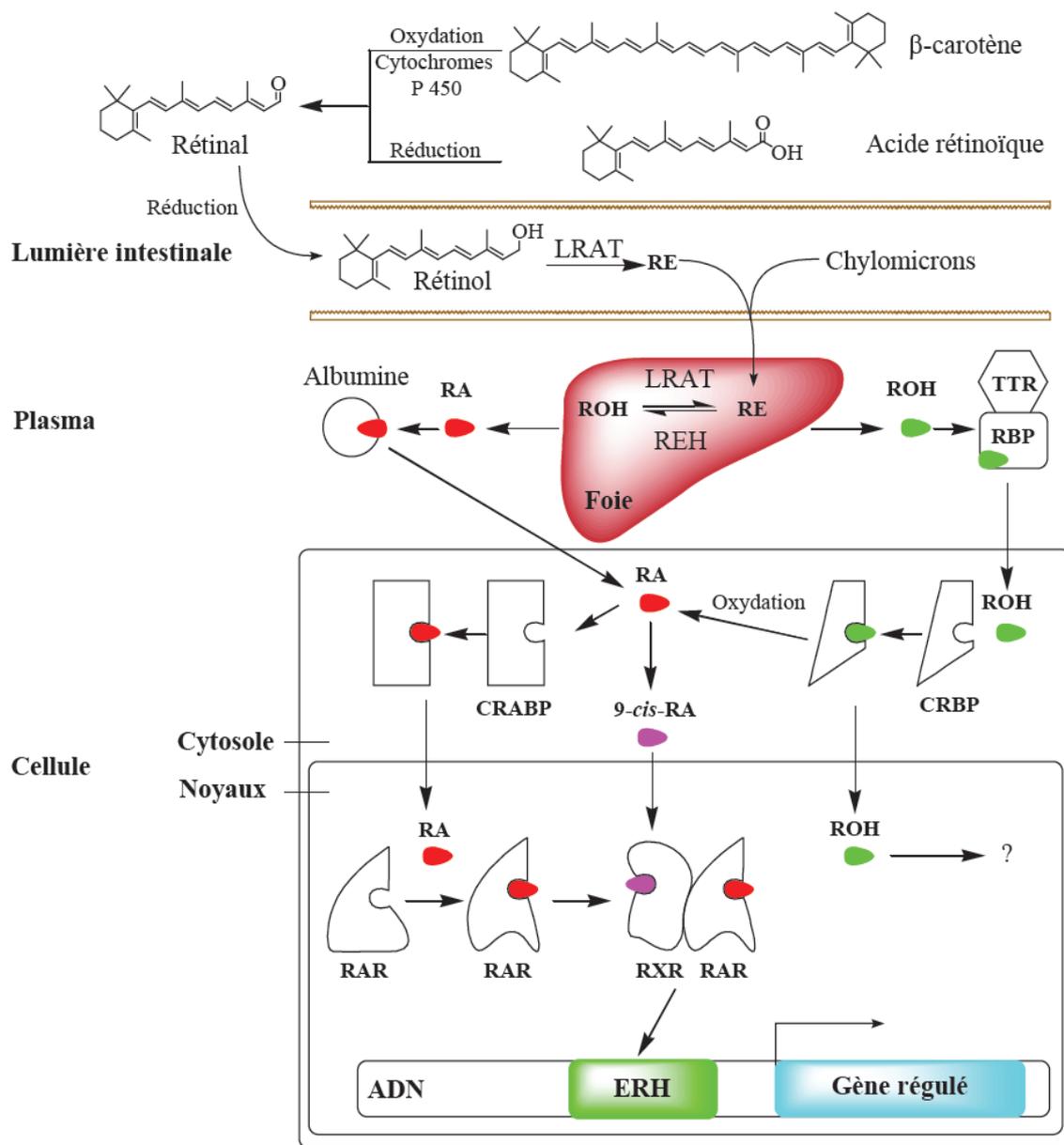
- *Métabolisme de la vitamine A*

L'activité de la vitamine A dans les aliments se présente sous l'une des deux formes, à savoir le rétinol qui est la vitamine A déjà formée (incolore, ne se trouvant que dans les produits animaux) et le carotène ou provitamine A qui est un pigment orange présent dans de nombreux aliments. Le carotène est converti en rétinol dans la paroi intestinale. Il existe diverses formes de carotène, mais la plus importante est le bêta-carotène (Sommer, 1995). Les caroténoïdes sont biologiquement moins actifs (6 fois moins) que le rétinol et de plus, s'absorbent moins bien au niveau de l'intestin. Environ 50-90 % du rétinol ingéré sont absorbés au niveau du grêle, puis transportés par les chylomicrons jusqu'au foie, où la vitamine est stockée essentiellement sous forme de palmitate de rétinyl. Elle est ensuite libérée (figure i en annexe), en fonction des besoins dans la circulation sanguine, en association avec la « protéine de transport du rétinol » (RBP) produite par le foie. Dans le sérum, le complexe rétinol-RBP se lie à la transthyrétine, grosse protéine également synthétisée par le foie. Le rétinol est ensuite extrait du sérum et utilisé par les cellules cibles telles que les photorécepteurs de la rétine et les cellules des épithéliums de revêtement répartis dans l'organisme, dont il influence le métabolisme. Il est présent à la surface et dans le noyau des cellules de récepteurs spécifiques du complexe vitaminique A ou de ses métabolites actifs, notamment l'acide rétinoïque. La vitamine A modifie l'expression de plusieurs centaines de gènes différents. Il semble que ce phénomène explique la transformation qu'on observe dans la différenciation cellulaire, l'immunité et de nombreuses autres fonctions dépendantes du rétinol. Les réserves hépatiques jouent un rôle régulateur important en cas de variations de l'apport

alimentaire de vitamine A et de caroténoïdes. Quand l'apport est supérieur aux besoins entre 180 et 450 µg de rétinol par jour ou l'équivalent, l'excédent est stocké dans le foie dont les réserves augmentent. Quand l'apport est au contraire inférieur aux besoins, les réserves hépatiques sont mobilisées de façon à maintenir le taux de rétinol sérique à une valeur normale de plus de 0,7 µmol/litre ou 200 µg/litre. Lorsque les quantités ingérées restent faibles pendant une longue période, le stock hépatique s'épuise, le taux de rétinol sérique diminue et le fonctionnement cellulaire est altéré, ce qui entraîne des anomalies au niveau de la différenciation (exemple une xérophtalmie), ainsi que d'autres effets physiologiques et des signes cliniques de carence (anémie, baisse de la résistance aux infections, etc.).

- *Biosynthèse et distribution dans l'organisme*

L'organisme animal scinde le carotène et il apparaît le rétinol, aldéhyde de la vitamine A qui peut ensuite être réduit en alcool pour donner le rétinol (vitamine A) figure 4. La vitamine A est libérée dans le plasma par le foie sous forme liée à la rétinol-binding-protein (RBP) formant un complexe dans le plasma nécessaire à la formation d'un complexe ternaire, le rétinol-RBP-albumine ou transthyrétine qui fixe la thyroxine (Vassault, 1996). La RBP est éliminée sous forme libre par la filtration glomérulaire. Dans les cellules des tissus cibles, le rétinol et ses dérivés se fixent sur des transporteurs tels que la cellular retinol binding protein (CRBP) et la cellular retinoid acid-binding protein (CRABP) permettant le passage du rétinol et de l'acide rétinoïque dans le noyau. Au niveau de la rétine, le rétinol est lié à l'opsine et forme la rhodopsine. Le catabolisme et l'élimination de la vitamine A sont mal connus (Allain, 2004). La prise, même excessive de caroténoïdes ne provoque pas d'hypervitaminose A. Approximativement 90% de la vitamine A sont conservés dans le foie. Un enfant qui ingère des quantités limites de vitamine A dispose d'un stock hépatique très faible. En cas de chute de l'apport alimentaire (changement de régime, trouble de l'absorption due à une gastro-entérite) ou d'une augmentation brutale de la demande métabolique (état fébrile - notamment associé à une rougeole - ou poussée de croissance), les réserves déjà limitées au départ s'épuisent rapidement. En revanche, un individu dont les réserves hépatiques sont très importantes peut se passer de vitamine A pendant des mois, sans conséquences graves. La disponibilité de la vitamine A stockée dans le foie dépend aussi de l'état nutritionnel général de l'enfant. En cas de malnutrition grave et de carence protéique ou de foie malade, la synthèse de la RBP est beaucoup plus lente. Le taux sérique de rétinol peut alors être inférieur à la normale (Sommer, 1995).



ADN : acide désoxyribonucléique
 CRABP : protéine cytosolique liant l'acide rétinoïque
 CRBP : protéine cytosolique liant le rétinol
 LRAT : lécithine rétinol acyle transférase
 ERH : élément de réponse hormonale
 RA : acide rétinoïque
 RE : esters de rétinyle

RAR : récepteur de l'acide rétinoïque
 RXR : récepteur du rétinoïde X
 RBP : protéine liant le rétinol
 REH : ester de rétinyle hydrolase
 ROH : Rétinol
 TTR : transthyréline (préalbumine)

Figure 4 : Obtention, stockage et utilisation des rétinoïdes naturels (Pottier, 2005)

- Vitamine E (tocophérols et tocotriénols)

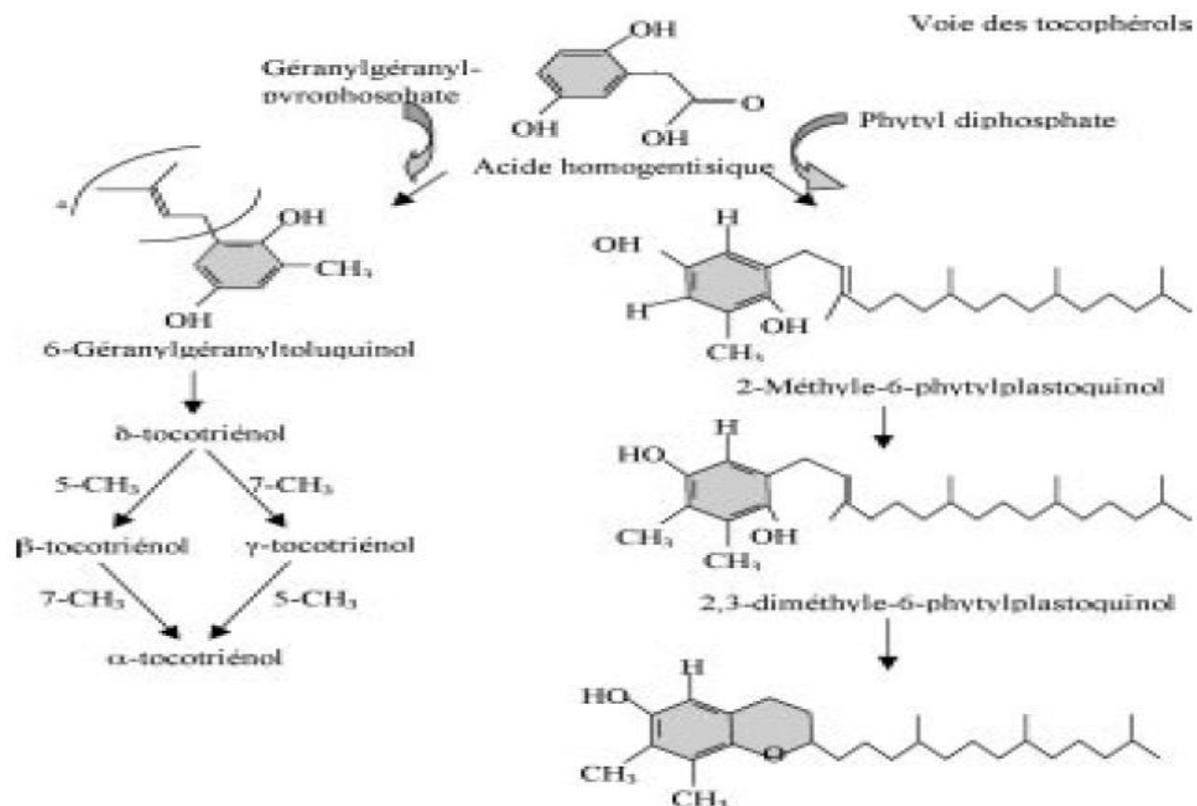
Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines où elle joue en leur sein un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant (Figure 5). Elle participe, avec de nombreuses autres substances, à la lutte contre les formes réactives de l'oxygène (FROs), à savoir les radicaux libres et les éléments non radicalaires produits lors de la formation de radicaux libres (Muller et Kappes, 2007). De tous les tocophérols, ce sont l'alpha et le gamma-tocophérol qui possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (El-Sohemy *et al.*, 2002 ; Cuvelier *et al.*, 2003). La carence conduit à une exposition aux stress oxydants.

- *Biosynthèse et distribution dans l'organisme*

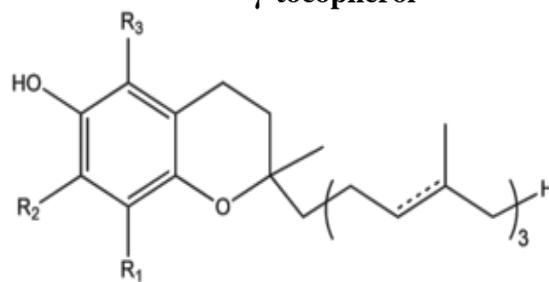
La vitamine E regroupe la famille des tocophérols dont l'alpha-tocophérol, qui est la vitamine E proprement dite, le beta-tocophérol, le gamma-tocophérol et le delta-tocophérol (Evans *et al.*, 1936). La vitamine E, selon la commission sur la nomenclature biochimique regrouperait aussi la famille des tocotriénols que sont l'alpha-tocotriénol, le beta-tocotriénol, le gamma-tocotriénol et le delta-tocotriénol (Pennock *et al.*, 1964 ; Anonyme 1, 1982).

La biosynthèse de la vitamine E s'effectue dans les plantes, les algues et certaines plantes non photosynthétiques telles que les champignons, mais pas chez les animaux (Threlfall, 1971). Il existe deux voies de synthèse conduisant à la formation de la vitamine E que sont la voie des tocotriénols et la voie des tocophérols (Janiszowska et Pennock, 1976) (Figure 5). Dans la voie des tocotriénols, l'acide homogentisique réagit avec une molécule de géranylgéranyl pyrophosphate pour donner un intermédiaire, le 6-géranylgéranyltoluquinol qui donnera le tocotriénol monométhylé (le delta-tocotriénol). Des méthylations vont s'en suivre pour former le beta-tocotriénol, le gamma-tocotriénol et l'alpha-tocotriénol. La chaîne latérale sera ensuite saturée pour donner l'alpha-tocophérol (Janiszowska et Pennock, 1976). Dans la voie des tocophérols, une molécule de phytyl diphosphate est greffée sur le carbone 6 de l'acide homogentisique simultanément à une réaction de décarboxylation pour former le 2-méthyl-6-phytylplastoquinol ou phytyltoluquinol. Une méthylation en position 3 permet la synthèse du 2,3-diméthyl-6-phytylplastoquinol qui va subir une étape de cyclisation pour former le gamma-tocophérol. Une deuxième méthylation en position 5 permet d'obtenir l'alpha-tocophérol. La synthèse du delta- et du beta-tocophérol non encore clairement élucidée semble se produire à partir du 2-méthyl-6-phytylplastoquinol (Hirscheberg, 1999). Elle est présente sous forme de lipoprotéines plasmatiques et dans les membranes cellulaires.

Les sources alimentaires sont d'origines végétale et animale (Artur *et al.*, 1994 ; Bonvehi *et al.*, 2000). Les produits d'origine végétale constituent la source majeure de vitamine E avec de fortes



γ-tocophérol



α-tocopherol, R₁ = R₂ = R₃ = CH₃
 α-tocotrienol, R₁ = R₂ = R₃ = CH₃

γ-tocopherol, R₁ = R₂ = CH₃ R₃ = H
 γ-tocotrienol, R₁ = R₂ = CH₃ R₃ = H

β-tocopherol, R₁ = R₃ = CH₃; R₂ = H
 β-tocotrienol, R₁ = R₃ = CH₃; R₂ = H

δ-tocopherol, R₁ = R₂ = R₃ = H
 δ-tocotrienol, R₁ = R₂ = R₃ = H

Figure 5 : Biosynthèse du tocophérol (Jamiszowska et Pennock, 1976)

concentrations dans les céréales et les huiles (Bonvehi *et al.*, 2000 ; Surai, 2002). Les céréales contiennent généralement les 4 formes de tocophérol et très souvent aussi des tocotriénols, tandis que les huiles végétales constituent la meilleure source de tocophérols et de tocotriénols. L'apport journalier recommandé est de 5 mg.

2.3. TECHNIQUES DE DOSAGE DES VITAMINES

Les méthodes d'analyse mises en jeu sont, soit des méthodes chimiques et physico-chimiques, soit des méthodes microbiologiques, soit des méthodes biologiques.

- **Méthodes chimiques et physico-chimiques**

Utilisent les méthodes par : colorimétrie ou photométrie: vit.A (méthode Carr-Price), β -carotène... (Eitenmiller *et al.*, 2007), fluorimétrie: B1 après oxydation en thiochrome, B2... (Nollet and Toldra, 2012), HPLC(Aké *et al.*, 2001 ; Gueguen *et al.*, 2002) Capillary électromigration et Capillary electrophoresis ([Simó](#) *et al.*, 2005), Immunoenzymatique ELFA: VIDAS[®] 25 OH Vitamine D TOTAL (Blain *et al.*, 2012).

Presque toutes les vitamines peuvent être analysées par HPLC; un exemple classique est la séparation des tocophérols (vit. E) d'une huile de germe de blé.

- **Méthodes microbiologiques**

Un microorganisme dont le métabolisme et la croissance dépendent de la présence et de la concentration de la vitamine recherchée est mis en présence d'un extrait de la denrée à examiner. L'intensité du rendement métabolique ou de la croissance est mesurée (titrimétrie, gravimétrie ou turbidimétrie) (Adamson and Simpson, 1960).

Exemples: vit. B2 avec *Lactobacillus casei* - mesure par titrage du lactate formé, vit. B6 avec *Neurospora sitophila* - mesure par gravimétrie du mycélium formé ou *Saccharomyces carlsbergensis* - mesure par turbidimétrie, de même pour la vit. B12 avec *Poterochromonas stipitata* ou *Lactobacillus leichmanii*...

- **Méthodes biologiques**

Ces méthodes de tests sur animaux ne sont plus actuellement utilisées que pour les vitamines difficilement extractibles comme celles du groupe D. Dans ce cas, on donne à des rats rachitiques des doses différentes de la préparation à tester et on observe l'effet sur la santé des rats (mesure par rayons X des épiphyses du tibia); test qui nécessite beaucoup de temps (plusieurs semaines) et d'animaux, et, qui, de plus, est peu précis. (Flynn *et al.*, 1951).

3. SANG ET TRANSPORT DES NUTRIMENTS DANS L'ORGANISME

3.1. DEFINITION ET PRINCIPAUX CONSTITUANTS

Le sang est un liquide épais et visqueux constitué principalement du plasma et de cellules (Celik and suzek, 2008). Il intervient dans la distribution des substances telles que les hormones, les nutriments... etc dans tout l'organisme ; dans l'absorption des nutriments issus de la digestion des aliments et de toutes cellules de l'organisme ; dans l'évacuation des déchets comme l'acide urique et les ions provenant des cellules et les achemine vers les reins où ils sont évacués dans l'urine ; dans la distribution des hormones des glandes vers les organes cibles (Celik and suzek, 2008).

Les principales cellules sanguines sont :

- Les globules rouges ou hématies ou érythrocytes. Ce sont des cellules anucléées ayant la forme d'un disque, de couleur rouge constituées de molécules d'hémoglobine. Elles servent au transport de l'oxygène.
- Les globules blancs ou leucocytes ou granulocytes sont des cellules incolores et nucléées composés de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, de lymphocytes et de macrophages qui servent à combattre les infections (ou maladies) de l'organisme. Leur nombre peut augmenter considérablement en situation d'infection.
- Les plaquettes sanguines encore appelées thrombocytes, sont des fragments de cellules formées dans la moelle osseuse qui jouent un rôle très important dans la coagulation du sang (Sharp *et al.*, 1994).

Le plasma est constitué principalement d'eau à 91,5%. Les 8,5% restants sont des protéines telles que l'albumine, les globulines, le fibrinogène ; des hormones ; du gaz dissous ; des électrolytes et des nutriments que sont les acides aminés, les acides gras, le glycérol, les monosaccharides, les éléments minéraux, les vitamines etc. Ces nutriments, en transit dans le plasma, vont servir à la satisfaction des différents besoins de synthèse et de production d'énergie des cellules. Toutes ces substances sont très importantes pour le maintien du bien-être de l'organisme et permet le transport du dioxyde de carbone (CO₂) qui s'y dissout (Celik and suzek, 2008).

3.2. ETATS PATHOLOGIQUES ASSOCIES AU VIH

La réalisation de l'Hémogramme ou Numération Formule Sanguine est l'examen d'orientation qui permet de rechercher le diagnostic étiologique.

3.2.1 Anémie

- L'anémie est caractérisée par l'abaissement du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur normale qui est fonction de l'âge et du sexe (Sebahoun, 1998 ; WHO, 2001). L'on distingue trois grandes classes d'anémies : les anémies normocytaires normochromes, les anémies microcytaires hypochromes et les anémies macrocytaires (Sebahoun, 1998 ; WHO, 2001).

L'anémie peut être due à une perte exagérée de sang ou hémorragie, à une destruction massive des globules rouges ou hyperhémolyse. Cette hyperhémolyse, est soit corpusculaire par anomalie héréditaire de la membrane érythrocytaire, de l'hémoglobine telle que la drépanocytose et les thalassémies ou par déficit enzymatique comme le déficit en G6PD, soit extra-corpusculaire d'origine immunologique, mécanique, toxique, nutritionnelle et infectieuse. Les causes sont souvent intriquées (Schaison *et al.*, 1995). Dans l'infection à VIH, les anémies normocytaires normochromes sont les plus fréquentes et la sévérité de l'anémie augmente avec la diminution des lymphocytes TCD4 (Patwardhan *et al.*, 2002).

3.2.2. Thrombopénie

La thrombopénie est traduite par une diminution du taux des plaquettes par rapport aux valeurs normales. Une thrombopénie modérée (13%) est présente au cours de l'infection à VIH (Patwardhan *et al.*, 2002 ; Seyfert *et al.*, 2007).

3.2.3. Neutropénie

Une neutropénie (Cosby *et al.*, 2000) est rapportée chez les patients vivant avec le VIH. L'hyperleucocytose est quasiment absente, excepté dans les cas de surinfection.

4. INFECTION VIH ET NUTRITION

L'infection aggrave l'état nutritionnel en détériorant encore plus le système immunitaire ; il s'agit donc d'un cercle vicieux. Les conséquences de certaines maladies infectieuses sur le système immunitaire, comme le VIH et la tuberculose sont péjoratives lorsque le malade est dénutri. L'apport calorique et protéinique des principaux constituants alimentaires (protéines, lipides, glucides) est essentiel pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA pour développer une réaction immunitaire aussi efficace que possible afin d'éviter d'éventuelles infections opportunistes (Lesourd, 1997 ; Allard *et al.*, 1998 ; Friis, 2006).

Des études diverses ont mis en évidence chez les personnes vivants avec le VIH/SIDA, des concentrations sanguines faibles de certaines vitamines, en particulier des vitamines A, B6, B12, C, E et en folates (Allard *et al.*, 1998 ; Friis, 2006).

Des perturbations du statut en vitamines et oligoéléments ont été rapportées au cours de l'infection par le VIH (Martson and De Cock, 2004). Un déficit en composés antioxydants ou une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène peut être à l'origine d'un stress oxydant. Par conséquent, il pourrait en résulter une installation d'anomalies fonctionnelles et structurales de cellules de la réponse immunitaire dans le cadre de l'infection à VIH ; ce qui participerait à l'augmentation de la réplication virale (Malvy *et al.*, 1994).

Une étude réalisée en Tanzanie pendant six ans chez plus de 1000 femmes contaminées par le VIH révèle qu'une supplémentation multi-vitaminique ralentit la progression de l'infection (Mehta *et al.*, 2010). L'apport en vitamines B, C et E améliore les taux de CD4+, abaisse la charge virale et réduit la morbi-mortalité (Nguhen, 2004).

Les vitamines et minéraux sont indispensables en très petite quantité au bon fonctionnement des cellules de l'organisme. Ils ont un rôle capital pour les défenses immunitaires, la protection et le renouvellement cellulaires. Certains composants renforcent la lutte contre l'infection à VIH. C'est le cas du magnésium, du zinc, du sélénium, des Vitamines A, E, C, B1, B6 et B12 (Sztam *et al.*, 2010).

La nutrition est primordiale pour faire baisser la charge virale chez les personnes et les familles vivant avec le VIH/SIDA (figure 6) (Piwoz et Preble, 2000 ; Thorne-Lyman *et al.*, 2010). Le régime doit être équilibré et contenir les aliments suivants :

- ▶ des féculents car ils contiennent des hydrates de carbone pour les apports d'énergie, ainsi que des minéraux, des vitamines et des fibres. Il faut en manger à chaque repas.
- ▶ des fruits et des légumes pour les vitamines, les minéraux et les fibres ;
- ▶ de la viande (volaille, poisson), des œufs, des haricots secs, des fruits secs à coque qui apportent des protéines, des minéraux et des vitamines (particulièrement la vitamine B12 dans la viande) ;
- ▶ des produits laitiers, lait, fromages et yaourts qui apportent des vitamines, des minéraux et plus particulièrement du calcium ;
- ▶ des matières grasses issues des huiles de cuisine, du beurre, de la margarine, de la viande et autres aliments à base de protéine qui apportent de l'énergie, des acides gras essentiels, des

vitamines liposolubles (A, D, E, K), du calcium et du phosphate. Les matières grasses doivent constituer 30 à 35% de la consommation calorique quotidienne.

4.1 STRESS OXYDATIF ET VIH

L'organisme transforme la nourriture en énergie grâce aux mitochondries qui sont de minuscules organites présents par centaines dans toutes les cellules sauf les globules rouges. Ce sont des usines énergétiques qui fournissent 90% de l'énergie nécessaire à la vie par la respiration cellulaire. Elles produisent cette énergie sous forme d'Adénosine Triphosphate (ATP) en brûlant les glucides et les lipides au "feu" de l'oxygène. L'ATP est une forme d'énergie transportable. Mais cette combustion est incomplète, et environ 5% de l'énergie est dissipée sous forme de radicaux libres (RL) ou «déchets nucléaires». Les radicaux libres font partie des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) toxiques pour l'intégrité des cellules qui sont dotées de propriétés (L'Hénaff, 2006). Une partie de la production de RL et des autres ERO est physiologique. Lorsqu'elle dépasse les limites de la défense antioxydante de l'organisme, il y a rupture d'équilibre conduisant au stress oxydant ou oxydatif (SO). Sa conséquence est l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule. Les mitochondries subissent les assauts des RL externes tels que la pollution, le tabac, l'ozone, les métaux lourds, les polluants alimentaires tels que l'engrais, et les additifs, les graisses saturées des aliments, l'excès de sucres, l'alcool, les drogues, l'exposition prolongée au soleil et des RL internes que sont les déchets de la production d'énergie, de la détoxification des médicaments (inhibiteurs de la protéase) par le cytochrome P450 du foie et du stress émotionnel (L'Hénaff, 2006). La production mitochondriale d'ERO augmente au cours du vieillissement, des maladies neuro-dégénératives comme Alzheimer et Parkinson, du cancer, de l'inflammation (inflammation chronique due au VIH), des allergies, du diabète, de l'athérosclérose. Les conséquences connues en sont l'inactivation des constituants du transport des électrons, l'inhibition du métabolisme énergétique, l'oxydation de l'ADN mitochondrial et la peroxydation des lipides membranaires (L'Hénaff, 2006).

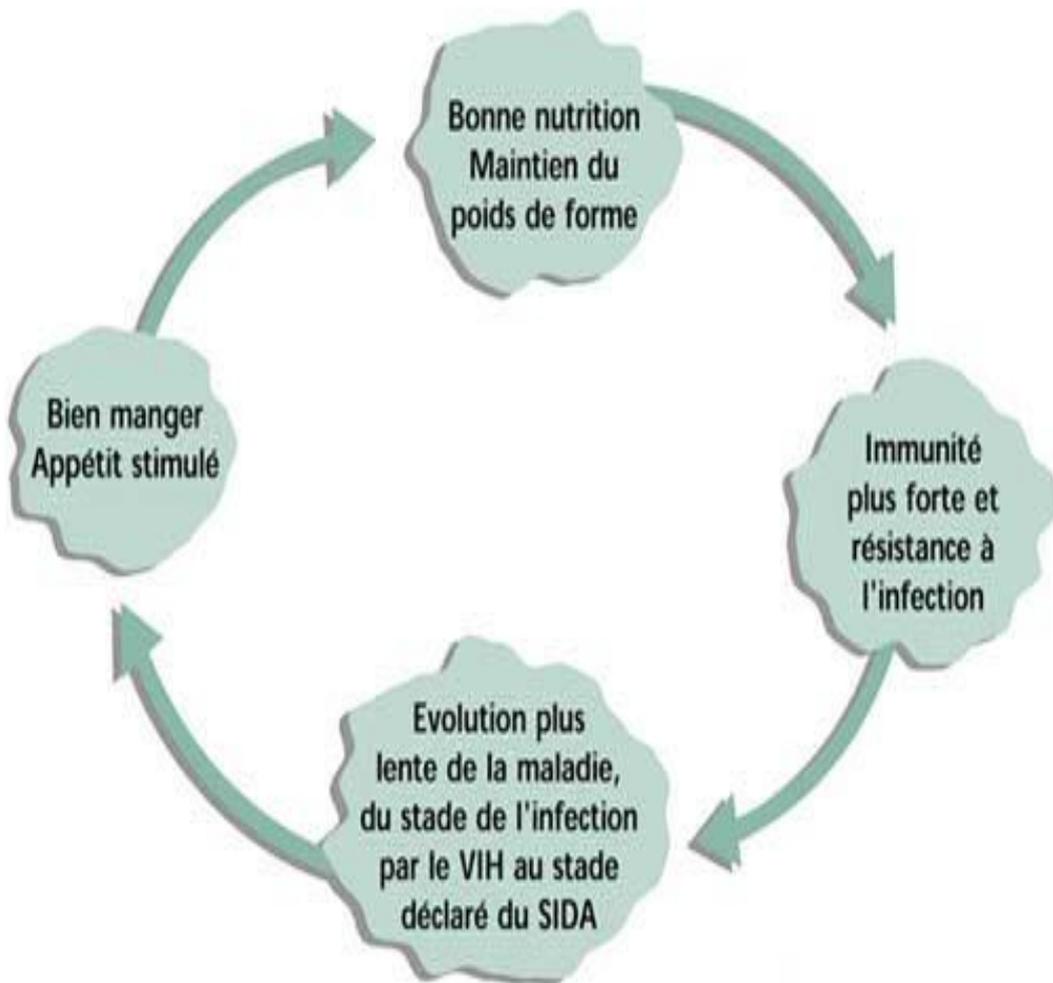


Figure 6 : La relation entre une bonne nutrition et le VIH/SIDA (Piwoz et Preble, 2000)

4.1.1. Les antioxydants (AO)

Pour se protéger de cet effet toxique de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défense qui permettent de réguler la production des ERO. Ces systèmes sont composés d'antioxydants (vitamines A, C et E), d'oligo-éléments (sélénium, zinc) et de protéines qui empêcheront le fer de déclencher une production d'ERO. Des enzymes protéolytiques dont le rôle consiste à dégrader les substrats oxydés complètent cette panoplie. En offrant un électron, les AO stabilisent les RL et les empêchent de détrousser les composants des cellules (L'Hénaff, 2006). Chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant en fonction de son mode de vie, de ses caractéristiques génétiques ou de son environnement. Les bonnes habitudes alimentaires jouent un rôle primordial dans le maintien de ce potentiel. Cependant, l'alimentation actuelle n'étant plus suffisamment saine et équilibrée, apporte de moins en moins d'AO naturels. Le VIH utilise les AO pour sa réplication, affaiblissant les défenses naturelles. Les thérapies antivirales sont également consommatrices de AO pour être détoxifiées (L'Hénaff, 2006).

4.1.2 Le bilan du stress oxydatif (SO)

Les antioxydants sont les seules molécules pouvant piéger et neutraliser les RL. Le bilan de SO consiste à doser les vitamines E, A, C, le sélénium, le zinc, le glutathion, le MDA (malonodialdéhyde) qui est un marqueur spécifique du vieillissement des cellules et de la souffrance mitochondriale (Malvy *et al.*, 1994). Ce bilan de SO n'est faisable que dans quelques laboratoires. Il coûte cher et n'est pas remboursé. D'après des études faites aux Etats-Unis surtout, les séropositifs ne prenant pas encore de traitements sont tous carencés en vitamines E, A, B12, sélénium, glutathion et souvent en magnésium, en vitamine C et zinc. D'après une méta-analyse récente faite par Tang (2005), les patients traités ont toujours des taux bas de AO, à part la vitamine B12 qui remonte. Avant les trithérapies, certains médecins donnaient des AO pour retarder la progression de la maladie, car ils inhibent un peu le VIH et augmentent les CD4. Cette assertion était corroborée par de nombreuses études de cette époque réalisées par Melchior et Goulet (1997) qui montraient une action du sélénium, du glutathion et de la vitamine E. Ces études ne sont plus d'actualité avec l'arrivée triomphale des trithérapies dans les pays riches, mais elles reprennent en Afrique, où une étude a démontré qu'un cocktail multivitaminé pris par les femmes enceintes retardait la progression de la maladie (Fawzi *et al.*, 2005 ; Marston *et De Cock*, 2004), pour un coût de 15 dollars par personne et par an. Il est possible de préserver le capital mitochondrial en modifiant les habitudes de vie, en diminuant la quantité de RL externes. Cela suppose qu'il faut manger mieux, plus de fruits, plus de légumes, de céréales complètes et de poissons gras et moins de viandes grasses, moins de sucres rapides, moins de fritures, en d'autres

termes, adopter le régime crétois. Aussi faut-il arrêter le tabac ; éviter l'alcool et l'eau du robinet ; ne pas griller au soleil, grand pourvoyeur d'ERO. Il faut faire des exercices physiques régulièrement, car il a été démontré que le sport augmentait le nombre de mitochondries (par un mécanisme inconnu) (Ciccolo *et al.*, 2004) Et il faut prendre des AO qui sont les seuls protecteurs connus des mitochondries. Bien sûr, cela ajoute quelques comprimés à la thérapie antirétrovirale, mais le fait de savoir qu'ils peuvent contrebalancer les effets indésirables des traitements est très motivant (L'Hénaff, 2006).

La vitamine C a une action antivirale directe et c'est un pilier de l'immunité. Elle agit en synergie avec la vitamine E et le carotène (vitamine A) pour prévenir l'oxydation des graisses. La vitamine C intervient dans la conversion du cholestérol en acides biliaires pour se débarrasser du cholestérol en excès. Elle piège les toxines comme les résidus de médicaments, de polluants de métaux lourds (L'Hénaff, 2006). La vitamine E est le protecteur des corps gras en les empêchant de rancir. Les vitamines E, C, A et le magnésium empêchent les RL de pénétrer dans les cellules. Le sélénium est un puissant AO et, par l'intermédiaire de l'enzyme glutathion peroxydase (GPx), il intervient dans la transformation des lipides peroxydés en molécules inertes inefficaces. Le glutathion est le détoxifiant principal des cellules. Il conjugue les toxines et les élimine par la bile. A tous les stades de la séropositivité, le taux de glutathion est bas. La glutathion peroxydase répare les lipides membranaires oxydés. Pour produire cette enzyme, le corps a besoin de N-acétylcystéine (NAC) et de sélénium. Le coenzyme Q10 est une enzyme qui capture et fixe les RL. Il protégerait plus le cœur (il est donné aux Etats-Unis pour les cardiomyopathies, avec le sélénium et dans les insuffisances cardiaques). Le risque cardio-vasculaire augmentant avec les années de trithérapie et les taux des triglycérides et de cholestérol élevés, il peut être utile de prendre des AO pour ralentir l'athérosclérose (L'Hénaff, 2006).

4.2. INFECTION A VIH ET VITAMINES

4.2.1 Vitamine A

Le déficit en vitamine A détériore la fonction des cellules épithéliales, essentielle dans le maintien de la structure des tissus. De cette même vitamine A dépend la production des lymphocytes B et T. Il a été démontré que les niveaux sanguins en vitamine A ont diminué chez les personnes infectées par le VIH/SIDA par rapport aux individus sains, aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays développés (Semba, 1997 ; Fawzi *et al.*, 2005). C'est particulièrement vrai chez les séropositifs ayant développé une infection opportuniste ou un cancer (Allard *et al.*, 1998 ; Friis, 2006).

4.2.2. Vitamine E

La vitamine E joue un rôle clef en tant qu'antioxydant dans les membranes cellulaires. Ceci lui vaut d'être considérée comme un nutriment "anti-viral", même s'il s'agit d'un résultat *in vitro*, et non clinique. L'apport combiné en vitamines E et A chez les animaux a démontré une amélioration de la fonction des neutrophiles à détruire les agents infectieux. Le déficit en vitamine E est rarement constaté, bien que des concentrations sanguines basses aient été observées chez des personnes vivant avec le VIH (Allard *et al.*, 1998 ; Friis, 2006).

4.3. INFECTION A VIH ET ELEMENTS MINERAUX

Les résultats d'études concernant les oligo-éléments dans l'infection à VIH, sont souvent contradictoires. Parmi elles, certaines constatent que le zinc, le sélénium et le magnésium ont des teneurs faibles chez les personnes infectées (Allard *et al.*, 1998 ; Friis, 2006).

4.3.1. Fer

Le fer est un élément essentiel à la synthèse de particules virales dans les cellules hôtes infectées. Il potentialise l'activation du facteur nucléaire NF-KB induite par le Facteur de Nécrose Tumoral alpha (TNF α). L'organisme se protège de l'infection virale en « retenant » le fer par différents mécanismes. Ce processus s'accompagne d'une diminution du fer sérique, de la saturation en fer de la transferrine et d'une augmentation de la ferritine sérique. Le tableau biologique est similaire à celui décrit dans le syndrome inflammatoire. Une surcharge en fer altère ce mécanisme de défense et augmente les risques de l'infection virale (Vernet *et al.*, 1997).

4.3.2. Magnésium

Le rôle du magnésium dans le système immunitaire est loin d'être clair ; cependant, des niveaux de magnésium bas sont fréquemment retrouvés chez les séropositifs au VIH.

La complémentation par le fer n'est pas recommandée chez les personnes présentant une pathologie virale (VIH, virus de l'hépatite C) puisqu'elle favorise la prolifération des nombreux agents infectieux (Friis, 2006).

MATERIEL ET METHODES

1. CADRE D'ETUDE, TYPE D'ETUDE ET POPULATION

Les travaux de cette étude se sont déroulés au Département de Biochimie Médicale et Fondamentale de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI) et à la Formation Sanitaire Urbaine à base Communautaire (FSU-COM) de Yopougon Toit Rouge.

Il s'agit d'une étude prospective à visée expérimentale, Cas- témoins, chez les personnes vivant avec le VIH réalisée pendant la période d'août 2011 à décembre 2012.

1. 1. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

- **Patients**

- * Critères d'inclusion

- Uniquement les échantillons sanguins de personnes adultes (hommes et femmes) dont la sérologie VIH Positif a été confirmée.

- * Critères de non inclusion

- Les personnes adultes (hommes et femmes) dont la sérologie VIH était négative.
 - Les femmes enceintes et les enfants séropositifs au VIH n'ont pas été inclus de cette étude.

- * Critères d'exclusion

- Tous les patients VIH Positif, dont le bilan de base (CD4, NFS, Glycémie, créatinine, ALAT, ASAT) est incomplet, ont été exclus de cette étude.

- **Témoins**

- * Critères d'inclusion

- uniquement les sujets adultes (hommes et femmes) VIH Négatif confirmé après tests sérologiques.

- * Critères de non inclusion

- Les femmes enceintes et les enfants séronégatifs au VIH n'ont pas été inclus de cette étude.

- * Critères d'exclusion

- Tous les patients VIH Négatifs non consentants ont été exclus de cette étude.

1.2. ECHANTILLONNAGE

Il a été obtenu à cette période 173 échantillons sanguins de patients vivant avec le VIH (PVVIH), collectés dans 9 centres de dépistage volontaire et de prise en charge médicale (Abobo-Doumé, Agban, Attécoubé, Centre Plus, Cité de l'enfance, 220 Logements, Locodjro, Yopougon, Williamsville) de la ville d'Abidjan puis acheminés à l'IPCI pour la réalisation des examens de base recommandés dans le cadre du suivi biologique des PVVIH.

Par ailleurs, 173 autres prélèvements sanguins de sujets séronégatifs au VIH provenant de la Formation Sanitaire Urbaine à base Communautaire (FSU-COM) de Yopougon Toit Rouge, ont été utilisés en guise de témoins négatifs. Cette formation sanitaire abrite un Centre de dépistage volontaire (CDV), de suivi biologique et thérapeutique des PVVIH.

2. MATERIEL

2.1 MATERIEL BIOLOGIQUE

Le matériel biologique est constitué d'échantillons de sang veineux prélevés chez des PVVIH à jeûn sur tube sec, sur tube EDTA (Ethylène Diamine Tétra Acétique) et sur tube additionné d'Oxalate de potassium et de fluorure de sodium uniquement pour le dosage de la glycémie.

D'autres échantillons de sang provenant des personnes à sérologie VIH négatif ont été prélevés à la FSU-COM de Yopougon Toit rouge, en utilisant les mêmes types de tubes pour les mêmes dosages. Les échantillons placés à + 4°C dans des glacières contenant des ice-packs sont accompagnés de fiches de suivi du prélèvement (Duchassaing, 1997). Cette fiche de suivi est associée au résultat pour permettre la prise en charge correcte des PVVIH.

Le transfert des échantillons est effectué par un véhicule de liaison vers l'IPCI dans les 24 heures à l'Unité de Réception Accueil Prélèvement (URAP) de l'IPCI, selon les règles de sécurité pour prétraitement.

Les analyses biologiques étant réalisées sur des échantillons prélevés sur les patients dans des conditions strictes de prélèvement : le constituant à doser ne doit subir aucune modification qualitative, ni quantitative entre le recueil et l'analyse proprement dite. Par conséquent, la maîtrise de la qualité des analyses biologiques a impliqué la maîtrise de la phase pré-analytique qui comporte la réalisation du prélèvement, son transport et son traitement (Duchassaing, 1997). Ainsi, le sang total prélevé sur tube sans anticoagulant (tubes secs) acheminé au laboratoire, est centrifugé à 3000 trs/min pendant 5 min pour recueillir le sérum nécessaire à la réalisation des tests sérologiques VIH et biochimiques (Glucose, Créatinine, Cholestérol total, Cholestérol HDL, Cholestérol LDL, Triglycérides, Fer sérique, Amylase, Transaminases, Calcium, Magnésium, Phosphore, vitamines A et E). Le sang recueilli dans les tubes gris contenant de l'oxalate de

potassium et du fluorure de sodium a subi le même type de traitement (centrifugation, puis prélèvement du plasma) pour le dosage sanguin du glucose.

Les sérums obtenus à partir des tubes secs sont aliquotés en doublet ou en triplet à raison de 500 à 1000 µL dans des microtubes à l'abri de la lumière, puis conservés à -20°C dans un congélateur de marque XPER jusqu'à la mise en œuvre du dosage des vitamines.

En ce qui concerne la NFS et le comptage des CD4, le sang total recueilli sur tube EDTA est directement utilisé pour le comptage des cellules. Par conséquent, il n'a subi aucun traitement préalable.

2.2 MATERIEL TECHNIQUE ET REACTIFS

L'équipement technique utilisé pour la réalisation de ce travail comprend, en dehors du nécessaire d'épreuve (petits matériels et consommables pour le dosage des différents paramètres biologiques)

- En Sérologie

Des tests rapides de type DETERMINE® HIV₁/HIV₂ de marque Abbott et des supports de réaction GENIE II, HIV₁/HIV₂ de marque Sanofi (Pasteur) pour la mise en évidence et la détection des anticorps anti-VIH (Koblavi-Dème *et al*, 2001).

- En Immunologie

Le cytomètre de flux FACSCALIBUR de marque BD Becton, Dickinson (USA) pour le Comptage des CD4.

Les réactifs trucount test et tritest (CD3, CD4, CD45) de marque BD pour la numération des CD4.

- En Hématologie

L'analyseur hématologique SYSMEX XT 1800i de marque Sysmex Corporation (France) pour la Numération Formule Sanguine (NFS),

Les réactifs de l'automate SYSMEX de marque Sysmex pour la réalisation de l'Hémogramme sont :

°° Le Cell-Pack, un diluant prêt à l'emploi destiné à l'analyse du sang total via un procédé employant l'impédance et l'effet photoélectrique,

°° Le Stromatolyser-4DL FFD 200A, un diluant prêt à l'emploi destiné à l'analyse du sang via un procédé de mesure basé sur la détermination de la lumière diffusée vers l'avant de l'intensité de fluorescence émise latéralement,

°° Le Stromatolyser-4DS FFS 800, un réactif qui permet de colorer les leucocytes des échantillons de sang lysés. Il sert à déterminer la formule de trois populations de leucocytes ([Lymphocytes, Monocytes, Granulocytes ou polynucléaires (neutrophiles, basophiles),

°° Le Stromatolyser-FB FBA 200A, un réactif lytique prêt à l'emploi. Il est destiné à l'analyse des leucocytes et des granulocytes basophiles,

°° Le Sulfolyser-SLS 220A, un réactif sans cyanure destiné à la détermination du taux d'hémoglobine. Il lyse les érythrocytes et agit sur la globine de l'hémoglobine pour former un complexe coloré stable et,

°° Le Cell-Clean CL 50, un détergent alcalin puissant destiné à supprimer les réactifs lytiques, les résidus cellulaires et les protéines sanguines restées dans les systèmes de conduits des analyseurs d'hématologie Sysmex.

- En Biochimie

L'automate biochimique multiparamétrique COBAS INTEGRA 400 PLUS de marque Roche Diagnostic (France) pour le dosage des substrats, des enzymes et des électrolytes, Des cassettes de marque "Roche Molecular" contenant les réactifs spécifiques pour le dosage des paramètres biochimiques (Glycémie, Créatinine, Cholestérol total, Cholestérol HDL, Cholestérol LDL, Triglycérides, Fer sérique, Amylase, Transaminases, Calcium, Magnésium, Phosphore). Chaque cassette de réactif est spécifique à chaque paramètre biochimique (Figure ii en annexe).

- En Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)

La Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC en anglais) de marque Waters® (USA) pour le dosage des vitamines sériques.

Un dispositif d'évaporation (détendeur) sous courant d'azote a été nécessaire pour l'extraction des vitamines liposolubles avant leur dosage par HPLC.

Le méthanol, l'éthanol, la N-hexane, les substances de référence (étalons des vitamines E, étalons des vitamines A, étalon interne) ont été utilisées pour l'extraction des lipides des vitamines et leur dosage.

3. METHODES D'ETUDE

3.1 DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE DU VIH

3.1.1 Détection des anticorps anti-VIH par le test rapide DETERMINE®

Le test rapide DETERMINE est un test immunochromatographique pour la détection qualitative des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Le principe est basé sur la formation d'un complexe Antigène-Anticorps révélé par la coloration (Gürtler *et al.*, 1994). L'échantillon est déposé sur la zone de dépôt de l'échantillon et migre jusqu'à la zone de dépôt du conjugué. A ce niveau, il se reconstitue et se mélange avec le conjugué colloïde de sélénium-antigène. Ce mélange continue à migrer sur la phase solide jusqu'aux antigènes recombinants immobilisés et aux peptides synthétiques au niveau de la fenêtre-patient.

Après avoir retiré la protection plastique de chaque test en suivant les flèches indicatives, 50 µL de sérums test sont déposés délicatement sur la zone de dépôt spécifique de l'échantillon. Puis, au bout de 15 min de migration, la lecture est effectuée et le résultat déterminé au niveau de la fenêtre patient (Figure 7). Une barre de contrôle de la procédure est incluse dans le dispositif afin d'assurer la validité du test qui doit nécessairement virer au rouge. Dans cette expérimentation, en dehors du contrôle de la procédure, un sérum contrôle négatif et un sérum contrôle positif "maison" ont été également testés.

L'interprétation des résultats est faite de la façon suivante (Figure 7) :

Test ⊕ = couleur rouge dans la fenêtre contrôle et dans la fenêtre patient (2 barres rouges),

Test - = Une seule barre rouge dans la fenêtre contrôle, pas de barre rouge dans la fenêtre patient.

Pour assurer la qualité et la fiabilité des résultats, un deuxième lecteur a procédé également à sa validation. En cas de lecture discordante, l'analyse est reprise.

Etant donné qu'avec le test DETERMINE®, il est possible d'obtenir des faux négatifs dus à plusieurs facteurs, comme par exemple, un faible taux d'anticorps en-dessous de la limite de détection du test (par exemple en début de séroconversion), ou une infection par un variant du virus moins facilement détectable par la configuration du test DETERMINE®, les échantillons doivent être soumis à un autre test de diagnostic. Aussi, les échantillons positifs doivent-ils être

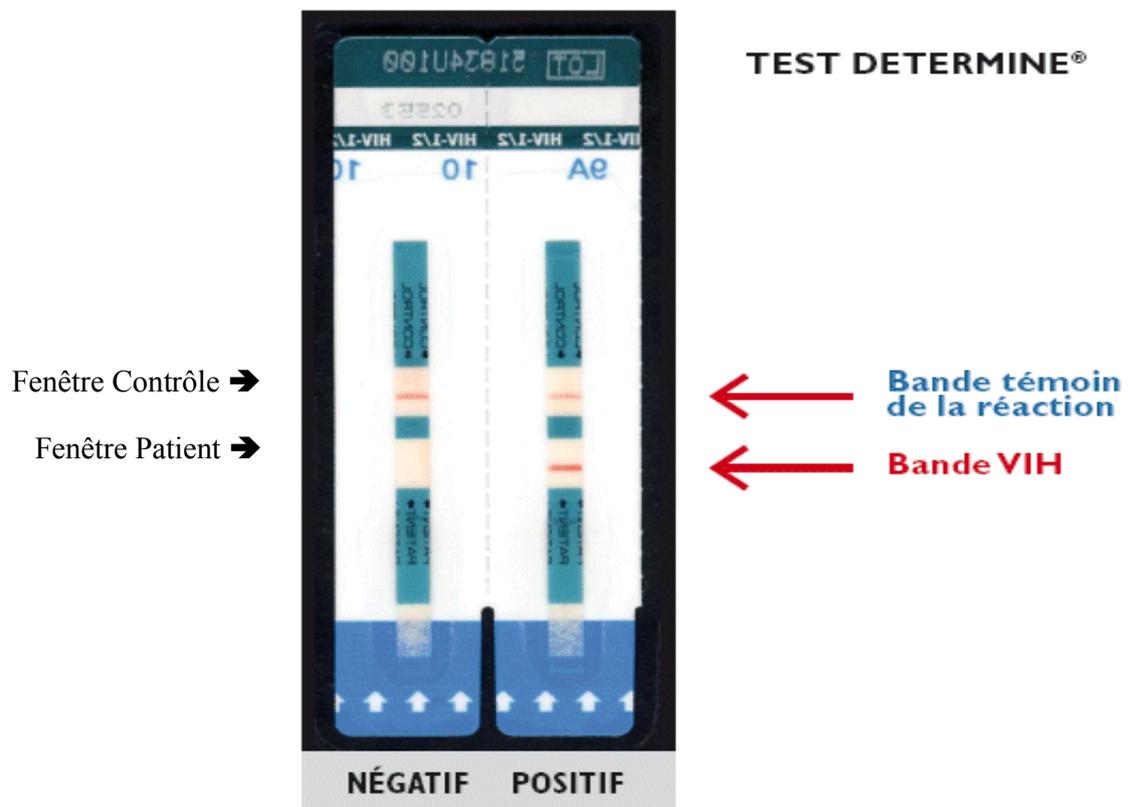


Figure 7 : Tests rapides (DETERMINE[®]) utilisés pour la détection des anticorps anti-VIH (WHO, 2005).

réanalysés en utilisant une autre méthode. Par conséquent, tous les sérums analysés grâce au test DETERMINE® ont été soumis à un test immunoenzymatique rapide (GENIE II) pour la détection spécifique des anticorps anti-VIH-1(100%) et anti-VIH-2 (100%) avec une spécificité $\geq 99\%$ (Amadou *et al.*, 2005 ; Owen and O'Farrell, 2007 ; Ouassa *et al.*,2007).

3.1.2 Détection des anticorps anti-VIH par le test rapide GENIE II

Le test Génie II est un test immunoenzymatique de double reconnaissance dont le principe est basé sur des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 dirigés spécifiquement contre les antigènes. Le test utilise l'immunochromatographie et l'immunoconcentration en combinaison. Le support de réaction est constitué de deux puits : Le puits A, de forme circulaire, pour le dépôt de l'échantillon et le puits B, plus grand et elliptique qui est le puits de réaction. La membrane du puits B est sensibilisée en deux spots de réaction séparés par des antigènes dérivés du VIH-1 et du VIH-2 et un troisième spot de contrôle interne permettant le suivi du bon déroulement du test. (Nkengasong *et al.*, 1999 ; Owen and O'Farrel, 2007)

Après avoir sorti le nombre nécessaire de supports de réaction de leur pochette, les "savonnettes" sont étiquetées. Les témoins positif et négatif du fabricant ainsi que ceux du laboratoire sont ajoutés. A 3 gouttes (150 μL) de réactifs diluant mis dans un tube, sont ajoutés 50 μL d'échantillon ou de contrôle. Le contenu du tube est homogénéisé par pipetages successifs, puis transféré dans le puits A de la "savonnette". Après 3 min, 3 gouttes du réactif 2 (conjugué) sont ajoutées dans le puits B. Trois minutes d'attente sont nécessaires avant l'addition de la solution d'arrêt (réactif 5). La lecture du résultat est faite après absorption complète de la solution.

Ainsi, le test est validé si et seulement si le bouton du puits du contrôle interne est visible (spot coloré gris bleu à l'extrémité droite du puits B). Selon la figure 8, les situations suivantes sont observées :

Test VIH₁ \oplus = 2 spots : spot VIH₁ de gauche + spot de contrôle interne

Test VIH₂ \oplus = 2 spots : spot VIH₂ du milieu + spot de contrôle interne

Test VIH_{1/2} \oplus = 3 spots : spot VIH₁ de gauche + spot VIH₂ du milieu + spot de contrôle interne

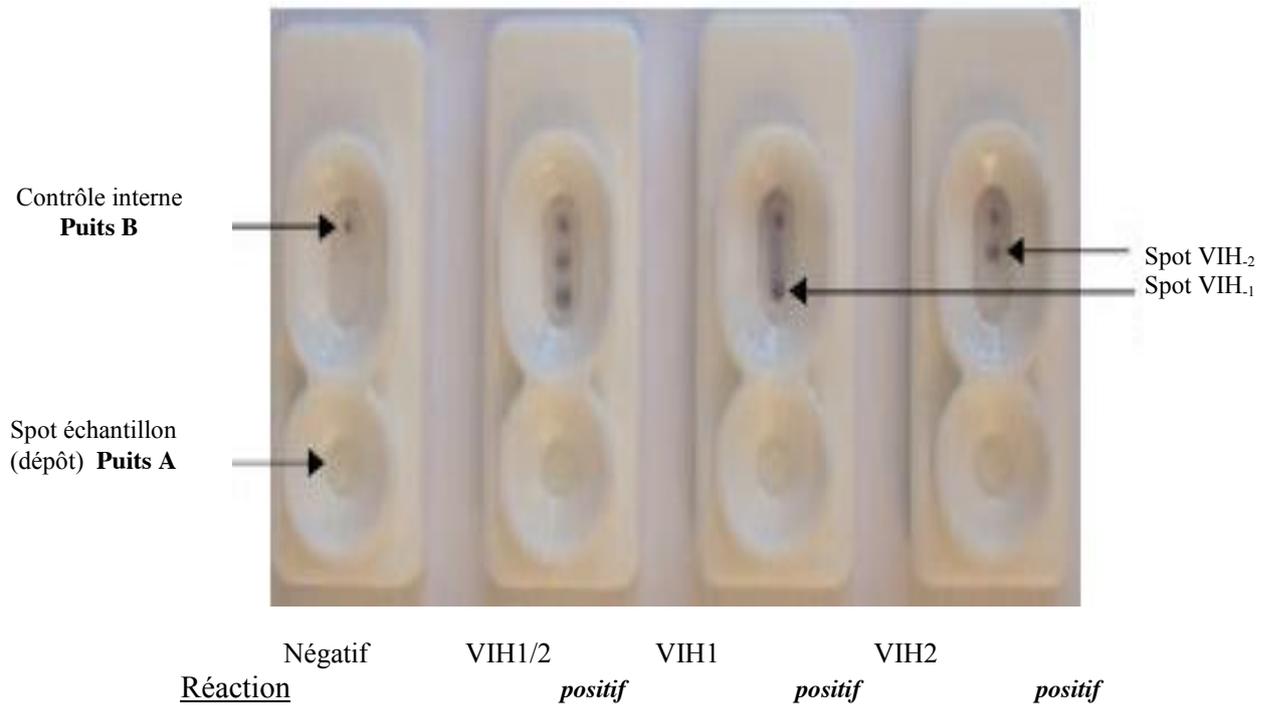


Figure 8 : Tests rapides (GENIE II) utilisés pour la détection des anticorps anti-VIH (WHO/Unicef, 2008)

3.2 NUMERATION GLOBULAIRE ET NUMERATION DES LYMPHOCYTES T4(CD4)

3.2.1 Comptage des CD4 par la technique de Cytométrie de Flux

Le principe du comptage des lymphocytes CD4 est basé sur l'analyse rapide des particules (cellules) en mouvement qui défilent une à une à l'intérieur d'une gaine liquide, devant un faisceau lumineux à rayon laser (Ormerod et Imrie, 1990 ; Ormerod *et al.*, 1993).

Ainsi, vingt microlitres de tritest (CD3, CD4, CD45) sont distribués dans chaque tube trucount, puis 50 µL de sang total y sont ajoutés à l'aide d'une pipette électronique. Les tubes trucount sont homogénéisés au vortex pendant 2 secondes et incubés pendant 15 min. à l'obscurité. Puis 300 à 500 µL de la solution de Lyse (lyser les hématies) préalablement diluée au 1/10 sont ajoutés dans chaque tube de trucount. Les tubes de trucount sont de nouveau homogénéisés au vortex et incubés 15 min. à l'obscurité. Avant leur dépôt sur le portoir de l'appareil FacsCalibur, ils sont de nouveau homogénéisés au vortex.

Quant aux codes identifiants des tubes à analyser, ils sont préalablement saisis et s'affichent sur l'écran de l'automate. Les résultats des CD4 en pourcentage et en valeur absolue de chaque patient apparaissent sur l'écran. En appuyant sur le bouton «ENREGISTRER», les résultats sont automatiquement enregistrés dans l'ordinateur dans un dossier approprié (fichier du jour). Ils peuvent être également transcrits dans un registre approprié.

Les Valeurs normales de référence des CD4 selon l'OMS sont : 600-1750 cellules/mm³ (31- 60%).

3.2.2 Réalisation de l'hémogramme par l'automate Sysmex XT 1800i

Le Sysmex (XT-1800i) permet de réaliser l'analyse du nombre total des leucocytes, des érythrocytes, des plaquettes et de la formule leucocytaire en combinant le principe de la variation d'impédance et de la cytométrie en flux. Les données recueillies à la fin de l'expérimentation se présentent sous forme de graphiques ou d'histogrammes auxquels s'ajoutent des statistiques concernant les populations cellulaires et les paramètres étudiés (pourcentage, coefficient de variation, intensité de fluorescence, etc.) (Ormerod, 1990 ; Ormerod *et al.*, 1993).

Les échantillons ont été disposés sur le rack et un échantillon normalisé de la veille ajouté comme contrôle interne, a été placé en premier sur le rack. Les numéros des échantillons préalablement enregistrés sur la liste de travail affichée à l'écran sont sauvegardés en appuyant sur "sauvegarder" de l'automate. Après avoir passé l'échantillon contrôle et validé le résultat, les autres échantillons sont déposés sur le plateau droit du passeur selon la disposition de la liste de travail. Pour que chaque échantillon puisse être analysé, il faut appuyer sur "Auto" pour passer à l'enregistrement de l'échantillon suivant, sur "Passeur" pour vérifier les numéros d'identification de l'échantillon

du Rack et la position du tube à analyser puis appuyer sur démarrage "Passeur" enfin sur OK" pour confirmer le démarrage de l'analyse.

L'impression des résultats a été faite automatiquement et a pris en compte le nombre d'hématies par unité de volume, le taux d'hémoglobine, le taux d'hématocrite, les constantes érythrocytaires, le nombre de plaquettes et de leucocytes par unité de volume et la formule leucocytaire [les polynucléaires (les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles), et les mononucléaires (lymphocytes, les monocytes et les réticulocytes)]. Ces résultats ont été reportés dans le registre "RESULTATS-NFS" prévu à cet effet après leur validation. L'hémoglobine, l'hématocrite, les plaquettes, les polynucléaires neutrophiles et les constantes érythrocytaires ainsi que la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et le volume globulaire moyen (VGM) sont les paramètres utilisés dans l'interprétation d'une partie des résultats de cette étude.

L'anémie se définit par une diminution de l'hémoglobine (Hb) circulante en deçà des valeurs normales selon l'âge (homme < 13g/dL, femme < 12g/dL, enfant < 11g/dL, nouveau-né < 14g/dL). Selon la classification de l'OMS, l'anémie est sévère devant un taux d'Hb inférieur à 8g/dL ; modérée lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 8-10 g/dL, et légère pour un taux d'Hb supérieur à 10g/dL (Zandecki *et al.*, 2007; Girard et al, 2009).

La recherche étiologique de l'anémie a reposé sur trois grandes classifications basées sur les indices érythrocytaires que sont les valeurs de VGM et secondairement de CCMH (Zandecki *et al.*, 2007) (Tableau I).

Les anomalies de la taille des hématies (VGM) ont permis de définir les anémies suivantes :

- °° l'Anémie normocytaire ; elle se traduit par un V.G.M normale (80 à 98 μ^3 (microns cube) ou fL (femtolitre). Le V.G.M utilisé au laboratoire est compris entre 80 à 95fL (Zandecki *et al.*, 2007)

- °° l'Anémie microcytaire qui se traduit par la taille des globules rouges anormalement petite, s'accompagne toujours d'une diminution de la fabrication de l'hémoglobine. La valeur de V.G.M est inférieure à la normale et enfin,

- °° l'Anémie macrocytaire qui est définie par la taille des globules rouges élevée. La valeur de V.G.M est supérieure à la normale.

Les anomalies des hématies qui concernent la couleur ou la concentration en hémoglobine (CCMH) ont permis de définir :

- °° l'anémie normochrome qui se traduit par une diminution du taux d'hémoglobine dans le sang avec une valeur normale de la C.C.M.H. La valeur de la C.C.M.H est normale de 32 à 36g/dL.

Tableau I : Valeurs normales de référence des marqueurs hématologiques recherchées et définition des différentes anomalies hématologiques (Zandecki *et al.*, 2007)

PARAMETRES HEMATOLOGIQUES	VALEURS DE REFERENCE	ANOMALIES	DEFINITION
Hémoglobine (Hb)	11,5 - 18 g/dL	Anémie	TAUX D'Hb < 10 g/dL
Volume Globulaire Moyen (VGM)	80 – 95 fL	Microcytose	VGM [†] < 80fL*
		Normocytose	80fl < VGM < 100 fL
		Macrocytose	VGM > 100fL
		Macrocytose modérée	VGM < 110fL
		Macrocytose sévère	VGM > 110fL
Concentration Corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)	32- 36 g/dL	Normochrome	32 < CCMH [#] < 36 g/dL
		Hypochromie	CCMH < 32 g/dL
Plaquettes (PLQ)	150- 400 10 ³ /μL	Thrombopénie	Taux des plaquettes < 150.000/mm ³
Polynucléaires neutrophiles (PNN)	1,8- 7 10 ³ /μL	Neutropénie	Taux des neutrophiles < 1700/mm ³

[†]V.G.M. = Volume globulaire moyen ;

- Sa formule est : $VGM = Ht / GR$ (Ht = hématocrite ; GR = Globules rouges)

* fL = Femtolitre = 10⁻¹⁸ m³ = 10⁻¹⁵ L

[#]C.C.M.H = Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ;

- Sa formule est : $CCMH = Hb / Ht$ (Hb = hémoglobine)

-° L'Anémie hypochrome qui est une baisse de la teneur en hémoglobine des globules rouges associée à une valeur de la C.C.M.H inférieure à la normale

Les causes des anémies sont multiples, nous retenons principalement les anémies normocytaires et normochromes dues aux causes hémorragiques et hémolytiques, les anémies microcytaires hypochromes dues à la carence en fer et les anémies macrocytaires dues à un déficit en vitamine B12 et acide folique (Zandecki *et al.*, 2007)

3. 3 DOSAGE DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES AU COBAS 400 PLUS

L'automate Cobas Integra 400 Plus est un spectrophotomètre dont le principe est basé sur la réaction de TRINDER. La réaction de TRINDER qui est une méthode enzymatique et colorimétrique qui utilise un chromogène. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration de la substance dosée. (Deyhimi *et al.*, 2006).

Ainsi, après avoir mis l'automate (COBAS) en marche, la fiche qui apparaît à l'écran de travail est remplie en y indiquant le code identifiant, le nom et le prénom du patient. Les paramètres à doser sont enregistrés et validés en appuyant sur la touche "Enregistrer". Les positions des portoirs "porte échantillon" sont confirmées dans leur position, puis les portoirs "porte cassette Contrôle", "porte cassette Calibrateur", "porte cassette Réactifs" et "porte Echantillon" sont installés dans leurs compartiments respectifs dénommés "Cassettes et Echantillons". Le sérum de contrôle (Precinorm universel) est dosé et la calibration est réalisée. Lorsque la valeur de contrôle s'avère exacte, les échantillons des patients peuvent être dosés.

Les résultats affichés à l'écran sont imprimés, validés par le biologiste responsable et enregistrés dans le registre de résultats de biochimie, puis sur fichier informatique dans le dossier Résultat.

Les Valeurs de référence des marqueurs biochimiques recherchées utilisées pour interpréter les résultats obtenus sont présentées dans le tableau II (Yapo *et al.*, 1989)

Tableau II : Valeurs normales de référence des marqueurs biochimiques recherchées (Yapo *et al.*, 1989)

PARAMETRES BIOCHIMIQUES	VALEURS DE REFERENCE
Glycémie	0,75-1.10 g/L
Créatinine	5-12 mg/L
Cholestérol total	1,06 – 2,50 g/L
Cholestérol HDL	0,40 – 0,60 g/L
Cholestérol LDL	1,06 – 1,60 g/L
Indice d'athérogénicité (I A)	H < 4,4 F < 3,3
Triglycéride	0,30 – 1,34 g/L
Fer sérique	H: 11-28 µmol/L F: 6,6-26 µmol/L
ASAT (TGO)	8-49 UI/L
ALAT (TGP)	7-48 UI/L
Alpha-amylase	< 100 UI/L
Calcium	90 -110 mg/L
Magnésium	17- 23 mg/L
Phosphore	28- 45 mg/L

3.4 DOSAGE DES VITAMINES A ET E

3.4.1 Extraction et dosage du rétinol et de l'Alpha-tocophérol sérique

Le dosage des vitamines A et E a été réalisé par détection UV en chromatographie liquide à haute performance (HPLC) en mode isocratique avec un appareil de type Waters® (Catignani *et al.*, 1983). Les techniques d'extraction des vitamines liposolubles A et E et les paramètres d'analyse pour le dosage sont décrits comme suit :

3.4.1.1 Extraction des lipides sériques contenant le rétinol et l'alpha-tocophérol

L'extraction des lipides est réalisée à l'abri de la lumière. Après décongélation à température ambiante, 300 µL de sérum sont prélevés et recueillis dans des tubes à hémolyse préalablement enveloppés de papier Aluminium, dans lesquels sont introduits 300 µL d'étalon interne des deux vitamines qui est le rétinyl acétate (1mg/L) (Catignani *et al.*, 1983 ; Zaman *et al.*, 1993). Après addition de 300 µL d'éthanol absolu, le mélange (sérum-étalon interne et éthanol absolu) est homogénéisé au vortex pendant 20 secondes, puis 1200 µL d'hexane y sont ajoutés et l'ensemble est à nouveau soumis au vortex deux fois de suite pendant 30 secondes. Il est ensuite centrifugé à 3500 tours/min pendant 15 min. Neuf cent microlitres (900µL) de surnageant hexanique contenant les vitamines liposolubles sont prélevés et mis dans des tubes à hémolyse pour être évaporés sous un courant d'azote à une pression équivalent à 0,5 bar. Après évaporation, 300 µL de méthanol sont ajoutés au résidu, puis la solution obtenue est légèrement agitée et recueillie dans des tubes de type Vial pour être analysée extemporanément au HPLC.

3.4.1.2 Dosage du rétinol et de l'Alpha- tocophérol

Un volume de 20 µL de l'échantillon est injecté à partir de la boucle d'injection du HPLC pour l'étude simultanée des deux vitamines (Ake *et al.*, 2001).

✓ Conditions d'analyse chromatographique

Les paramètres d'analyse enregistrés pour l'étude simultanée des vitamines sont les suivantes:

- Phase stationnaire : phase inversée en silice greffée (C18)
- Phase mobile : Méthanol/ Eau dans les proportions respectives 98/2 (v/v)
- Débit : 1,5 ml/min
- Détection ultra-violet (UV) à 290 nm

Les limites de détection des vitamines A et E sont respectivement 0,003 mg/L et 0,2 mg/L.

L'intégrateur enregistreur affiche les surfaces des pics obtenus ainsi que les temps de rétention des vitamines.

✓ Préparation de la gamme d'étalonnage des vitamines A et E

Des solutions standard de référence des vitamines A (1 g/L) et E (10 g/L), ainsi que de l'étalon interne (rétinyl acétate, 1 g/L) ont servi à préparer des solutions mères standard de concentrations respectives : Vitamine A (0 - 0,2 - 0,4 - 0,6 - 0,8- 1- 1,2 mg/L) ; Vitamine E (0 - 5 - 10 - 15 – 20 – 25 mg/L) ; Rétinyl acétate (0-2-4-6-8-10-12 mg/L). Des dilutions successives ont été réalisées à partir de ces solutions et le choix des concentrations s'est fait en tenant compte des limites de détection (LD) et des concentrations physiologiques de ces vitamines. Ceci a permis de tracer les courbes d'étalonnage des solutions standards (figures ii, iii et iv en annexe).

✓ Détermination de la concentration sérique de la vitamine A et E

Les concentrations de rétinol et de tocophérol dans les échantillons sériques ont été obtenues à partir d'une formule simple résultant des droites d'étalonnage et des surfaces de pics obtenus.

Les valeurs sériques de référence de la vitamine A sont 0,2 – 0,5 mg/L et celles de la vitamine E de 7,8 -12 mg/L (Furger, 2010).

* Détermination de la concentration de vitamine A dans le sérum

Pour le calcul de la concentration du rétinol, un facteur de correction K est réalisé en introduisant un étalon interne.

$$C = \frac{SR \text{ Ech}}{SRA \text{ Ech}} \times K$$

$$K = \frac{CR \text{ GE} \times SRA \text{ GE}}{SR \text{ GE}}$$

SR Ech : surface du pic du rétinol dans l'échantillon de sérum.

CR GE : concentration du rétinol déterminée à partir de la gamme étalon.

SRA GE : surface du pic du rétinyl acétate correspondant à 1mg/L obtenue à partir de la gamme étalon.

SR GE : surface du pic correspondant à la concentration choisie du rétinol à partir de la gamme étalon.

SRA Ech : surface du pic du rétinyl acétate dans l'échantillon de sérum correspondant à une concentration de 1 mg/L.

$$CR \text{ GE} = 0,5 \text{ mg/L}$$

$$SR \text{ GE} = 46500$$

$$SRA \text{ GE} = 52305$$

$$K = \frac{0,5 \times 52305}{46500}$$

$$K = 0,56$$

* Détermination de la concentration de vitamine E dans le sérum

Le calcul de la concentration de la vitamine E a été réalisé de la manière suivante :

$$C = \frac{ST \text{ Ech}}{SRA \text{ Ech}} \times K'$$

$$K' = \frac{CT \text{ GE} \times SRA \text{ GE}}{ST \text{ GE}}$$

ST Ech : surface du pic du tocophérol dans l'échantillon de sérum.

CT GE : concentration du tocophérol déterminée à partir de la gamme étalon.

SRA GE : surface du pic du rétinyl acétate correspondant à 1 mg/L obtenue à partir de la gamme d'étalon.

ST GE : surface du pic correspondant à la concentration choisie du tocophérol à partir de la gamme d'étalon.

SRA Ech : surface du pic du rétinyl acétate dans l'échantillon de sérum correspondant à une concentration de 1 mg/L.

CT GE = 5 mg/L
ST GE = 27970
SRA GE = 5230

$$K' = \frac{5 \times 52305}{27970}$$

K' = 9,35

3.4.2 Calcul du pourcentage de réduction des micronutriments

Le pourcentage de réduction des micronutriments au cours du VIH par rapport au témoin a été calculé en faisant le quotient de la différence des moyennes des deux populations (Témoin et VIH) par la moyenne du témoin, puis le résultat obtenu a été multiplié par 100.

$$\text{Pourcentage de réduction (\%)} = \frac{(\text{Moyenne Témoin} - \text{Moyenne VIH})}{\text{Moyenne Témoin}} \times 100$$

4. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Dans le souci d'améliorer l'état de santé des PVVIH et eu égard au 6^{ème} objectif du millénaire pour le développement de l'ONU qui est de combattre le VIH/SIDA, nous avons approfondi la problématique du VIH/SIDA en dosant les micronutriments, biomolécules très importantes voire indispensables dans la prise en charge des PVVIH. Les prélèvements ont été effectués gratuitement dans le cadre des missions de prise en charge et de suivi biologique des PVVIH en appui à la Santé Publique en accord avec le fond mondial de lutte contre le VIH/SIDA.

Concernant les échantillons témoins, une autorisation a été demandée à la direction de la FSU-COM de Yopougon Toit Rouge et avant tout prélèvement un consentement oral a été obtenu de chaque témoin.

5. ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

L'Etude statistique a été réalisée en utilisant le tableur Excel pour le calcul des concentrations des vitamines A et E et le calcul des moyennes et écartypes des paramètres étudiés. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Le test de Chi2 a permis d'analyser l'indépendance ou la dépendance entre deux caractères.

Le seuil de significativité est $p < 0,05$ avec un intervalle de confiance à 95%.

RESULTATS

1. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A VIH DANS LA POPULATION D'ETUDE

Parmi les 173 sujets PVVIH suivis biologiquement, il y a plus de femmes infectées par le VIH (140 ; 80,92%) que d'hommes (33 ; 19,08%), soit un sex-ratio (H/F) de 0,24. Par ailleurs, la tranche d'âge la plus touchée par cette maladie est celle de 26 - 49 ans avec une proportion de 76,30% (132/173) (Tableau III).

La moyenne d'âge de la population d'étude est de $37 \pm 9,9$ ans avec des extrêmes de 18 et 71 ans pour les PVVIH, puis $29 \pm 8,9$ ans pour les témoins VIH- avec des extrêmes de 16 et 61 ans [$P < 0,0001$. Intervalle de confiance IC à 95% (6,315 - 10,27)].

En ce qui concerne la distribution des deux types sérologiques du virus, d'une façon générale, il y a une prédominance du VIH1 dans la population des PVVIH (165/173 ; 95,38%) par rapport au VIH2 qui ne représente que 1,73% (3/173). Quant à la co-infection VIH₁/VIH₂, elle n'a concerné que 5 personnes (2,89%). Aussi bien les femmes que les hommes sont infectés par les deux types de virus (Tableau IV).

Les tableaux III et IV décrivent l'infection à VIH dans la population des sujets infectés en tenant compte de l'âge et du sexe.

Tableau III : Répartition des personnes vivant avec le VIH par tranche d'âge et de sexe

SUJETS	SEXE	AGE (ans)		
		16-25	26 - 49	≥ 50
VIH+ (n = 173)	Homme (n= 33)	3	20	10
	Femme (n= 140)	16	112	12
		19 (10,98%)	132 (76,3%)	22 (12,72%)
VIH- (n = 173)	Homme (n= 33)	9	22	2
	Femme (n= 140)	74	62	4
		83 (47,98%)	84 (48,55%)	6 (3,47%)

sex- ratio (H/F) de 0,24

Tableau IV : Répartition des personnes vivant avec le VIH selon le type de virus

TYPE DE VIRUS	PATIENTS VIH⁺ (n = 173)		Total
	Hommes (n= 33)	Femmes (n= 140)	
VIH1	31	134	165 (95,38%)
VIH2	1	2	3 (1,73%)
VIH1+2	1	4	5 (2,89%)

2 PROFIL HEMATOLOGIQUE ET LYMPHOCYTAIRE (TCD4) DES SUJETS INFECTES PAR LE VIH

2.1 NIVEAU D'ANEMIE ET TAUX DE LYMPHOCYTES CD4 CHEZ LES SUJETS VIH POSITIFS

D'une façon générale, 46 sujets (26,59%) de la population témoins (VIH-) présentent une anémie. Cette dernière varie de l'anémie modérée (8 sujets) à l'anémie légère (38 sujets). Aucun cas d'anémie sévère n'a été notifié dans cette population (Tableau V)

Par contre, avec les sujets VIH+, 72,26% (125/173) sont anémiés contre 27,74% de sujets non anémiés. Patients VIH+ : Moyenne de l'Hb = $10,52 \pm 0,12$ g/dL contre Témoins VIH- : Moyenne = $12,53 \pm 0,12$ g/dL. Valeur de $P < 0,0001$. Aussi, l'anémie sévère est significativement plus élevée chez les malades VIH+ (6,94%) que chez les témoins VIH- (0%) ($P < 0,0001$). En définitive, la distribution du niveau d'anémie (légère, modérée et sévère) dans la population des PVVIH est présentée dans le tableau V.

- Niveau d'anémie et taux de CD4

Les résultats indiquent que 59 (34,10%) PVVIH ont un taux de CD4 compris entre 200 et 349 cellules/ μ L contre 51 (29,48%) qui ont un taux de lymphocytes CD4 < 200 . Toutefois, parmi les 51 sujets qui ont un nombre de lymphocytes CD4 < 200 cellules/ μ L, 19 ont présenté une anémie modérée contre 14 qui ont une anémie légère. Cependant, 7 des 12 PVVIH (58,33%) présentant une anémie sévère et 19 des 38 (50%) ayant une anémie modérée, ont un nombre de CD4 < 200 cellules/ μ L. L'anémie légère 35/75 (46,66%) est plus fréquente chez les malades ayant un nombre de CD4 compris entre 200-349 cellules/ μ L (Tableau VI).

- Niveau d'anémie et type de VIH

Les 12 sujets (100%) présentant une anémie sévère sont infectés par le VIH1. D'une façon générale, il y a une prédominance du VIH1, 165/173 (95,38%) dans la population d'étude (Tableau VI).

Tableau V: Répartition du niveau d'anémie chez les sujets VIH positif et VIH négatif

DEGRE D'ANEMIE	Patients VIH+ (n = 173)		Témoins VIH- (n = 173)	
	Effectifs	Moyenne Hb (g/dL)	Effectifs	Moyenne Hb (g/dL)
Sévère < 8g/dL	12 (6,94%)	6,41 ± 0,94	0	0
Modérée 8 -10 g/dL	38 (21,97%)	9,18 ± 0,6	8 (4,62%)	9,43± 0,51
Légère > 10g/dL	75 (43,35%)	10,70 ± 0,41	38 (21,97%)	10,92± 0,43
Absence d'anémie ≥11,5g/dL	48 (27,74%)	12,34 ± 0,79	127 (73,41%)	13,21± 1,26

Tableau VI : Niveau d'anémie des sujets VIH positif par tranche de lymphocytes CD4 et par type de VIH

DEGRE D'ANEMIE	PATIENTS VIH+ (n = 173)						
	Taux de CD4 (cell/μL) (Effectifs)				Taux de CD4 (cell/μL) (Effectifs)		
	> 500	350-499	200-349	< 200	VIH1	VIH2	VIH1+2
Sévère (12) < 8g/dL	1	1	3	7	12	0	0
Modérée (38) 8-10 g/dL	2	4	13	19	36	0	2
Légère (75) > 10g/dL	15	11	35	14	71	2	2
Absence (48) d'anémie $\geq 11,5g/dL$	20	9	8	11	46	1	1
TOTAL	38	25	59	51	165	3	5

2.2 INFLUENCE DU TYPE D'ANÉMIE, DE LYMPHOCYTES T CD4 ET DU TYPE DE TRAITEMENT DANS LA POPULATION DES SUJETS VIH+

2.2.1 Influence du type d'anémie sur le taux des lymphocytes T CD4 des PVVIH

Sur la figure 9 présentant la répartition des types d'anémie, il est constaté que chez les sujets VIH+, il y a une prédominance de l'anémie normocytaire normochrome (ANN) 71/173, contrairement au sujets VIH- chez lesquels prédomine une anémie microcytaire hypochrome (AMH) (25/173). En plus de l'ANN, la figure 9 montre que 32 sujets VIH+ présentent une anémie macrocytaire (18,50%), suivie de l'anémie microcytaire hypochrome chez 22 PVVIH (12,72%).

Les macrocytoses isolées sont observées dans 11,56% (20/173) des cas chez les malades contre 1,73% (3/173) chez les témoins VIH- (fig 9). Selon le tableau VII, 45% (32/71) de l'anémie normocytaire normochrome se retrouvent principalement chez les PVVIH ayant un taux de lymphocytes CD4 compris entre 200-349 cellules/ μ L. Par ailleurs, une prédominance de l'anémie microcytaire 10/22 (45,45%) est observée chez les sujets ayant un taux de CD4 < 200 cellules/ μ L. Aussi, 68 des 71 PVVIH (95,77%) présentent une ANN sont infectés par le VIH1 (Tableau VII).

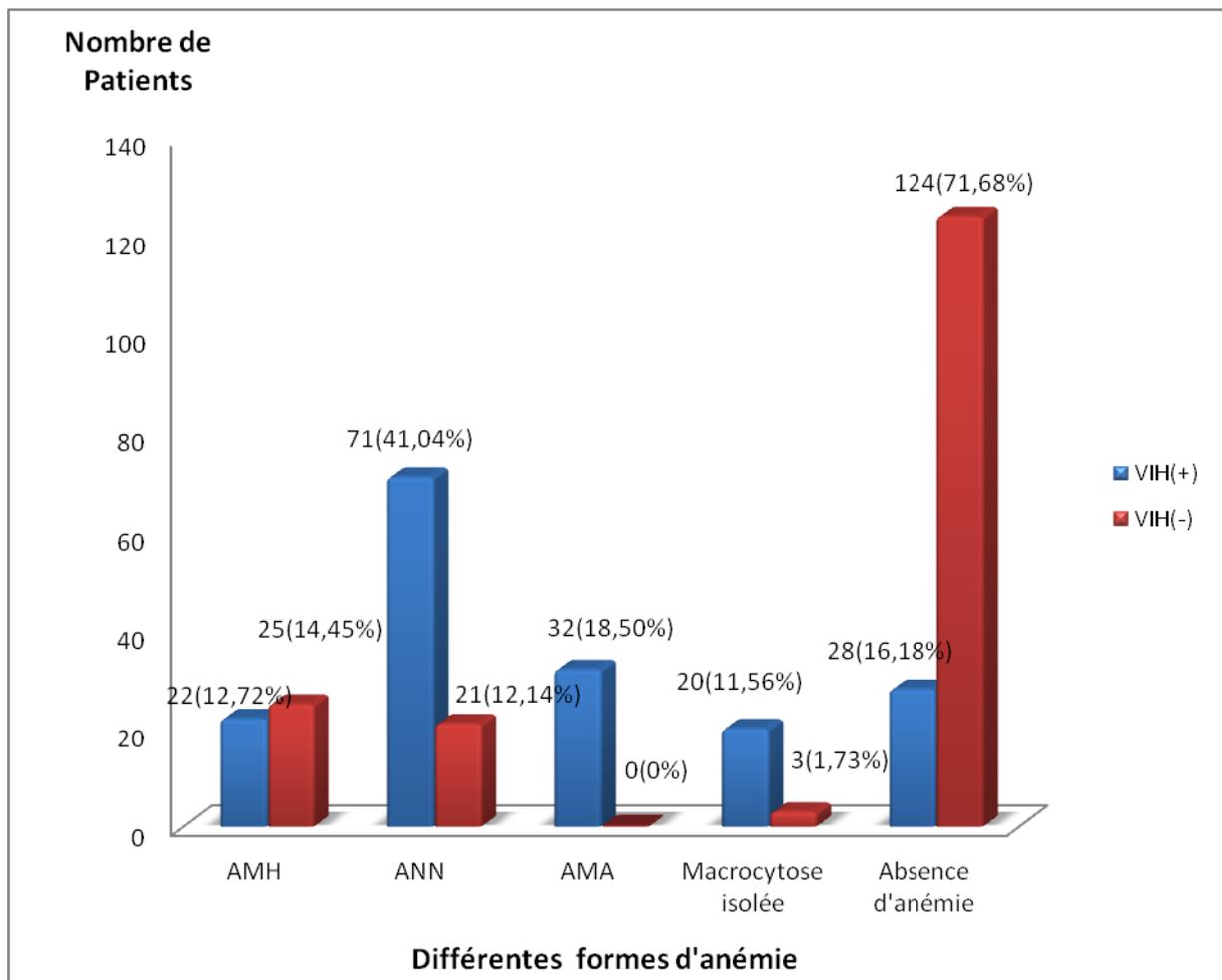


Figure 9 : Répartition des PVVIH et des témoins VIH Négatif selon le type d'anémie et la macrocytose isolée

AMH = Anémie microcytaire hypochrome

ANN = Anémie normocytaire normochrome

AMA = Anémie macrocytaire

Tableau VII : Type d'anémies chez les PVVIH

TYPE D'ANEMIE	PATIENTS			TAUX DE LYMPHOCYTES CD4 (cellules/ μ L)				TYPE DE VIH		
	SEXE		TOTAL	(Effectifs)				(Effectifs)		
	M	F		> 500	350-499	200-349	< 200	VIH1	VIH2	VIH1+2
Microcytaire hypochrome	1	21	22 (12,72%)	4	1	7	10	21	1	0
Normocytaire Normochrome	10	61	71 (41,04%)	10	9	32	20	68	1	2
Macrocytaire	6	26	32 (18,50%)	4	6	12	10	30	0	2
Macrocytose isolée	5	15	20 (11,56%)	6	5	5	4	19	0	1
Absence d'anémie	11	17	28 (16,18%)	14	4	3	7	27	1	0

2.2.2 Influence du type d'anémie sur le sexe, le taux des lymphocytes CD4 et le type de traitement

Dix sept PVVIH (51,51%) de sexe masculin ont présenté une anémie avec une prédominance de l'anémie normocytaire (10/17 ; 58,82%), puis l'anémie macrocytaire (6/17 ; 35,30%) et l'anémie microcytaire (1/17 ; 5,88%) (Tableau VIII). Toutefois, les 6 PVVIH présentant une anémie macrocytaire ont des taux de lymphocytes CD4 > 200 cellules/ μ L. Cinquante pourcent (5/10) des PVVIH ayant une anémie normocytaire normochrome (ANN) ont eu un taux de CD4 < 200 cellules/ μ L (Tableau VIII).

Concernant les traitements donnés aux PVVIH, 11 sujets (55%) parmi les 20 sujets traités au Cotrimoxazole (CTX) ont présenté une anémie macrocytaire contre 4 (20%) avec une ANN. Etant donné que seuls les sujets ayant un taux de CD4 < 200 cellules/ μ L sont soumis au traitement antirétroviral, 4 sujets sur 10 (40 %) sont sous trithérapie (TriTTTpie) (Tableau VIII).

Selon le tableau IX présentant les variables par rapport au sexe féminin, 108 PVVIH de sexe féminin sur 140 (77,14%) ont fait une anémie. 61 PVVIH d'entre elles (43,57%) avaient une anémie ANN contre 26 (18,57%) cas d'anémie macrocytaire (Tableau IX)

Parmi les 26 cas d'anémies macrocytaires, 10 (38,46%) ont eu un taux de CD4 < 200 cellules/ μ L contre 16 (61,54%) cas de taux de CD4 > 200 cellules/ μ L (Tableau IX). De plus, 12 (46,15%) étaient sous Cotrimoxazole (CTX) quand 7 (26,92%) recevaient la trithérapie contre 7 (26,92%) sont sans traitement. Tous les 17 PVVIH (100%) de sexe féminin sous antirétroviraux (ARV) présentent une forme quelconque d'anémie (Tableau IX).

Tableau VIII : Type d'anémie chez PVVIH de sexe masculin en fonction du taux des lymphocytes CD4, du type de VIH et du type de traitement

NOMBRE & TYPE D'ANEMIE	TAUX DE LYMPHOCYTES CD4 (cellules/μL) (Effectifs)				TYPE DE VIH (Effectifs)			TRAITEMENT (Effectifs)		
	> 500	350-499	200-349	< 200	VIH1	VIH2	VIH1+2	CTX*	Tri-# TTTpie	Sans† TTT
1 Microcytaire hypochrome	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
10 Normocytaire Normochrome	1	1	3	5	9	0	1	4	2	4
6 Macrocytaire	2	2	2	0	6	0	0	6	0	0
0 Macrocytaire Sévère	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 Macrocytose isolée	3	0	1	0	4	0	0	4	0	0
1 Macrocytose isolée Sévère	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
11 Absence d'anémie	4	2	0	5	10	1	0	4	2	5
Total	11	5	7	10	31	1	1	20	4	9

* **CTX** = Cotrimoxazole

TriTTTpie = Trithérapie (3TC+AZT+EF ou 3TC+AZT+NEV)

† **Sans TTT** = sans traitement

Tableau IX: Type d'anémie chez les PVVIH de sexe féminin en fonction du taux des lymphocytes CD4, du type de VIH et du type de traitements

NOMBRE & TYPE D'ANEMIE	TAUX DE LYMPHOCYTES CD4 (Effectifs)				TYPE DE VIH (Effectifs)			TRAITEMENT (Effectifs)		
	> 500	350-499	200-349	< 200	VIH1	VIH2	VIH1+2	CTX*	Tri-# TTTpie	Sans† TTT
21 Microcytaire hypochrome	4	1	6	10	20	1	0	5	3	13
61 Normocytaire Normochrome	9	8	29	15	59	1	1	21	5	35
19 Macrocytaire	2	2	7	8	18	0	1	9	5	5
7 Macrocytaire Sévère	0	2	3	2	6	0	1	3	2	2
10 Macrocytose isolée	2	4	2	2	10	0	0	8	0	2
5 Macrocytose isolée Sévère	0	1	2	2	4	0	1	2	2	1
17 Absence d'anémie	10	2	3	2	17	0	0	10	0	7
Total	27	20	52	41	134	2	4	58	17	65

* CTX = Cotrimoxazole

TriTTTpie = Trithérapie (3TC+AZT+EF ou 3TC+AZT+NEV)

† Sans TTT = sans traitement

2.3 ETAT DES PLAQUETTES SANGUINES, DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES ET DONNEES HEMATOLOGIQUES EN FONCTION DU NIVEAU DES LYMPHOCYTES CD4 CHEZ LES PVVIH.

En considérant la thrombopénie, La valeur moyenne des plaquettes dans le tableau X est de $229 \times 10^3/\mu\text{L}$ chez les PVVIH contre $234 \times 10^3/\mu\text{L}$ chez les témoins ($P = 0,54$ non significative). Toutefois, 4 sur 33 (12,12%) sujets VIH négatif et 5 sur 33 (15,15%) PVVIH positif de sexe masculin ont présenté une thrombopénie (Fig 10). De la même façon 7,86% (11/140) des témoins et 15% (21/140) PVVIH de sexe féminin ont présenté une thrombopénie (Figure 10). De ces résultats, il ressort que la proportion de sujets avec une thrombopénie aussi bien chez les PVVIH (26/173 ; 15,03%) que chez les sujets VIH négatif (15/173 ; 8,67%) est faible.

En fonction des taux de lymphocytes CD4, les résultats montrent qu'un sujet sur 5 (20%) de sexe masculin ayant une thrombopénie a un taux de $\text{CD4} \leq 200$ cellules/ μL contre 6 (28,57%) des 21 sujets de sexe féminin (Tableau XI). Toutefois, 9 (42,86%) des 21 PVVIH de sexe féminin ayant une thrombopénie ont un taux de CD4 compris entre 200-349 (Tableau XI).

Selon la figure 11 de la répartition des neutropénies, le nombre (76/173, 43,93%) de PVVIH présentant une neutropénie est plus important que celui (46/173, 26,14%) obtenu chez les sujets VIH négatif (témoins). La moyenne des polynucléaires neutrophiles est égale à $2,02 \pm 0,11$ chez les PVVIH contre $2,40 \pm 0,10$ chez les témoins ($P = 0,0119$, significative) (Tableau X). De plus, la neutropénie affecte plus les PVVIH de sexe féminin (80/140, 57,14%) que ceux de sexe masculin (16/33, 48,48%) (Figure 11).

Le tableau XI a montré que pour le taux de CD4 inférieur à 200 cellules/ μL , les neutropénies ont été plus observées chez les hommes séronégatifs (8/16 ; 50%) que chez les PVVIH de sexe féminin (20/80 ; 25%). Toutefois, les femmes ayant un taux de CD4 compris entre 200-349 représentent 42,5% (34/80) des PVVIH de sexe féminin présentant une neutropénie.

Dans les anémies normocytaires normochromes, les valeurs moyennes observées sur le tableau XII sont significativement différentes pour la CCMH et pour les polynucléaires neutrophiles ($P < 0,05$). Dans les autres types d'anémies, les valeurs des moyennes observées ne sont pas significativement différentes ($P > 0,05$) (Tableau XII).

Tableau X : Valeurs moyennes des Plaquettes et des Polynucléaires Neutrophiles chez les PVVIH et les Témoins

Valeurs Moyennes	PVVIH n=173	TEMOINS VIH- n =173	P*
PLAQUETTES (150 -400 10 ³ /μL)	229	234	0,54 (NS)
PNN (1,8-7 10 ³ /μL)	2,02 ± 0,11	2,40 ± 0,10	0,01 (S)

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

NS :Non significatif

S : Significatif

* : La différence est significative pour $p < 0,05$

Tableau XI : Nombre total des thrombopénies et neutropénies par tranche de CD4

Thrombopénie		Homme (Effectifs)	Femme (Effectifs)
SUP ou = 500	Absence	10	25
	Présence	1	2
350 A 499	Absence	3	17
	Présence	2	4
200 A 349	Absence	6	43
	Présence	1	9
INF 200	Absence	9	37
	Présence	1	6
Total	Absence	28	122
	Présence	5	21
Neutropénie		Homme (Effectifs)	Femme (Effectifs)
SUP ou = 500	Absence	8	15
	Présence	3	12
350 A 499	Absence	2	6
	Présence	3	14
200 A 349	Absence	5	18
	Présence	2	34
INF 200	Absence	2	21
	Présence	8	20
Total	Absence	17	60
	Présence	16	80

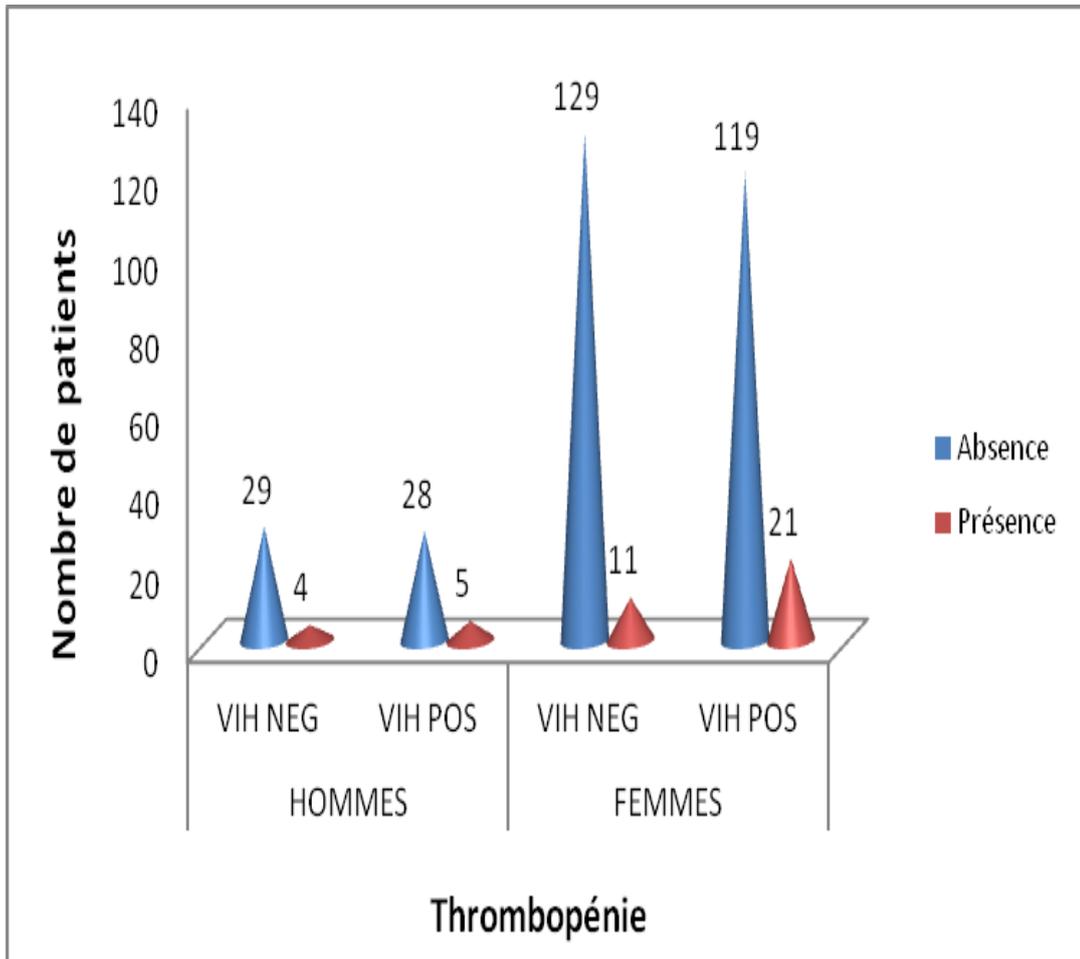


Figure 10 : Répartition des thrombopénies chez les personnes vivant avec le VIH (hommes et femmes) et chez les sujets VIH négatif

- VIH NEG : VIH Négatif

- VIH POS : VIH Positif

-Thrombopénie = Taux de plaquettes < 150 cellules/mm³

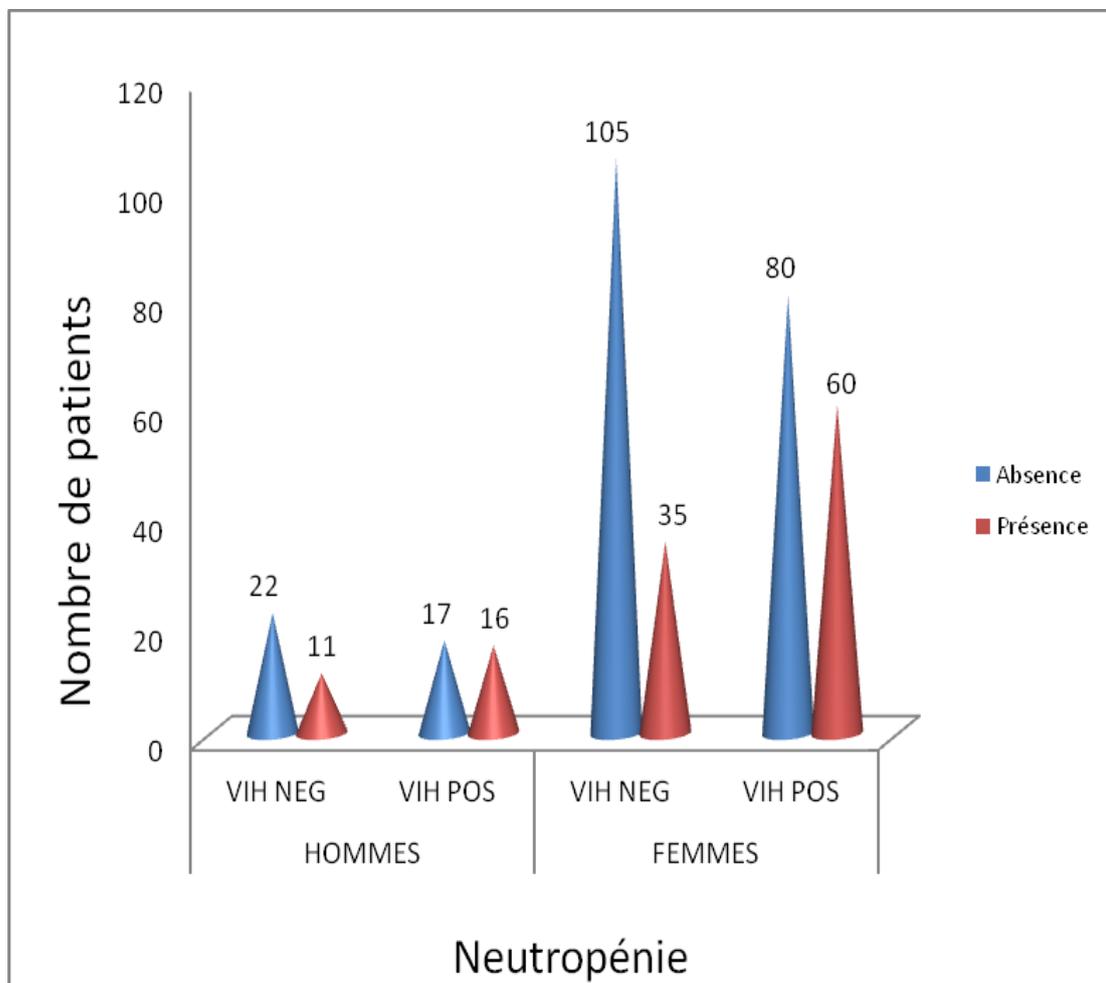


Figure 11 : Répartition des neutropénies chez les personnes vivant avec VIH (hommes et femmes) et chez les sujets VIH négatif

- VIH NEG : VIH Négatif
- VIH POS : VIH positif

Tableau XII : Données hématologiques chez les personnes vivant avec le VIH avant traitement et sous traitement

PARAMETRES HEMATOLOGIQUES		TYPE D'ANEMIE				
		Microcytaire hypochrome (n = 22)	Normocytaire Normochrome (n = 71)	Macrocytaire (n = 32)	Macrocytose isolée (n = 20)	Absence d'anémie (n = 28)
HB (g/dL)	Avant Traitement	9,00 ± 0,47	9,74± 0,20	8,78 ± 1,12	12,70 ± 1,20	12,58 ± 0,28
	Sous Traitement	9,45 ± 0,50	10,16 ± 0,20	10,13 ± 0,27	12,17 ± 0,77	12,31 ± 0,13
	P	0,56	0,14	0,10	0,38	0,36
VGM (fL)	Avant Traitement	73,64 ± 1,29	88,25 ± 0,94	109,2 ± 2,76	102,7 ± 0,65	87,85 ± 1,83
	Sous Traitement	73,56 ± 2,29	89,42± 0,92	106,1± 1,19	108,4 ± 1,57	88,80± 1,59
	P	0,97	0,38	0,24	0,25	0,69
CCMH (g/dL)	Avant Traitement	30,41 ± 0,43	30,47 ± 0,26	31,31 ± 0,71	32,50 ± 1,20	32,05 ± 0,31
	Sous Traitement	30,54 ± 0,66	31,56 ± 0,25	31,44 ± 0,29	32,42 ± 0,21	32,01 ± 0,52
	P	0,86	0,0042	0,85	0,91	0,95
PQ (10 ³ /μL)	Avant Traitement	261 ± 30,88	236 ± 17,52	215 ± 14,88	204 ± 13,50	214 ± 15,24
	Sous Traitement	264 ± 33,25	213 ± 10,61	232 ± 18,72	223 ± 19,50	224 ± 17,23
	P	0,94	0,28	0,61	0,75	0,65
PNN (10 ³ /μL)	Avant Traitement	2,35 ± 0,45	2,44 ± 0,23	1,41 ± 0,23	1,66 ± 0,48	1,67 ± 0,17
	Sous Traitement	2,35 ± 0,27	1,60 ± 0,12	1,72 ± 0,27	2,68 ± 0,71	1,69 ± 0,14
	P	0,99	0,0029	0,54	0,64	0,93

HB : Hémoglobine

VGM : Volume Globulaire Moyen

PQ : Plaquettes

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

PNN : Polynucléaires neutrophiles

Différence significative à P < 0,05

3. PROFIL BIOCHIMIQUE DES PVVIH ET INFLUENCE DES LYMPHOCYTES CD4 ET DU TRAITEMENT SUR LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES

3.1 PROFIL BIOCHIMIQUE DES PVVIH

Il est à noter sur le tableau XIII présentant les valeurs moyennes des substrats et des enzymes chez les PVVIH et les témoins que :

- Au niveau des substrats, les valeurs moyennes des paramètres biochimiques (chez Homme/ Femme) tels que la glycémie ($P = 0,9116/ P = 0,2215$), la créatinine ($P = 0,2755/ P=0,1913$), le cholestérol LDL ($P = 0,8288 / P = 0,8084$) et le fer sérique ($P = 0,4908/ P = 0,1752$) n'ont pas été significativement différents chez les PVVIH par rapport aux témoins. Les valeurs moyennes de ces substrats sont dans l'intervalle des valeurs usuelles de référence standard.

Par ailleurs, seuls le HDL-Cholestérol ($P < 0,0001 / P < 0,0001$) et l'indice d'athérogénicité ($P < 0,05 / P < 0,0001$) ont connu respectivement une augmentation significative et une diminution significative de leurs valeurs chez les PVVIH par rapport aux témoins.

Pour ce qui est des enzymes, les valeurs moyennes des transaminases (ASAT, ALAT) sont normales dans les deux populations (PVVIH et témoins). Toutefois, les valeurs normales de l'ASAT sont plus élevées chez les PVVIH ($p < 0,0001$ significative). Les valeurs moyennes de l'alpha-amylase (valeur de référence < 100 UI/L), sont élevées chez les PVVIH (homme et femme) ; Néanmoins, la différence n'est pas significative ($p = 0,6049$) chez les hommes, mais elle l'est chez les femmes ($p = 0,0117$)

Selon le tableau XIV présentant les valeurs moyennes des électrolytes chez les PVVIH et les témoins, les valeurs moyennes du calcium chez les femmes ont été basses $80 \pm 2,38$ mg/L chez les PVVIH par rapport aux témoins avec une différence très significative ($p < 0,0001$). Chez les hommes, les valeurs moyennes du calcium sont dans l'intervalle des valeurs standard de référence. Les valeurs moyennes du magnésium (valeur de référence 16–23 mg/L) ont été normales aussi bien chez les PVVIH que chez les témoins. Toutefois, la différence est significative ($p = 0,0002$) chez les hommes et ($p < 0,0006$) chez les femmes. Par contre, avec le phosphore (valeur de référence 28-45 mg/L), les valeurs moyennes ont été augmentées à $75 \pm 9,74$ mg/L chez les hommes PVVIH et à $86 \pm 5,56$ mg/L chez les femmes PVVIH. Cette augmentation chez les PVVIH est fortement significative par rapport aux témoins ($p < 0,0001$) (Tableau XIV)

Tableau XIII : Valeurs moyennes des substrats et enzymes des sujets VIH positif et des témoins VIH négatif et valeurs standard de référence.

SUBSTRATS DOSES	HOMME		P*	FEMME		P*	VALEURS STANDARD DE REFERENCE
	PVVIH	TEMOINS VIH-		PVVIH	TEMOINS VIH-		
Glycémie (g/L)	0,88 ± 0,02	0,89 ± 0,03	0,9116	0,86 ± 0,01	0,83 ± 0,02	0,221 5	0,75-1,10 g/L
Créatinine (mg/L)	8 ± 0,42	9 ± 0,23	0,2755	8 ± 0,46	7 ± 0,13	0,191 3	6-12 mg/L
Cholestérol Total (g/L)	1,54 ± 0,08	1,65 ± 0,07	0,2877	1,57 ± 0,04	1,73 ± 0,04 *	0,022 1	1,06-2,5 g/L
Cholestérol HDL (g/L)	0,23 ± 0,03 ***	0,57 ± 0,04	< 0,0001	0,22 ± 0,02	0,56 ± 0,02 ***	< 0,000 1	0,40-0,70 g/L
Cholestérol LDL (g/L)	0,87 ± 0,08	0,90 ± 0,05	0,8288	0,92 ± 0,03	0,94 ± 0,04	0,804 4	1,06-1,6 g/L
Indice d'athérogénicité (CT/HDL)	13,92 ± 4,2 *	3,69 ± 0,81	0,0046	11,87 ±1,41	3,53 ± 0,18 ***	< 0,000 1	H < 4,4 F < 3,3
Triglycéride (g/L)	1,08 ± 0,18	0,78 ± 0,11	0,1349	0,98 ± 0,06	0,67 ± 0,03 ***	< 0,000 1	0,30-1,34 g/L
Fer sérique (µmol/L)	14 ± 1,47	15 ± 1,07	0,4908	14 ± 0,83	15,33 ± 0,89	0,175 2	H : 11- 28 µmol/L F : 6,6-26 µmol/L
ENZYMES							
DOSES	HOMME		P*	FEMME		P*	VALEURS STANDARD DE REFERENCE
	PVVIH	TEMOINS VIH-		PVVIH	TEMOINS VIH-		
ASAT (UI/L)	31 ± 2,17 ***	8 ± 0,72	< 0,0001	36 ± 3,04 ***	5,97 ± 0,41	< 0,0001	8-49 UI/L
ALAT (UI/L)	20 ± 2,21	20 ± 1,79	0,8797	24 ± 2,6	22 ± 1,84	0,5744	7-48 UI/L
α AMYLASE(UI/L)	110 ± 9,81	103 ± 6,73	0,6049	109 ± 6,23	93 ± 3,30 *	0,0117	< 100 UI/L

* La différence est significative pour p < 0,05 ** La différence est significative pour p < 0,001

*** La différence est significative pour p < 0,0001

Tableau XIV : Valeurs moyennes des électrolytes biochimiques des PVVIH et des Témoins VIH négatif et valeurs standard de référence

ELECTROLYTES DOSES	HOMME		P*	FEMME		P*	VALEUR STANDARD DE REFERENCE
	PVVIH	TEMOINS VIH-		PVVIH	TEMOINS VIH-		
CALCIUM (mg/L)	92± 1,25	90 ± 1,26	0,3290	80 ± 2,38 ***	92 ± 1,14	< 0,0001	90-110 mg/L
MAGNESIUM (mg/L)	21 ± 0,51 **	19 ± 0,34	0,0002	20 ± 0,47 **	19 ± 0,20	0,0006	16-23 mg/L
PHOSPHORE (mg/L)	75 ± 9,74 ***	32 ± 0,92	< 0,0001	86± 5,56 ***	38 ± 1,89	< 0.0001	28-45 mg/L

* La différence est significative pour $P < 0,05$.

** La différence est significative pour $p < 0,001$

*** La différence est significative pour $p < 0,0001$

3.2. PROFIL BIOCHIMIQUE (SUBSTRATS, ENZYMES ET ELECTROLYTES) DES PVVIH EN FONCTION DES TRAITEMENTS PRESCRITS

De manière générale, les résultats ont indiqué que 78 sur 122 (63,93%) des PVVIH qui ont des taux de lymphocytes CD4 > 200 cellules/ μ L ont été sous cotrimoxazole (CTX), contre 21/51 (41,18%) PPVIH sous antirétroviraux (ARV) avec des taux de lymphocytes CD4 < 200 cellules/ μ L.

Le tableau XV présente les concentrations des substrats, des enzymes et des électrolytes sans ou sous traitement montre que :

- Au niveau des substrats dosés

Pour les PVVIH dont le taux de CD4 > 200 cellules/ μ L, les résultats obtenus selon que les patients sont sous cotrimoxazole ou pas, indiquent des valeurs moyennes respectives de glycémie ($0,87 \pm 0,01$ g/L ; $0,83 \pm 0,02$ g/L), de créatinine ($7 \pm 0,24$ mg/L ; $7 \pm 0,30$ mg/L), de cholestérol total ($1,61 \pm 0,06$ g/L ; $1,48 \pm 0,1$ g/L), de cholestérol-LDL ($0,93 \pm 0,05$ g/L ; $0,89 \pm 0,07$ g/L), de triglycérides ($0,88 \pm 0,07$ g/L ; $0,95 \pm 0,12$ g/L) et du fer sérique ($13 \mu\text{mol/L}$; $16 \mu\text{mol/L}$) ont été normales avant et pendant le traitement. Toutefois, ces valeurs moyennes ont été basses avec le cholestérol-HDL ($0,24 \pm 0,03$ g/L ; $0,25 \pm 0,04$ g/L) et élevées pour l'indice d'athérogénicité (Tableau XV).

Pour ceux qui sont sous ARV à cause des taux de lymphocytes CD4 < 200, les valeurs moyennes du cholestérol-HDL ($0,14 \pm 0,03$ g/L ; $3,2 \pm 0,72$ g/L) et de l'indice d'athérogénicité ($21,31 \pm 4,31$; $8,14 \pm 1,32$) sans et avec le traitement ont été en dessous et au-dessus des valeurs de référence, respectivement. En ce qui concerne le glucose sanguin ($0,90$ et $0,87$ g/L ; $p = 0,54$), le cholestérol total ($1,6$ et $1,49$ g/L), le fer sérique (11 et $17 \mu\text{mol/L}$) et le cholestérol-LDL ($0,83$ et 1 g/L), les valeurs moyennes sans et avec le traitement (ARV) ont été dans l'intervalle des valeurs normales de référence. Leur significativité est fonction du substrat dosé (Tableau XV). Quant à la créatinine, bien que les valeurs obtenues soient dans les limites des valeurs de référence, les valeurs moyennes chez les PVVIH sans traitement (10 ± 2 mg/L) ont été plus élevées que celles obtenues chez les PVVIH avec traitement ($7 \pm 0,32$ mg/L) ($p = 0,23$) (Tableau XV).

- Pour les Enzymes plasmatiques

PVVIH sous traitement au CTX (lymphocytes CD4 > 200)

Les valeurs moyennes des concentrations de l'ASAT ($29 \pm 1,48$; $28 \pm 1,33$ UI/L) et de l'ALAT ($17 \pm 1,02$; $21 \pm 1,9$ UI/L) sans et avec le traitement ont été dans les limites des valeurs normales de références ($p = 0,7962$ et $p = 0,1796$ respectivement). Pour l'alpha- amylase sanguine, une

diminution non significative ($p = 0,6888$) des valeurs moyennes a été observée allant de $115 \pm 12,2$ UI/L sans le traitement à $109 \pm 9,33$ UI/L avec le traitement (Tableau XV).

PVVIH sous ARV (lymphocytes CD4 < 200)

Les valeurs moyennes des activités d'ASAT ont augmenté de façon non significative ($p = 0,4114$) au-delà de l'intervalle des valeurs standards de références, chez les patients sans et avec traitement de $46 \pm 4,6$ UI/L à $59 \pm 17,42$ UI/L suite à la prise d'ARV. Les valeurs de l'activité de l'ALAT ont été comprises dans l'intervalle de valeurs normales de référence ($p = 0,7375$) comme celle de l' α amylase sérique chez les patients sans traitement (73 UI/L) et chez les patients avec traitement (68 UI/L) du traitement (Tableau XV).

- Pour les Electrolytes plasmatiques

Les valeurs moyennes du calcium, obtenues ont été $86 \pm 2,13$ mg/L et celles du magnésium $21 \pm 0,72$ mg/L chez les patients sans traitement, contre respectivement $86 \pm 3,6$ mg/L et $20 \pm 0,61$ mg/L pour les PVVIH sous CTX. Les valeurs moyennes de phosphore ont subi une variation allant de $87 \pm 10,90$ mg/L à $62 \pm 5,31$ mg/L sans et avec le traitement au CTX. Cependant, sous ou sans Traitement ARV, les moyennes obtenues ont été en dessous des valeurs de référence pour le calcium $79 \pm 5,30$ mg/L et $79 \pm 2,90$ mg/L, puis au-dessus pour le phosphore $101 \pm 5,31$ mg/L et $102 \pm 9,41$ mg/L (Tableau XV).

Tableau XV : Concentrations des substrats, enzymes et électrolytes des PVVIH sans et sous traitement

PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH						
SUBSTRATS	LYMPHOCYTES CD4 > 200 (n = 122)			LYMPHOCYTES CD4 < 200 (n= 51)		
	CTX† (n=78)	PAS DE CTX (n=44)	P*	ARV# (n=21)	PAS DE ARV (n=30)	P*
Glycémie (g/L)	0,87±0,01	0,83±0,02	0,0231	0,87±0,03	0,90±0,04	0,5400
Créatinine (mg/L)	7,0±0,24	7±0 ;30	0,9935	7±0,32	10±2,00	0,2358
Cholestérol (g/L)	1,61±0,06	1,48±0,10	0,2314	1,49±0,08	1,6±0,09	0,3156
Cholestérol-HDL(g/L)	0,24±0,03	0,25±0,04	0,7375	3,2±0,72	0,14±0,03	0,0008
CT/HDL	10,0±1,73	9,8±3,02	0,9549	8,14±1,32	21,31±4,31	0,0138
Cholestérol-LDL(g/L)	0,93±0,05	0,89±0,07	0,6798	1.00±0,08	0.83±0,06	0,0872
Triglycérides (g/L)	0,88±0,07	0,95±0,12	0,5566	0,83±0,05	1,39±0,20	0,0237
Fer sérique (µmol/L)	13 ±1,01	16 ±1,69	0,1853	17 ±2,08	11 ±1,14	0,0118
ENZYMES						
	CTX†	PAS DE CTX	P*	ARV#	PAS DE ARV	P*
ASAT (UI/L)	28±1,33	29±1,48	0,7961	59±17,42	46 ±4,6	0,4114
ALAT (UI/L)	21±1,9	17±1,02	0,1796	30±8,67	34±8,34	0,7375
Amylase (UI/L)	109 ±9,33	115±12,20	0,6888	68 ±10,78	73 ±8,98	0,7154
ELECTROLYTES						
	CTX	PAS DE CTX	P*	ARV	PAS DE ARV	P*
Calcium (mg/L)	86± 3,6	86±2,13	0,9420	79±5,30	79±2,90	0,9286
Magnésium (mg/L)	20±0,61	21±0,72	0,1284	20±0,81	21±0,90	0,7054
Phosphore (mg/L)	62±5,31*	87±10,90	0,0266	101±13,70	102±9,41	0,9501

* La différence est significative pour P < 0,05. † CTX = Cotrimoxazole

#ARV = Antirétroviraux

4. STATUT EN VITAMINES A ET E DES POPULATIONS VIVANT AVEC

LE VIH

4-1 CONCENTRATIONS SÉRIQUES DES VITAMINES A ET E DES PVVIH

Selon la figure 12, les taux de vitamines A et E ont été réduits chez les PVVIH respectivement de 42,86% et 76,82% par rapport aux patients séronégatifs (témoins). Cette diminution du taux des vitamines a été analysée.

- Par rapport à la population des PVVIH,

Ainsi, 51,45% (89/173) des PVVIH et 34,10% (59/173) des témoins VIH- ont une carence en vitamine A. Concernant la vitamine E, 73,99% (128/173) des PVVIH et 64,16% (111/173) des témoins ont une carence en vitamine E. En définitive, le nombre de PVVIH carencés en Vitamine E (128/173) est plus élevé que celui des PVVIH carencés vitamine A (89/173) non seulement, mais cette carence en ces deux vitamines A et E est plus élevée chez les PVVIH que chez les témoins (tableau XVI)

- Par rapport au sexe

Parmi les 33 PVVIH de sexe masculin, 84,85% (28 PVVIH) ont une carence en vitamine A et 87,88% (29 PVVIH) en vitamine E (Fig 13a). Par contre, chez les sujets VIH+ de sexe féminin, 43,57% (61 PVVIH) présentent une avitaminose A et 70,71% (99 PVVIH) une avitaminose E (Figure 13b). La carence en Vitamine A et E ont été observées plus chez les PVVIH de sexe masculin.

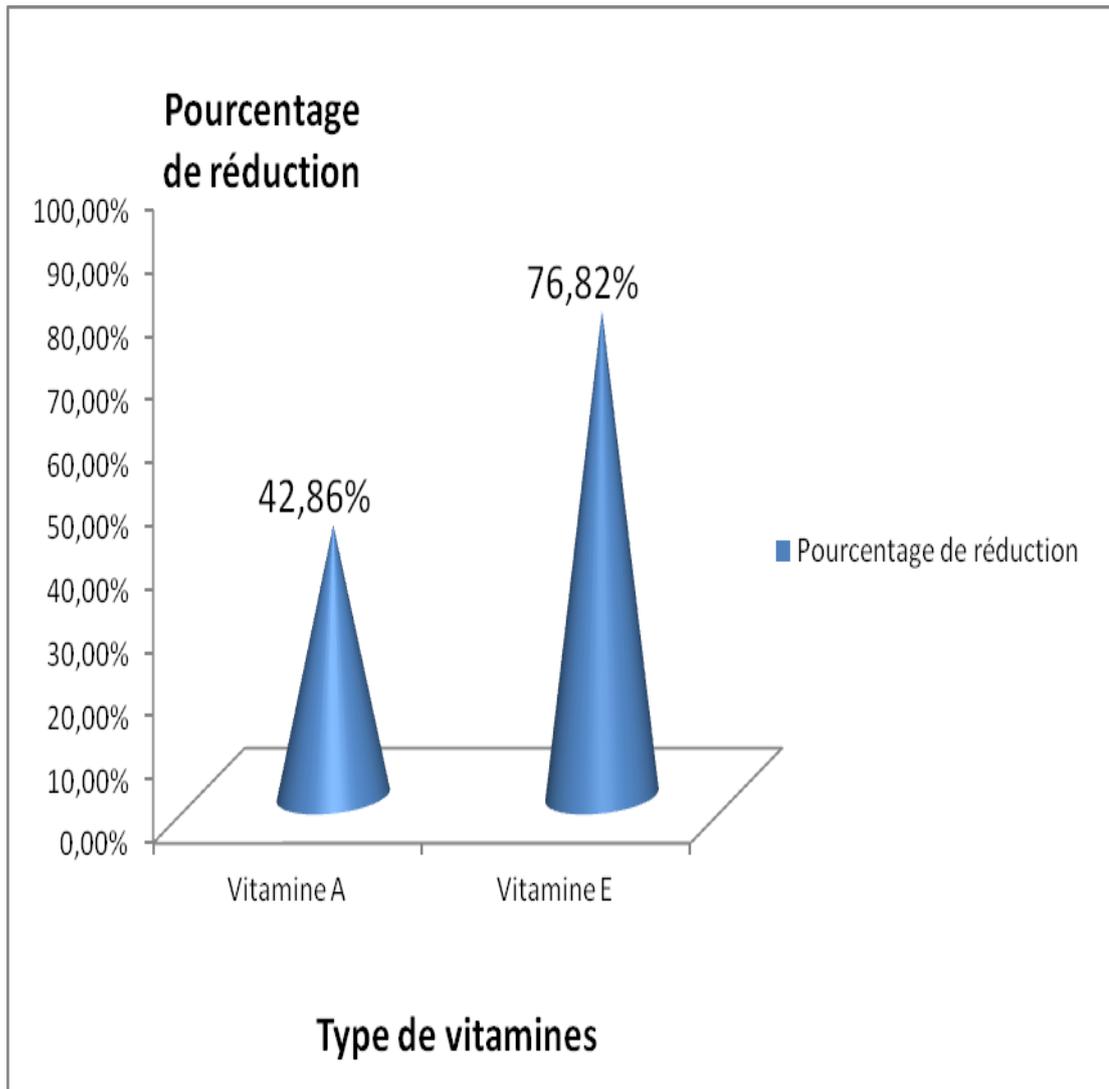


Figure 12 : Niveau de réduction des concentrations en vitamines A et E chez les Personnes vivant avec le VIH

Tableau XVI : Répartition des personnes vivant avec le VIH en fonction de leur statut
en vitamine A et E

VITAMINES	SUJETS	
	PVVIH* n = 173	TEMOINS VIH- n = 173
Vitamine A		
Carence (< 0,2 mg/L)	89 51,45%	59 34,10%
Normale (0,1- 0,5 mg/L)	84 48,55%	114 65,90%
Vitamine E		
Carence (< 7 mg/L)	128 73,99%	111 64,16%
Normale : (7- 12,5mg/L)	45 26,01%	62 35,84%

* PVVIH = personnes vivant avec le VIH

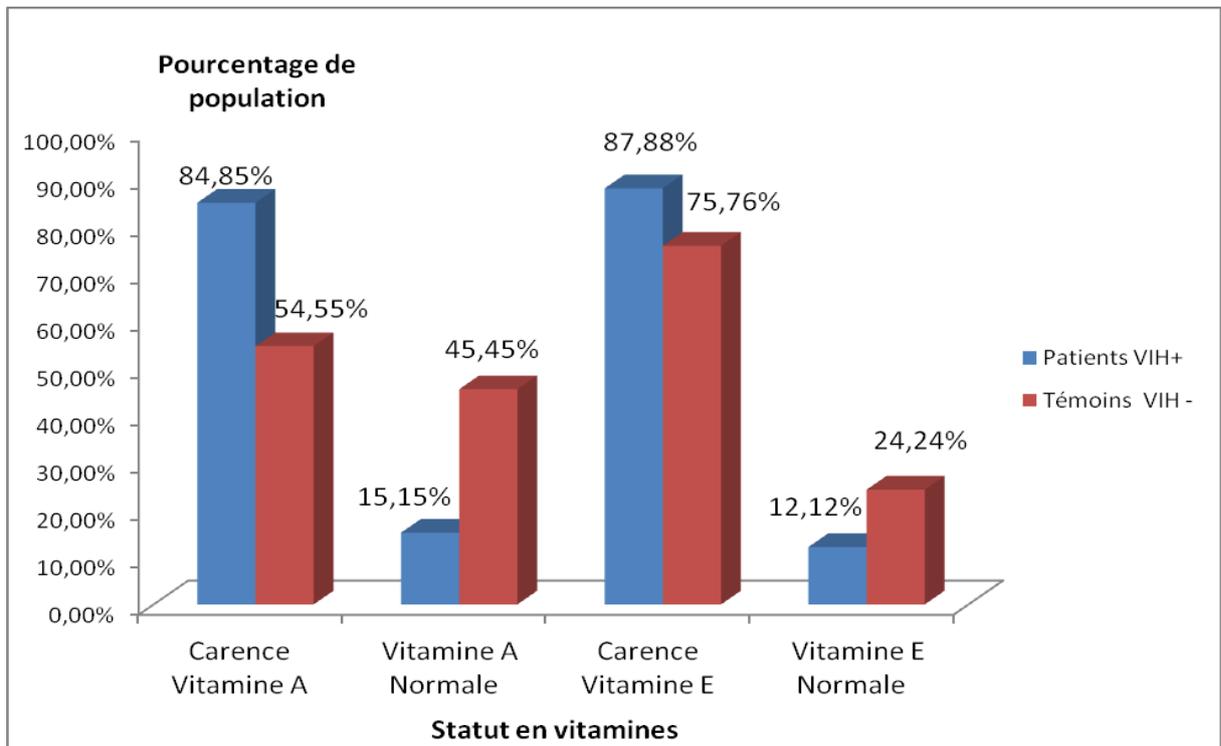


Figure 13a : Statut vitaminique (A, E) des PVVIH de sexe masculin

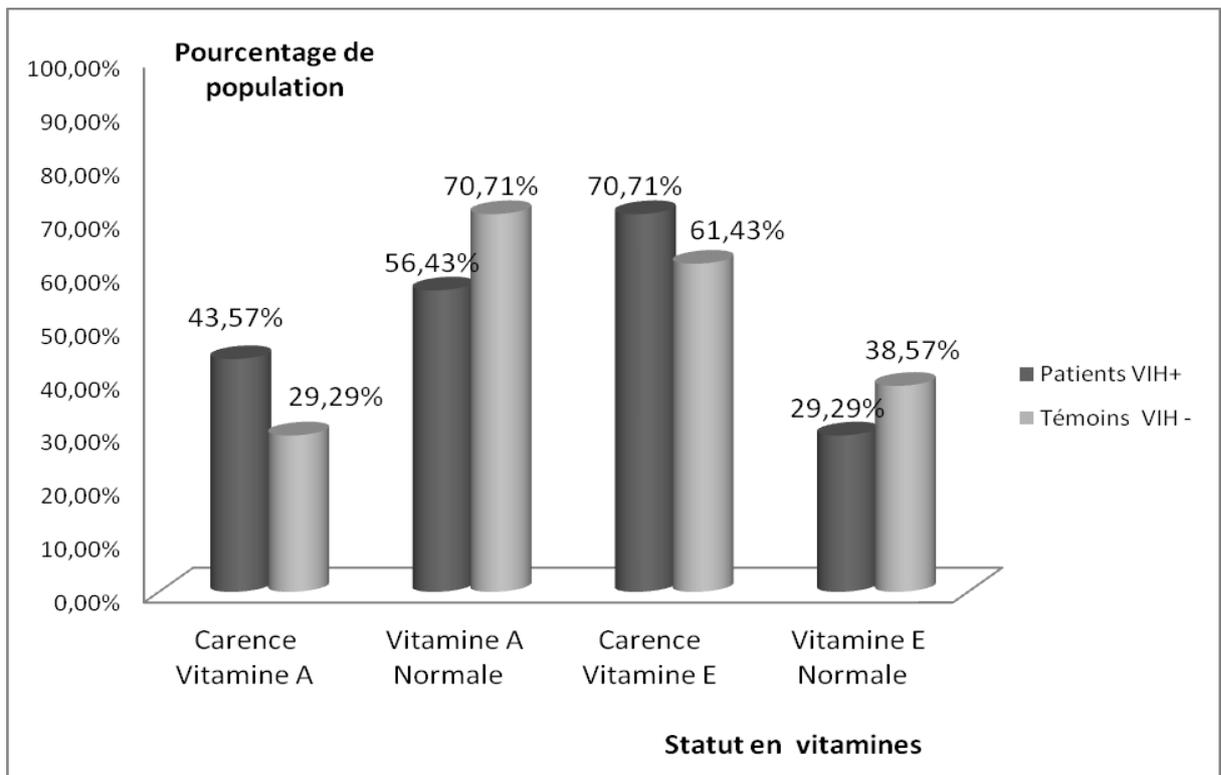


Figure 13b : Statut vitaminique (A, E) des PVVIH de sexe féminin

Figure 13 : Statut vitaminique (A, E) des PVVIH en fonction du sexe.

4.2 CONCENTRATIONS DES VITAMINES SÉRIQUES DANS LA POPULATION DES PVVIH EN FONCTION DE L'ÂGE, DU SEXE ET DES LYMPHOCYTES CD4

- En fonction de l'âge

Pour la vitamine A, une variation non significative entre PVVIH et témoins est observée dans les tranches d'âge de 16 à 25 ans et 50 ans et plus (Tableau XVII). Cependant dans la tranche d'âge de 26 à 49 ans, une diminution significative ($p < 0,0001$) de la concentration en vitamine A a été notée chez les PVVIH. Par ailleurs, le niveau de diminution des concentrations en vitamine A le plus élevé (52,9%) a été trouvé chez les malades dans la tranche d'âge de 26 à 49 ans (figure 14)

Pour ce qui concerne la vitamine E, les valeurs ont diminué de façon significative chez les PVVIH comparativement aux témoins, pour les tranches d'âge de 16 à 25 ans et de 26 à 49 ans ($p < 0,0001$), de même pour la tranche d'âge de 50 ans et plus ($p < 0,001$) (Tabl XVII). Le pourcentage de diminution est plus élevé chez les malades pour les tranches d'âge de 16 à 25 ans (88,84%) que celles de 50 ans et plus (81,70%) et de 26 à 49 ans (78,56%) (Fig 15).

- En fonction du sexe

Le tableau XVIII indique que les valeurs des vitamines A et E chez les hommes et les femmes ont significativement diminué chez les PVVIH par rapport aux témoins. Ainsi, pour ce qui est de la vitamine A, les concentrations sont de $0,04 \pm 0,01$ mg/L chez les PVVIH de sexe masculin contre $0,09 \pm 0,01$ mg/L chez les témoins masculins ($p < 0,001$). Quand chez les femmes, les concentrations sont passées de $0,15 \pm 0,01$ mg/L chez les témoins à $0,09 \pm 0,01$ mg/L chez les PVVIH ($p < 0,0001$). Avec la vitamine E, la valeur moyenne a chuté chez les hommes malades $0,74 \pm 0,27$ mg/L contre $4,15 \pm 0,61$ mg/L chez les témoins ($p < 0,0001$). Cette diminution a été aussi constaté chez les femmes où la valeur moyenne est passée de $5,81 \pm 0,34$ mg/L chez les témoins à $1,43 \pm 0,22$ mg/L chez les PVVIH ($p < 0,0001$) (Tabl XVIII).

Toutefois, les niveaux de réduction de la vitamine A et E sont plus élevés chez les PVVIH de sexe féminin que chez celle de sexe masculin. Ainsi, le tableau XVIII révèle que pour la vitamine A, le pourcentage de réduction est de 82,17% chez les femmes contre 55,55% chez les hommes, et pour la vitamine E, il est de 75,40% contre 40%, respectivement.

Tableau XVII : Concentrations moyennes en vitamines A et E sériques
en fonction de l'âge chez les PVVIH

AGES	VITAMINE A (mg/L)		P*	VITAMINE E (mg/L)		P*
	Témoins VIH- (n=173)	PVVIH (n=173)		Témoins VIH- (n=173)	PVVIH (n=173)	
16 - 25 ans	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,2121	4,50 ± 0,36	0,52 ± 0,36 ***	< 0,0001
26 -49 ans	0,17 ± 0,02	0,08 ± 0,01 ***	< 0,0001	6,39 ± 0,48	1,37 ± 0,21 ***	< 0,0001
50 ans et Plus	0,13 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,1214	6,94 ± 1,64	1,27 ± 0,60 **	0,0005

* La différence est significative pour $p < 0,05$.

** La différence est significative pour $p < 0,001$.

*** La différence est significative pour $p < 0,0001$.

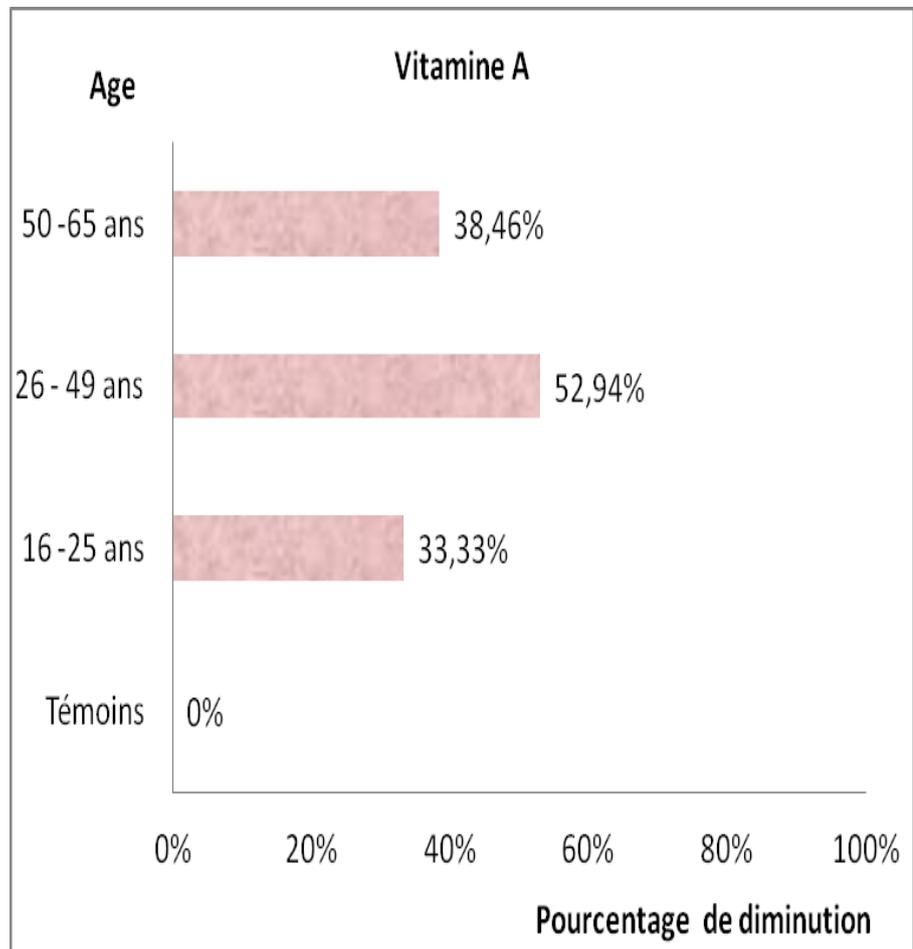


Figure 14 : Niveau de diminution des concentrations en vitamine A selon l'âge chez les personnes vivant avec le VIH

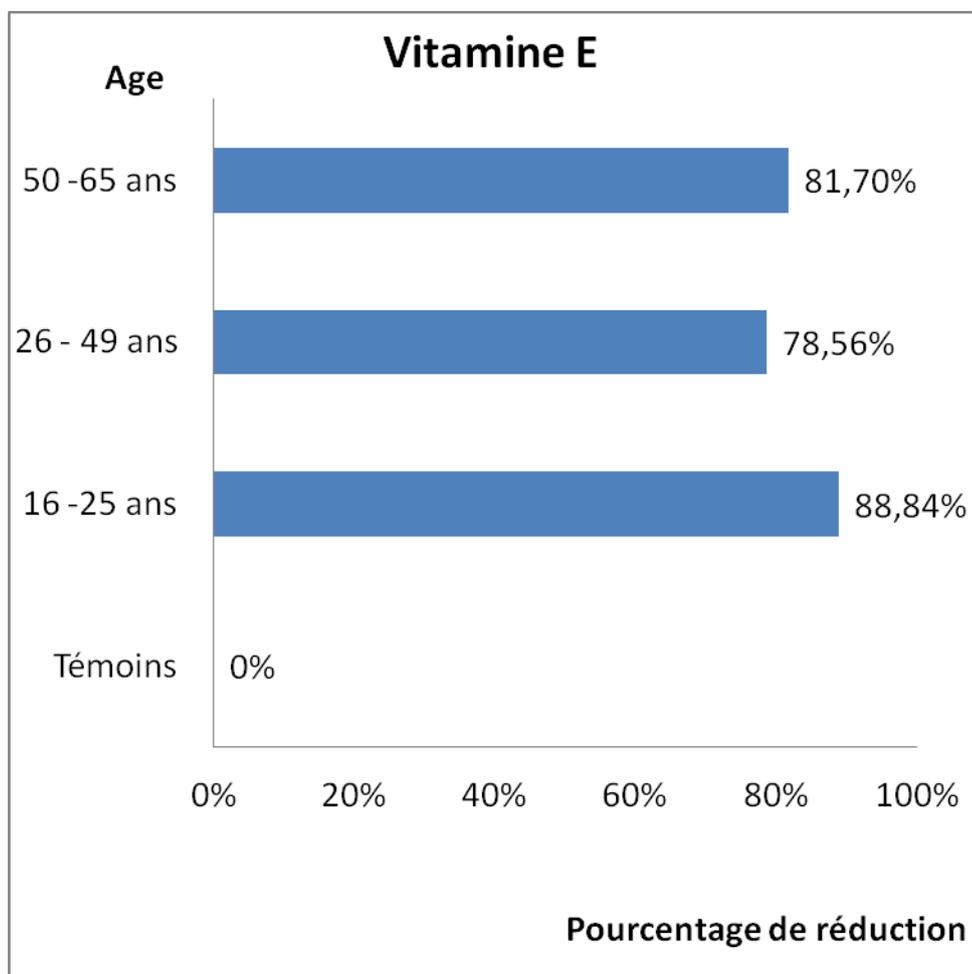


Figure 15 : Niveau de diminution des concentrations en vitamine E selon l'âge chez les personnes vivant avec le VIH

Tableau XVIII : Concentrations sériques moyennes en vitamines A et E et pourcentage de réduction en fonction du sexe des PVVIH

SEXE	VITAMINE A (mg/L)			% réduction	VITAMINE E (mg/L)			% réduction
	Témoins VIH- (n=173)	PVVIH (n=173)	P*		Témoins VIH- (n=173)	PVVIH (n=173)	P*	
Masculin (n=33)	0,09 ± 0,01	0,04 ± 0,01 **	0,0008	55,55%	4,15 ± 0,61	0,74 ± 0,27 ***	< 0,0001	40,00%
Féminin (n=140)	0,15 ± 0,01	0,09 ± 0,01 ***	< 0,0001	82,17%	5,81 ± 0,34	1,43 ± 0,22 ***	< 0,0001	75,40%

* La différence est significative pour $p < 0,05$

** La différence est significative pour $p < 0,001$

*** La différence est significative pour $p < 0,0001$

- En fonction des lymphocytes CD4 et des traitements ARV

Globalement, les valeurs des vitamines A ($p=0,1019$) et E ($p = 0,2291$) varient de manière non significative selon la classification OMS des lymphocytes CD4 des PVVIH (Tableau XIX) Ainsi, d'une façon générale, elles sont toutes abaissées par rapport aux valeurs normales de référence 0,2 - 0,5 mg/L pour la vitamine A et 7,8-12 mg/L pour la vitamine E. En effet, chez les PVVIH qui ont un taux de lymphocytes CD4 > 500, les valeurs moyennes de la vitamine A ont été de $0,06 \pm 0,01$ mg/L et $0,47 \pm 0,18$ mg/L pour la vitamine E. Par contre lorsque le taux de CD4 < 200, ces valeurs ont été de 0,08 mg/L pour la vitamine A et de 1,4 mg/L pour la vitamine E. Ces concentrations en fonction du taux des lymphocytes ne sont pas significativement différentes (Tableau XIX).

Les valeurs des concentrations en vitamines A et E des PVVIH sous traitement ARV et sans traitement ARV ne sont pas significativement différentes (respectivement $p = 0,0842$ et $p = 0,8054$) (Tableau XX).

Tableau XIX : Concentrations moyennes des vitamines A et E par tranche de CD4

PATIENTS VIH+							
CD4	Effectif	VITAMINE A			VITAMINE E		
		Concentration moyenne (mg/L)	P *	P*	Concentration moyenne (mg/L)	P*	P*
SUP 500	38	0,06 ± 0,01	0,8936	0,1019	0,47 ± 0,18	0,7856	0,2291
350 - 499	25	0,1 ± 0,01	0,2435		2,7 ± 0,6	0,6642	
200 - 349	59	0,09 ± 0,01	0,217		0,90 ± 0,31	0,6296	
INF 200	51	0,08 ± 0,01	0,3113		1,4 ± 0,32	0,6196	

* La différence est significative pour $p < 0,05$

Tableau XX: Concentrations des vitamines A et E chez les PVVIH sous et sans traitement antirétroviraux

PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH CD4 < 200 cellules/mL (n = 51)	CONCENTRATIONS EN VITAMINES VALEURS MOYENNES EN mg/L	
	Vitamine A	Vitamine E
Pas sous ARV[‡] (n = 30)	0,09 ± 0,02	1,46 ± 0,44
Sous ARV (n = 21)	0,05 ± 0,01	1,30 ± 0,49
P*	0,0842	0,8054

[‡] ARV = Antirétroviraux

* La différence est significative pour $p < 0,05$.

DISCUSSION

A défaut de réaliser une étude sur les conditions de la transmission du virus du SIDA, et les méthodes de prise en charge de la population d'étude, données documentées en Côte d'Ivoire à travers différents études et rapports (Pieniazek *et al.*, 1999 ; Becquet *et al.*, 2005a,b), le présent travail s'est focalisé plutôt sur l'aspect biologique (support de l'organisme) par le dosage de paramètres hématologiques et biochimiques essentiels. Ces paramètres permettent non seulement une meilleure compréhension des dégâts biologiques et biochimiques créés par le virus dans l'organisme des personnes infectées, mais également une meilleure prise en charge et un bon suivi biologique des personnes vivant avec VIH. Pour y arriver, un appariement entre des malades infectés par le virus suivis dans divers centres de la capitale économique du pays, et des témoins non infectés, en tenant compte de l'âge et du sexe, a été nécessaire pour évaluer les paramètres de biologie standard (hématologie, biochimie) et micronutritionnels.

1 DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Cette étude a montré une prévalence élevée de sujets de sexe féminin infectés par le virus et souffrant du VIH/SIDA par rapport aux sujets de sexe masculin souffrant de la même affection. Bien qu'au niveau mondial, il y ait à peu près autant de femmes que d'hommes qui souffrent du VIH/SIDA, les données sociodémographiques cachent des différences considérables quant à l'implication de la maladie chez les hommes et les femmes. Ainsi, par exemple, les données de l'ONUSIDA confirment clairement que les femmes représentent 50% des personnes vivant avec le VIH dans le monde, toutefois, elles indiquent également qu'elles représentent malheureusement 57% des personnes infectées par le virus en Afrique subsaharienne (WHO/UNAIDS, 2011).

La moyenne d'âge mis en évidence dans cette étude est de 37 ans et la tranche d'âge la plus exposée aux méfaits de cette pathologie est celle de 26 à 49 ans. En 2005, des travaux similaires réalisés au Mali ont trouvé un âge moyen de 37,65 ans avec comme extrême, 16 et 57 ans (Talom, 2005). En effet, la lutte contre cette affection est un réel problème de santé publique. Elle demeure surtout une préoccupation majeure parce que le VIH/SIDA touche particulièrement la population jeune, qui est la plus active du point de vue sexuelle et économique, affaiblissant du coup le développement socioéconomique des pays en développement.

Le type de VIH le plus rencontré dans cette étude est le VIH1 (95,38%), suivi à une très faible proportion de la co-infection VIH1+2 (2,89%). Quant au VIH2, il n'a concerné que 3 personnes sur 173 (1,73%). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus en Côte d'Ivoire par Ellenberger *et al.* (1999) et de Pieniazek *et al.* (1999). Cette prédominance du VIH1 est également retrouvée dans les études de Diallo *et al.* (2003) au Mali à un taux de 90,97% et de Esbjörnsson *et al.*, (2011) en Guinée Conakry avec un taux de 98,6%. Ces résultats corroborent le rapport 2007 de

l'ONUSIDA qui révèle que le VIH1 est le type sérologique du virus le plus répandu dans le monde.

Lorsque nous considérons le VIH2 dont la proportion est très faible dans ce travail, il a été isolé pour la première fois en 1985 chez un patient originaire de l'Afrique de l'Ouest. Depuis cette date, l'épidémie liée à ce type de virus reste plus ou moins confinée dans cette région. L'histoire naturelle de l'infection par le VIH2 montre que ce virus a une pathogénicité moindre que celle de VIH1 (Damond *et al.*, 2005). Par conséquent, il est caractérisé par un taux de transmission hétérosexuel très bas, par une quasi-absence de transmission verticale et par une longue période d'incubation avant le développement du sida (Van der Loeff et Aaby 1999).

2 PROFIL HEMATOLOGIQUE DES PVVIH

Dans la présente étude, l'anémie a été retrouvée dans 72,26% des cas chez les PVVIH contre 26,59% chez les témoins séronégatifs. Cette fréquence élevée a été rapportée par plusieurs auteurs à des degrés variables. En Afrique, des études similaires menées ont rapporté des résultats proches des nôtres. Par exemple, Diallo *et al.* (2003) ont obtenu une prévalence de 78,9% au Mali contre 92,2% rapportés par Malyangu *et al.* (2000) au Zimbabwe. Aux Etats-Unis, Cosby *et al.* (2000) ont trouvé une prévalence de 85%. L'anémie est donc l'anomalie la plus fréquemment rencontrée chez les PVVIH. Les causes de l'anémie au cours du VIH/SIDA sont nombreuses et multifactorielles allant des pathologies associées rencontrées chez les immunodéprimés aux effets anémiantes de certains médicaments tels que l'AZT et le triméthoprime-sulfaméthoxazole administrés aux patients.

L'anémie est significativement plus fréquente chez les PVVIH (72,26%) que chez les témoins (26,59%) et la proportion des anémies sévères est significativement plus élevée chez les malades que chez les témoins. On peut en déduire que la survenue du VIH/SIDA est un facteur favorisant la survenue des anémies sévères. En fonction du degré de l'anémie, du degré d'immunosuppression et du type de VIH, les résultats de la présente étude permettent de dire que la sévérité de l'anémie augmente avec la diminution des lymphocytes TCD4. L'anémie sévère et l'anémie modérée sont plus fréquentes chez les malades ayant un taux de CD4 < 200 cellules/ μ L. La relation entre l'anémie et le degré d'immunosuppression est bien documentée dans différents travaux réalisés aussi bien en Afrique (Diallo *et al.*, 2003), qu'ailleurs dans le monde (Sullivan *et al.*, 1998 ; Patwardhan *et al.*, 2002).

L'étude de la classification de l'anémie a permis de noter chez les PVVIH une prédominance des anémies normocytaires normochromes, suivies des anémies macrocytaires et des anémies microcytaires hypochromes. Chez les témoins, aucune anémie macrocytaire n'a été détectée. De

plus, les macrocytoses isolées sont plus élevées chez les malades (11,56%) que chez les témoins (1,73%). Diverses études réalisées ont montré une prédominance des anémies normocytaires normochromes chez les PVVIH (Patwardhan *et al.*, 2002 ; Tcheuffa, 2005), contrairement aux anémies macrocytaires et aux macrocytoses isolées rencontrées à une fréquence plus élevée dans notre étude, et constatée aux différents stades du taux des lymphocytes CD4. Cela ne peut être dû ni aux traitements antirétroviraux (ARV), ni au triméthoprime- sulfaméthoxazole ou Cotrimoxazole (CTX), car seuls les patients ayant un taux de CD4 < 200 cellules/ μ L, étaient soumis à la trithérapie en Côte d'Ivoire au moment de cette étude. De plus, les auteurs précédemment cités ont remarqué une rareté de l'anémie macrocytaire selon que le patient est sous ARV ou non. Une étude comparative des différents types d'anémie avant et au cours du traitement (ARV ou CTX) a révélé qu'en dehors des anémies normocytaires normochromes, il n'y a pas de différences ($P > 0,05$) concernant les autres types d'anémies selon que le patient ait reçu ou non un traitement. Depuis janvier 2013, la trithérapie est désormais appliquée aux patients ayant un taux de CD4 \leq 350 cellules/ μ L selon les recommandations de l'OMS (WHO, 2002).

En milieu tropical, les étiologies des anémies sont multiples et intriquées. Leur association au VIH étant particulièrement difficile en Afrique à cause de l'insuffisance des moyens de diagnostic, le dosage de la vitamine B12 s'impose devant une anémie macrocytaire et une macrocytose isolée. Le dosage des réticulocytes est également nécessaire pour rechercher si l'anémie est arégénérative ou régénérative. La recherche d'auto-anticorps anti-EPO (anti-érythropoïétine), qui provoqueraient des anémies chez les personnes infectées par le VIH retrouvés dans 70% des cas dans l'étude de Tsiakalos *et al.* en 2009 et en 2010, demande à être confirmée en Côte d'Ivoire. De plus, le risque d'anémie liée à la prise de triméthoprime-sulfaméthoxazole dont l'efficacité dans la prévention des infections opportunistes en Afrique a été documentée (Anglatet *et al.*, 1999 ; Wiktor *et al.*, 1999) mérite d'être mieux évalué.

Les résultats obtenus au niveau des thrombopénies (15,03%) chez les PVVIH sont comparables à ceux de Cosby *et al.* (2005) qui trouvent une prévalence de 15,5%. Par ailleurs, Patwardhan *et al.*, (2002) ont trouvé une prévalence de 13%. La valeur de notre étude (15,03%) est largement inférieure à celle déterminée par Patton (1999) qui est 33%.

La neutropénie est retrouvée dans 55,49% des cas. Cette fréquence est proche de celle observée par Cosby *et al.*, (2005) qui a révélé une neutropénie de 53%, contrairement à Patton (1999) qui a obtenu une fréquence plus faible de 27,5%. Dans notre étude, la neutropénie est observée aussi bien chez les hommes que chez les femmes qui ont un taux de lymphocytes CD4 < 200 cellules/ μ L, et celles qui ont un taux de CD4 compris entre 200-349 cellules/ μ L. Par conséquent,

cette neutropénie pourrait s'expliquer par la présence simultanée de l'infection par le VIH et la prise des médicaments (ARV et CTX).

3 PROFIL BIOCHIMIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

Aucune perturbation de la glycémie et de la créatinine n'a été observée dans ce travail. Il en va de même du cholestérol total (CT) dont les valeurs moyennes obtenues sont également normales. Toutefois, l'hypocholestérolémie est habituellement rapportée dans les travaux de recherches de Coodley et Coodley (1991) et Ducobu et Payen, (2000) chez les PVVIH. Cependant, l'étude a permis de mettre en évidence une perturbation des paramètres lipidiques, particulièrement une diminution du cholestérol HDL chez les sujets infectés avec, pour conséquence, une augmentation de l'indice d'athérogénicité (IA) calculé selon le rapport CT/C-HDL. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Hadigan *et al.*, (2001) qui confirment l'augmentation du risque athérogène au cours de l'infection par le VIH. Aussi, a été rapportée la diminution significative de la concentration sérique de cholestérol-HDL chez les sujets infectés par le VIH dans d'autres études, comme celles de Ducobu et Payen (2000) en Belgique et de Traoré (1996) à Paris. Par ailleurs, les travaux de Constans *et al.* (1993) et de Traoré (1996) ont montré la relation entre la diminution du taux de cholestérol HDL et l'effondrement du taux des CD4, marqueur de l'immunité. Cette diminution est liée à la baisse de la synthèse de l'apoprotéine A1 qui est le constituant majoritaire du cholestérol HDL (Zangerle *et al.*, 1994).

Les valeurs moyennes du cholestérol LDL sont normales, de plus il n'y a pas de différence significative entre les valeurs du cholestérol LDL des PVVIH et celles des témoins. Dans les travaux de Goodman, (1991), Constans *et al.* (1993) et Ducobu et Payen (2000), le phénotype des LDL (Dejager *et al.*, 1995 ; Sawadogo *et al.*, 2005) chez les sujets infectés par le VIH est de type B, signe d'une prédominance de LDL petites et denses. Ces LDL petites et denses s'observent surtout dans les hypertriglycéridémies avec un 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 (Feingold *et al.*, 1993). Le système réticulo-endothélial stimulé par l'infection du VIH joue probablement un rôle dans la capture de ces LDL oxydés. Les PVVIH ont un taux d'hydroperoxydes lipidiques (dérivés oxydés des LDL) plus élevé que les sujets témoins et leur capacité antioxydante totale est diminuée (Mc Donagh *et al.*, 1992 ; Dejager *et al.*, 1995).

Les résultats de cette étude ont montré certes des valeurs moyennes normales des triglycérides, mais elles sont plus élevées chez les PVVIH que chez les témoins. Une augmentation très

significative des triglycérides chez les sujets infectés par le VIH a été retrouvée dans les travaux de Sawadogo *et al.*, (2005). D'autres auteurs comme Mc Donagh *et al.*, (1992) ; Hellerstein *et al.*, (1993) ont également montré dans leurs travaux une hypertriglycéridémie. L'hypertriglycéridémie chez les sujets infectés par le VIH pourrait être liée à l'effet de diverses cytokines que sont l'interféron alpha (INF- α), une glycoprotéine qui participe à la présentation des peptides étrangers (microbiens et viraux) aux lymphocytes T, c'est un activateur des macrophages et des cellules tueuses naturelles NK. L'INF- α est sécrétée lorsque des quantités anormales de doubles hélices d'ARN sont détectées par le système immunitaire à l'intérieur de la cellule, l'interleukine 1(IL-1) est sécrétée par les macrophages pour stimuler la prolifération, puis la différenciation des lymphocytes T4 spécifiques à un antigène présenté sur les membranes des macrophages, et ayant préalablement été phagocytés par ces derniers. L'interleukine 6 (IL6) est une cytokine clé dans la régulation de l'inflammation aiguë et chronique et joue un rôle de messenger entre les cellules impliquées dans ce processus. L'IL6 est impliquée avec l'IL1 bêta et le tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dans la phase aiguë de l'inflammation (Grinfeld *et al.*, 1991, 1992).

Le bilan enzymatique a montré une hyperamylasémie chez les patients infectés par le VIH. Malgré le traitement par CTX, les concentrations moyennes de l'amylasémie sont restées élevées. Cette hyperamylasémie observée pourrait être liée au virus lui-même qui représente un facteur indépendant de l'inflammation du pancréas (Goecke *et al.*, 2000). Les valeurs moyennes des transaminases sont normales chez les PVVIH et ce, malgré le traitement par CTX ou ARV. Ceci témoigne d'une intégrité (pas de lésion cellulaire) des organes que sont le foie, le cœur, les muscles et les reins.

Quant au bilan électrolytique, en dehors du magnésium et du calcium pour lesquels les valeurs moyennes intrinsèques sont normales, le bilan phosphocalcique est perturbé chez les PVVIH (le calcium sanguin est normal ou abaissé, mais le phosphore est élevé). La surveillance du bilan phosphocalcique est très importante chez les PVVIH car, certaines molécules antivirales peuvent causer des lésions et des dysfonctionnements du rein et affecter également la santé osseuse. C'est le cas des combinaisons (fixes ou non) associant des analogues nucléotidiques aux analogues nucléosidiques (Essig *et al.*, 2007).

4 STATUT EN VITAMINES A ET E

Les résultats ont montré dans l'ensemble une réduction significative des vitamines A et E au cours de l'infection à VIH.

†- Vitamine A chez les PVVIH

Quatre vingt cinq pourcents (85%) des PVVIH de sexe masculin et 44% des femmes PVVIH ont une carence en vitamine A avec un taux de réduction de 42,86% et une concentration moyenne égale à 0,08 mg/L. Les concentrations moyennes chez les hommes et chez les femmes sont réduites et significativement différentes par rapport aux témoins. De plus, le taux de réduction le plus élevé a été observé dans la tranche d'âge de 26 à 49 ans. Ces résultats obtenus concordent avec ceux d'autres chercheurs de diverses régions : En effet au Nigéria, Bilbis *et al.*, (2010) ont montré un lien entre la réduction de la vitamine A et l'infection à VIH. Aux Etats-Unis, Skurnick *et al.*, (1996) ont également obtenu une diminution significative de la Vitamine A chez les sujets vivant avec le VIH.

Parmi tous les micronutriments, c'est le rôle de la vitamine A dans l'infection du VIH qui a retenu l'attention en Afrique. En effet, les travaux de Piwoz et Preble (2001) montrent l'importance de cette vitamine au niveau de la morbidité et de la mortalité surtout infantiles ; et les observations faites par Tang *et al.*, (1997) et Semba *et al.*, (1994a) dans leur étude montrent que le bilan en vitamine A est lié à l'évolution vers le SIDA.

Dans la population témoin, la carence en vitamine A a été observée dans 34,10% des cas. D'une manière générale, la réduction de la vitamine A sérique peut être expliquée par, soit un apport insuffisant d'aliments riches en cette vitamine (Thurnham et Singkamani, 1991), soit une mauvaise absorption (Brooker *et al.*, 1999), soit une incapacité de constituer des réserves à cause de la maladie du foie, et/ou une utilisation ou perte urinaire accrue de vitamine A pendant l'infection aiguë et chronique (Stephensen *et al.*, 1994 ; Semba, 1997 ; Mitra *et al.*, 2004), soit un défaut de transport de cette vitamine dans le plasma par la Retinol Binding Protein (RBP) (Rosales *et al.*, 1996), car le rétinol et l'acide rétinoïque sont nécessaires pour que l'organisme synthétise la transferrine (protéine de transport du fer vers le foie). Elle est également cause de retard de croissance, d'infertilité (le rétinol internalisé dans les cellules testiculaires est indispensable à la spermatogenèse et joue un rôle essentiel chez la femme pour la croissance et le développement du fœtus via la synthèse de l'acide rétinoïque nécessaire à la différenciation cellulaire) et de xérophtalmie, responsable de lésions cicatricielles de la cornée et de la cécité. En outre, la carence en vitamine A augmente l'incidence et/ou la gravité d'un grand nombre d'infections dont la

diarrhée, la pneumonie, la rougeole, d'autres infections respiratoires. L'avitaminose A est relativement rare chez les adultes séronégatifs dans les pays industrialisés (Piwoz et Preble, 2000). Les concentrations moyennes en vitamine A mesurées chez les témoins du présent travail sont restées normales. Cette observation exclut donc l'hypothèse d'une diminution de l'apport alimentaire en vitamine A chez les témoins et les patients inclus, car en effet, d'après nos investigations, témoins et patients de cette étude vivent dans la même zone (Abidjan) et auraient les mêmes habitudes alimentaires.

L'étude de la vitamine A en fonction du degré d'immunosuppression a montré qu'il n'y a pas de relation entre la carence en vitamine A et la diminution des CD4 ($P = 0,1019$). Ces mêmes résultats ont été obtenus par Skurnick *et al.*, (1996) et par Jones *et al.*, (2006) aux Etats-Unis. Par contre, Bilbis *et al.* (2010) au Nigéria ont trouvé une corrélation entre les carences en micronutriments (Vitamines A, C, E) et le degré d'immunosuppression.

Dans notre étude, seuls les patients ayant un taux de CD4 < 200 cellules/ μ L étaient soumis à la trithérapie selon les recommandations de l'OMS. Ces patients ont été comparés à des patients ayant le même taux de CD4 mais pas encore sous traitement antirétroviral. Il n'y a pas de différence significative entre les valeurs des concentrations en vitamine A des patients sous ARV et des patients sans traitement antirétroviral. Les inhibiteurs nucléosidiques inhibent non seulement l'activité de la transcriptase inverse du VIH (responsable de la synthèse de l'ADN viral), mais également la synthèse de l'ADN mitochondrial (inhibition de la polymérase gamma mitochondriale) (L'Hénaff, 2006). Dans un premier temps, il y a un déficit de la production d'énergie, une augmentation des radicaux libres et une accumulation d'acide lactique (qui peut donner une acidose lactique à fortes doses). Dans un second temps, la mort cellulaire programmée ou apoptose (« suicide de la cellule ») peut se produire. Les dysfonctionnements mitochondriaux et leurs conséquences varient suivant les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et suivant le « terrain ». La toxicité mitochondriale de l'ancienne génération des INTI (AZT, Videx®, Zérit®) est bien connue. Les myopathies (maladies des muscles) et cardiomyopathies (maladies du muscle du cœur) peuvent être induites par l'AZT et Videx® (L'Hénaff, 2006). On peut en déduire que la carence de la vitamine A ne peut être due à la prise thérapeutique des antirétroviraux.

††- Vitamine E au cours de l'infection à VIH

La carence en vitamine E affecte 87,88% des PVVIH de sexe masculin et 70,71% des PVVIH de sexe féminin avec un taux de réduction de 76,82% et une concentration moyenne 1,27 mg/L. Les concentrations moyennes en tocophérol chez les PVVIH sont significativement plus

abaissées que celles des témoins. De plus, la réduction est plus importante chez les sujets VIH+ de sexe féminin que ceux de sexe masculin. Enfin, Le niveau de réduction le plus élevé est observé parmi les sujets de 16 à 25 ans. Ces résultats sont en accord avec ceux de certains auteurs qui ont montré une diminution de l' α -tocophérol sérique total chez des patients infectés par le VIH (Baum *et al.*, 1995 ; Skurnick *et al.*, 1996 ; Bilbis *et al.*, 2010). Cependant, des études réalisées aux Etats-Unis ont montré que les niveaux sériques élevés de vitamine E au départ, sont associés à une progression plus lente du VIH (Tang *et al.*, 1997).

La valeur moyenne de la vitamine E chez les témoins qui ont presque les mêmes habitudes alimentaires et vivant dans la même zone d'étude que les PVVIH, est faible (5,48 mg/L). De plus, un pourcentage élevé de témoins (hommes et femmes) ayant une carence en vitamine E a été obtenu. Une étude chez les fumeurs pourrait être envisagée car les travaux de Handelman *et al.*, (1996) ont montré une diminution importante de la concentration sérique de la vitamine E chez les hommes suite à une exposition à la fumée de cigarette. Chez les femmes, cette carence peut être due à des troubles de la reproduction et des troubles menstruels (Ziaei and Faghihzadeh, 2001; Ziaei and Zakeri, 2005). Cela pourrait être un facteur aggravant en cas d'exposition à l'infection VIH. Physiologiquement, la principale fonction métabolique exercée par la vitamine E est une fonction d'antioxydant. La vitamine E est un antioxydant majeur des structures lipidiques. Elle prévient l'oxydation des lipoprotéines et s'oppose au développement de la plaque d'athérome. La vitamine E pourrait jouer un rôle dans la régulation de la synthèse de l'hème (Murty *et al.*, 1970). Elle agit en prévenant les réactions en chaîne que génèrent les radicaux libres. Avec la vitamine C et le bêta-carotène, elle protège les gènes (Pauling, 1970). La vitamine E est nécessaire pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Elle renforce la réponse immune humorale et à médiation cellulaire, dont la production d'anticorps, les réponses phagocytaires et lymphocytaires et la résistance aux maladies virales et infectieuses (Odeleye et Watson, 1991). Le stress oxydant créé par le VIH et les infections opportunistes augmentent l'utilisation de la vitamine E (antioxydante), et conduit à une déficience. La carence en vitamine E à son tour, affaiblit encore davantage le système immunitaire à cause de son rôle dans la stimulation et le fonctionnement immun, laissant les personnes souffrant de VIH/SIDA encore plus susceptibles aux infections opportunistes (Piwoz et Preble, 2000). La vitamine E contrôle l'activité des plaquettes sanguines responsable des thromboses. Elle a une action protectrice sur les globules rouges et pourrait prévenir, par ce biais les maladies cardiovasculaires d'origine athéromateuse (Sesso *et al.*, 2008). En considérant le taux des lymphocytes CD4, les résultats montrent qu'il n'y a pas de relation entre la carence en vitamine E et la diminution des CD4 (P= 0,2291). Cette observation a été mise en évidence dans les travaux de Skurnick *et al.*, (1996) et de Jones *et al.*, (2006). Dans notre

travail, seuls les patients qui ont eu de lymphocytes CD4 inférieurs à 200 cellules/ μ L étaient sous traitement ARV selon les recommandations de l'OMS. Or les valeurs des concentrations en vitamine E des PVVIH sous antirétroviraux ne sont pas significativement différentes des patients chez lesquels le traitement n'a pas encore démarré ($p = 0,80$). On peut donc en déduire que la carence en vitamine E ne peut être due à la prise thérapeutique des antirétroviraux.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, une prédominance du sexe féminin parmi les PVVIH a été notée ; de plus la tranche d'âge la plus exposée au méfait du VIH/SIDA est celle comprise entre de 26 et 49 ans. L'anomalie la plus fréquente était l'anémie avec une prédominance de l'anémie normocytaire normochrome. Toutefois, la présence élevée de macrocytoses isolées a été constatée. L'anémie sévère retrouvée uniquement chez les PVVIH est un indicateur de forte immunodépression. L'anémie Normochrome Normocytaire est constatée plus chez les PVVIH dont le taux de CD4 est compris entre 200 et 300 cellules/ μ L. L'anémie sévère est constatée chez les PVVIH dont le taux de CD4 est inférieur à 200 cellules/ μ L. Le constat d'anémie chez les PVVIH suppose que la prescription des ARV soit accompagnée de médicaments antianémiques. Les résultats de cette étude ont révélé une carence importante en micronutriments comme les vitamines A et E chez les patients VIH positif comparativement aux témoins VIH Négatif. Des mesures correctives doivent donc être prises dans la population des PVVIH. La diminution des concentrations en vitamines A et E est due à l'utilisation accrue de leur pouvoir antioxydant sur le stress oxydatif causé par la surproduction des radicaux libres créés lors de l'infection à VIH. En plus de la trithérapie qui, depuis janvier 2013 est dispensée aux PVVIH qui ont un taux de lymphocytes CD4 \leq 350 cellules/ μ L, il est impératif d'apporter une supplémentation en micronutriments dès que la séropositivité du VIH est déclarée. Ceci pourra permettre un meilleur équilibre biologique des sujets infectés, à l'effet d'améliorer le fonctionnement du système immunitaire et de prolonger leur vie. Car en effet, la vitamine E est l'un des rares micronutriments pour lesquels la supplémentation à des niveaux plus élevés que ceux recommandés quotidiennement accroît la réponse immune et la résistance aux maladies (Meydani et Hayek, 1992).

PERSPECTIVES

A partir des résultats obtenus, plusieurs approches de recherche se dégagent : devant l'anémie macrocytaire et la macrocytose isolée observées chez certains sujets VIH+, en biochimie, l'évaluation de la vitamine B12 est une activité de recherche qui doit être réalisée chez les PVVIH de Côte d'Ivoire. Ces travaux peuvent être menés en parallèle avec le dosage des réticulocytes, nécessaires pour rechercher le mécanisme et la cause de l'anémie (anémie arégénérative ou régénérative). Eu égard au rôle important de l'équilibre phosphocalcique et les perturbations lipidiques observées chez les PVVIH, il serait important d'évaluer la vitamine D parallèlement à l'utilisation des ARV car certaines molécules utilisées sont des inhibiteurs du flux calcique et de la vitamine D et de rechercher le mécanisme d'action des protéines lipidiques. Enfin, le niveau de

réduction important des vitamines A et E mis en évidence dans ce travail chez les PVVIH exige d'évaluer les oligoéléments antioxydants (cuivre, sélénium, zinc, N-acetyl- cystéine, coenzyme Q10) du fait de leur importance dans le mécanisme d'action des vitamines. De plus, vu que l'équilibre biologique des PVVIH est perturbé du fait du virus, le dosage des acides aminés essentiels (AAE) est nécessaire.

Du point de vue du suivi biologique, pour une meilleure prise en charge et un bon suivi des PVVIH, il serait important d'inclure dans le bilan biologique de base, le dosage semestriel ou annuel des vitamines A et E et peut-être la vitamine B12 afin d'initier ou non une supplémentation. Si tel doit être le cas, subventionner le coup du dosage des micronutriments à inclure dans le bilan biologique de base chez les PVVIH s'avère nécessaire avec l'aide de l'état ou tout autre organisme.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Adamson D, Simpson, J (1960). Micro-biological assay of Antibiotics, vitamins and Amino acids. In Proceedings of the International Symposium on Microchemistry Held at Birmingham University, August 20th to 27th, 1958: Organized by the Midlands Section and the Microchemistry Group of the Society for Analytical Chemistry, Under the Patronage of the International Union of Pure and Applied Chemistry organizers. 184 p.

Aké M, Poby AG, Malan KA, Tebi A, Monnet D (2001). Effets de la supplémentation en vitamine A sur les marqueurs de la nutrition dans la prise en charge de la malnutrition de l'enfant. *Ann Biol Clin*, **59**: 417-21.

Allain P (2004). Les médicaments. Pharm Cdm, Ed Paris, 150p.

Allard JP, Aghdassi E, Chau J (1998). Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS*, **12**:1653–1659.

Amadou A, Kouka N, Mahamane E A, Chanteau S (2005). Évaluation de cinq tests rapides et de deux algorithmes pour le diagnostic de l'infection par le VIH au Niger, *Bull Soc Pathol Exot*, **98** : 5-8.

Anglatet X, Chene G, Attia A ,Touré S, Lafont S (1999). Early chemoprophylaxis with Trimethoprim-Sulfamethoxazole for HIV-1-infected Adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: a Randomised Trial. Cotrimo-CI study Group. *Lancet*, **353**:1463-1468.

Anonyme 1 (1982) IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN) Nomenclature of Tocopherols and Related Compounds Recommendations 1981. *Eur J Biochem*, **123**:473-475

Anonyme 2 (2005) Ministère de la Santé et de la population/Programme National de Prise En Charge Médicale Des Personnes Vivant avec le VIH : Politique national de prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH dans le secteur santé, Abidjan, Document pdf, 1^{re} éd, 39p

Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans (2004). *J Clin Endocrinol Metab*, **89** : 5387–5391.

Artur Y, Cals MJ, Clerc M, Covi G, Crates de Paulet A, Cruz-Pastor M (1994). Actualisation des données relatives aux tocophérols en biochimie clinique. *Ann Biol Clin Paris*, **52**: 9-31

Autran B, Carcelain G Li TS, Blanc C Mathez D, Tubiana R , Katlama C, Debré P, Leibowitch J (1997). Positive Effects of Combined Antiretroviral Therapy on CD4⁺ T Cell Homeostasis and Function in Advanced HIV Disease. *Science*, **277**: 112-116

Bamou Y (2006). Support de cours de Biochimie Clinique. 2^{ème} année de Médecine Faculté de Médecine et de Pharmacie. Rabat. 96p.

Barré-Sinoussi F (1996). HIV as the cause of AIDS. *Lancet*, **348**: 31–35

Baum MK, Shor-Posner G, Lu Y et al. (1995). Micronutrients and HIV disease progression. *AIDS*, **9**:1051-1056

Baunaure F, Langsley G (2005). Trafic protéique dans le globule rouge infecté par Plasmodium. *M/S*, **21**:523-529.

Becquet R, Ekouevi D K, Sakarovitch C, Bequet L, Viho I, Tonwe-Gold B, (2005 a). Knowledge, attitudes, and beliefs of health care workers regarding alternatives to prolonged breast-feeding (ANRS 1201/1202, Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire). *J Acquir Immune Defic Syndr*. **40**:102-105.

Becquet R, Ekouevi D K, Viho I, Sakarovitch C, Toure H, Castetbon K, (2005b) Acceptability of exclusive breastfeeding with early cessation to prevent HIV transmission through breastmilk, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. **40**: 600-608.

Bilbis LS, Idowu DB, Saidu Y, Lawal M, Njoku CH (2010). Serum levels of antioxidant vitamins and mineral elements of human immunodeficiency virus positive subjects in Sokoto, Nigeria. *Ann Afr Med*, **9**:235-239.

Blain H, Jausse A, Béziat S, Dupuy A M, Bernard P L, Mariano-Goulart D, Picot M. C. (2012). Low serum IL-6 is associated with high 6-minute walking performance in asymptomatic women aged 20 to 70years. *Exp Gerontol*, **47**, 143-148.

Bonvehi JS, Coll FV, Rius IA (2000). Liquid chromatographic determination of tocopherols and tocotrienols in vegetable oils, formulated preparations, and biscuits. *J Assoc Off Anal Chem Int*; **83**: 627-634.

Braam LA, Knapen MH, Geusens P (2003). Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int*, **73**:21–26.

Brooker S, Peshu N, Warn PA, Mosobo M, Guyatt HL, Marsh K, Snow RW (1999). The epidemiology of hookworm infection and its contribution to anaemia among pre-school children on the Kenyan coast. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **93**:240-246.

Catignani GL, Bieri JG, Bashor MM, Turley CP, Brewster MA, Nichoalds (1983). Simultaneous determination of retinol and tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography (proposed selected method). *Clin Chem*, **29**: 708-712.

Cazein F, Pinget R, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y , Sommen C, Brunet S, Thierry D, Brand D, Leclerc M, Benyelles L, Da Costa C, Barin F, Semaille C (2013). Découvertes de séropositivité VIH et sida – France , 2003-2011, *Bull Épidémiol Hebd*, **28-29** : 333-340.

Celik I, Suzek H (2008). The hematological effects of methyl parathion in rats, *J Hazard Mater*, **153** :1117–1121

Chesney, R. W. (2010). Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *J Pediatr*, **156**: 698-703.

Ciccolo JT, Jowers EM, Bartholomew JB (2004) The Benefits of Exercise Training for Quality of Life in HIV/AIDS in the Post-HAART Era, *Sports Med*, **34** : 487-99.

Coffin J M (1992a). Structure and classification of retroviruses. In: *The Retroviridae*, New York, ed. Plenum Press, **1**: p 19-50

Coffin J M (1995) HIV Population Dynamics in Vivo : Implications for Genetic Variation, Pathogenesis, and Therapy. *Sciences*, **267**: 483-487

Constans J, Pellegrin JL, Conri C (1993) 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*, **14** : 1003-4.

Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E (1994) Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest*, **24** : 416-20.

Corbet S, Müller-Trutwin MC, Versmisse P, Delarue S, Ayouba A, Lewis J, Brunak S, Martin P, Brun-Vezinet F, Simon F, Barre-Sinoussi F, Mauclore P (2000). Env sequences of simian immunodeficiency viruses from chimpanzees in Cameroon are strongly related to those of human immunodeficiency virus group N from the same geographic area. *J Virol*, **74**: 529-34.

Coodley G, Coodley MK (1991). Hypocholesterolemia and malabsorption in HIV infection. *West J Med*, **154**: 735.

Cosby C, Holzemer WL, Henry SB, Portillo CJ (2000). Haematological complications and quality of life in hospitalised AIDS patients. Department of community health system, School of nursing. University of California, San Francisco, USA. *AIDS patients care STD*, **14**: 269-279.

Cuvelier C, Dotreppe O, Istasse L (2003). Chimie, sources alimentaires et dosage de la vitamine E. *Ann Méd Vét*, **147** :315-324.

Damond F, Brun-Vézinet F, Mathéron G (2005) Polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) protease gene and selection of drug resistance mutations in HIV-2-infected patients treated with protease inhibitors. *J Clin Microbiol*, **43**: 484-487.

Damgaard CK, Andersen ES, Knudsen B, Gorodkin J, Kjems J (2004) "RNA interactions in the 5' region of the HIV-1 genome". *J Mol Biol*, **336** : 369-379.

Dejager S, Philippe L, Turpin G (1995). Hétérogénéité des LDL et potentiel athérogène, *SANG THROMB VAISS*, **3** :155-64

Delfraissy JF (1999) Mécanismes immunologiques et virologiques impliqués dans l'infection à virus de l'immunodéficience humaine : impact des traitements. *Rev du Prat*, **49** :1740-1745

Delfraissy JF (2002) Prise en charge des personnes infectées par le VIH, rapport 2002 , Paris, ed Flammarion Médecine-Sciences, 384 p.

Delfraissy JF (2004) Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. recommandations du groupe d'experts, Rapport 2004 : 280 p

Deyhimi F, Arabieh M, Parvin L (2006) Optimization of the Emerson–Trinder enzymatic reaction by response surface methodology, *Biocatal. Biotransform*, **24**: 263-271

Diallo D A, Baby M, Dembélé M, Kéita A, Sidibé A T, Cissé I AH , Diop C T , Maïga I I, Traoré A K, Traoré H A (2003.) Fréquence, facteurs de risque et valeur pronostique de l'anémie associée au VIH/sida chez l'adulte. *Bull Soc Pathol Exot*, **96** :123-127

Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Bothwell TH (1975). The effect of tea on iron absorption. *Gut*, **16**: 193-200.

Dolisi G (2011). Bio-Top. Physiopathologie du SIDA. Description du virus. georges.dolisi.free.fr/Physiopathologie/sida_infection.htm. Consulté le 30 Juin 2012.

Dorosz P (2004). Vitamines, sels minéraux et oligo-éléments. 2^{ème} édition revue et augmentée. Paris, Maloine, 154p.

Ducobu J, Payen MC (2000). Lipides et sida. *Rev Med Brux*, **1** :11-17.

Duchassaing (1997) L'assurance de la qualité de la phase pré-analytique : le prélèvement, *Ann Biol Clin*, **55** : 497-508.

Dupin H (1992). Alimentation et nutrition humaines. Paris, ed ESF, 1533p

Egrot M (2007) Renaître d'une mort sociale annoncée : recomposition du lien social des PvVIH en Afrique de l'Ouest. *Cultures et Sociétés*, **1** : 49-56.

Eitenmiller RR, Landen WO, Lin Ye Jr (2007) *Vitamin Analysis for the Health and Food Sciences*, USA, 2nd ed CRC Press: 664p

Ellenberger D L, Pieniazek D, Nkengasong J , Luo C-C., Devare S, Maurice C, Janini M, Ramos A, Fridlund C, Hu D J, Coulibaly I.-M, Ekpini E, Wiktor S Z, Greenberg A E, Schochetman G, Rayfield M.A. (1999) Genetic Analysis of Human ImmunodeficiencyVirus in Abidjan, Ivory Coast reveals predominance of HIV type 1 subtype A and introduction of subtype G. *AIDS Res Hum Retroviruses*,**15**:3-9.

El-Sohehy A, Baylin A, Spiegelman D, Ascherio A (2002). Campos H. Dietary and adipose tissue gamma-tocopherol and risk of myocardial infarction. *Epidemiology*. **13**:216-23.

Esbjörnsson J, Mild M, Månsson F, Norrgren H, Medstrand P (2011) HIV-1 Molecular Epidemiology in Guinea-Bissau, West Africa: Origin, Demography and Migrations, *PLoS ONE*, e17025, **6**: 1-12

Essig M, Duval X, Kaied FA, Iordache L, Gervais A, Longuet P, Blanchet F, Peytavin G, Leport C (2007). Is phosphatemia the best tool to monitor renal tenofovir toxicity? , *J Acquir Immune Defic Syndr*, **46**: 256-8

Evans H.M., Emerson O.H., Emerson G.A (1936). The isolation from wheat-germ oil of an alcohol, α -tocopherol, having the properties of vitamin E. *J Biol Chem*, **113**: 319–332.

Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, Hunter D J (2005) Studies of Vitamins and Minerals and HIV. *J Nutr*,**135** : 938-944

Feingold K R, Krauss R M, Pang M, W Doerrler, Jensen P, Grunfeld C(1993). The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, **76**:1423-1427

Flynn L M., Williams VB, O'Dell B L, Hogan A G (1951). Medium for assay of vitamins with lactic acid bacteria. *Anal. Chem*, **23**: 180-185.

Furger P (2010). Valeurs standard en laboratoire .Guidelines Innere Medizin, Paris, éd SURF-med, 2p

Friis H (2006). Micronutrient interventions and HIV infection: a review of current evidence. *Trop Med Int Health*, **11**: 1849–1857

Gelas P, Tronel M C (2010). Nutrition & VIH : Vitamines & minéraux. Cahier pratique Nutrition & VIH. <http://www.sidaweb.com/information/vitamines.htm>, consulté 16 juil. 2012.

Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stahelin HB, Eichholzer M, Ludin E (1993). Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr*, **57**: 787-797.

Geretti AM (2006). HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*, **19** : 1-7.

Girard S, Ponderre C, André JM, Pages MP, Bertrand Y (2009). Diagnostic néonatal d'un syndrome de Jacobsen avec thrombopénie « Paris-Trousseau », *Hématologie*, **15** : 240-2

Goff JP (2000). Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, **16**: 319-337.

Good RA (1981) Nutrition and immunity. *J Clin Immunol*, **1** : 3-11

Goecke H, Forssmann U, Ugucioni M, Friess H, Conejo-Garcia J R. , Zimmermann A, Baggiolini M, Büchler MW (2000). Macrophages infiltrating the tissue in chronic pancreatitis express the chemokine receptor CCR5, *Surgery*, **128** : 806-814

Goodman MN (1991). Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein break-down in rats. *Am J Physiol* **260**: E727-E730

Gueguen S , Herbeth B , Siest G , Leroy P (2002) Une méthode de chromatographie en phase liquide isocratique avec détection à barrette de diodes pour la détermination simultanée de l'alpha-tocophérol, le rétinol, et cinq caroténoïdes dans le sérum humain. *J Chromatogr Sci*, **40** : 69-76.

Granier T, Langlois D'Estaintot B, Gallois B, Chevalier JM, Precigoux G, Santambrogio P and Arosio P (2003) Structural description of the active sites of mouse L-chain ferritin at 1.2 Å resolution. *J Biol Inorg Chem*, **8**:105-111

Grant AD, Djomand G, De Cock KM (1997). Natural history and spectrum of disease in adults with HIV/AIDS in Africa. *AIDS*, **11**: S43-54

Greenberg M, DeTulleo L, Rapoport Iris , Skowronski J, Kirchhausen T (1998). A dileucine motif in HIV-1 Nef is essential for sorting into clathrin-coated pits and for downregulation of CD4, *Current Biology*, **8**:1239–1242

Griffin MD, Xing N, Kumar R (2003). Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr*, **23**:117–145.

Grmek MD (1995). Histoire du sida. Paris, éd. Payot et Rivages, 496p.

Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, (1991) Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* , **90** : 154-62

Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. (1992) Lipids, lipoproteins, triglycerides clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, **74** : 1045-1052.

Gürtler LG, Hauser PH, Eberle J, von Brunn A, Knapp S, Zekeng L, Tsague JM, Kaptue L (1994). A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon, *J Virol*, **68**:1581-5

Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C (2001). Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*, **32**: 130-139

Handelman G J, Packer L, Cross C E (1996). Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr*, **63**: 559-565.

Hassoun J(1997) La solidarité familiale face au sida : résultats d'une enquête réalisée à Abidjan (Côte d'Ivoire) auprès de femmes malades du sida. *Autrepart*, **2** : 105-122.

Haynes LP, Mc Cue HV , Burgoyne R D. (2012). Evolution and functional diversity of the Calcium Binding Proteins (CaBPs), *Front Mol Neurosci*, **5**: 9.

Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M (1993). Increased de novo hepatic lipogenesis in HIV infection. *J O Clin Endocrinol Metab*, **76**: 559-65.

Hirscheberg J (1999). Production of high-value compounds : carotenoids and vitamin E. *Curr Opin Biotechnol*, **10**:186-191

Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M(1995) Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, **373**: 123-6.

Holick MF (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, **79**:362–371.

Huang H, Caballero B, Chang S, Alberg AJ, Semba RD, Schneyer C, Wilson RF, Cheng TY, Prokopoicz G (2007). « Multivitamin/Mineral supplements and prevention of chronic disease: executive summary, *Am J Clin Nutr*,**85**: 265S-268S

Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H (2003). *Traité de Virologie Médicale*, Paris, ed ESTEM, 699p.

Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC (1999).Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women, o *Stroke*, **30**:1772-9.

Janiszowska W, Pennock JF (1976). The biochemistry of vitamin E in plants. *Vitam Horm*, **34**:77-105.

Janssens W, Buvé A, Nkengasong JN (1997) The puzzle of HIV-1 subtypes in Africa, [*AIDS*](#), **11**:705-12.

Jones C Y, Tang A M, Forrester J E., Huang Jinyong, Hendricks K M, Knox T A, Spiegelman D, Semba R D, Woods M N (2006). Micronutrient Levels and HIV Disease Status

in HIV-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy in the Nutrition for Healthy Living Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **43**: 475-82.

Koblavi-Dème S, Maurice C, Yavo D, Sibailly TS, N'Guessan K, Kamelan-Tano Y, Wiktor S Z, Roels T H, Chorba T, Nkengasong J N (2001). Sensitivity and specificity of human immunodeficiency virus rapid serologic assays and testing algorithms in an antenatal clinic in Abidjan, Ivory Coast. *J Clin Microbiol*, **39**:1808-1812

Lesourd B M (1997) Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments, *Am J Clin Nutr*, **66**:478S-484S

Levy J A (1998) Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infection. In : HIV and the Pathogenesis of AIDS, Washington DC, 2nd ed ASM Press: p75-96

Levy J A (2007) HIV and the Pathogenesis of AIDS, Washington, ed. ASM Press, and 644 p

L'Hénaff M. (2006) Stress oxydatif et VIH : Les antioxydants qui déroutent, *JDs*, 188

Lindroth P, Mopper K (1979). High performance liquid chromatographic determination of subpicomole amount of amino acids by precolumn fluorescence derivatization with o-phthalaldehyde. *An Chem*, **51**: 1667–1674.

Lindsay S (1992). High performance liquid chromatography. London, 2nd ed Wiley, 337p

Lönnerdal B, Kelleher S (2007). Iron metabolism in infants and children. *Food Nutr Bull*, **28** : S491-S499.

Loussert-Ajaka I, Brun-Vézinet F, Simon F, Ly T D, Chaix M L, Saragosti S, Couroucé A M, Ingrand D (1994). HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype 0 infected patients. *Lancet*, **343**:1393-1394

Lu K, Heng X, Summers MF (2011) "Structural determinants and mechanism of HIV-1 genome packaging". *J Mol Biol*, **410** : 609–633.

- Lynch S (2007).** Iron metabolism. In: Nutritional anemia. Basel, *Sight and life press*, p 59-76.
- Lynen L (2006).** Prise en charge clinique du VIH/SIDA. Recommandations pour les milieux limités en ressources, Anvers. 2nd éd. MSF. 335p
- Mc Donagh J, Fossel ET, Kradin LR (1992)** Effets of TNF alpha on peroxidation of plasma lipoproteins and lipids in experimental animals and patients. *Blood*, **80**: 3217-3226
- Malvy DJ, Richard MJ, Arnaud J, Favier A, Amédée-Manesme O (1994)** Relationship of plasma malondialdehyde, vitamin E and antioxidant micronutrients to human immunodeficiency virus-1 seropositivity. *Clin Chim Acta*, **224**: 89-94.
- Malyangu E, Abayomi EA, Adewuyi J, Coutis AM (2000).** AIDS is now the commonest clinical condition associated with multilineage blood cytopenia in a central referral hospital in Zimbabwe. *Cent Afr J Med*, **4**:59-61.
- Marston B, De Cock KM (2004)** Multivitamins, nutrition, and antiretroviral therapy for HIV disease in Africa. *N Engl J Med* , **351**:78-80
- M'boh M G, Yapi F H., Ahiboh H T, Yapo A., Bla B K, Djaman J A (2010).** The effect of *falciparum* malaria infection on the quantity of trace elements(iron, copper, zinc) in the blood in children of Côte d'Ivoire. *Agric Biol J N Am*, **1**: 565-570
- Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, Spiegelman D, Aboud S (2010).** Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality, *PLoS ONE*, e8770, **5** : 1-7
- Melchior JC, Goulet O. (1997).** Nutrition et infection par le VIH. Paris, Ed. Masson, 288p.
- Meydani SN, Hayek M (1992).** Vitamin E and immune response. In : Proceedings of international conference on nutrition and immunity, St. John's, Newfoundland: éd ARTS Biomedical Publishers and Distributors. p 105-128.
- Mitra A, Bailey T D, Auerbach A L. (2004)** Structural Dynamics of the M4 Transmembrane Segment during Acetylcholine Receptor Gating. *Structure*, **12**:1909–1918,

Montagnier L. (1998) SIDA et infection par le VIH. Paris, éd. Flammarion, 63p.

Monsen ER, Cook JD (1979). Food iron absorption in human subjects. V. Effects of the major dietary constituents of a semisynthetic meal. *Am J Clin Nutr*, **32** : 804-808.

Monsigny M, Duverger E, Bourgerie S (2004). Dictionnaire de biochimie moderne. Paris, éd Ellipses, 346 p.

Morgan D, Maude G H, Malamba S S, Okongo M J, Wagner H-U, Mulder D W, Whitworth J A(1997). HIV-1 disease progression and AIDS-defining disorders in rural Uganda, *Lancet*, **350**: 245-250

Muller S and Kappes B (2007). Vitamin and co-factor biosynthesis pathways in *Plasmodium* and other apicomplexan parasites. *Trends Parasitol*, **23**: 112-121.

Mullins JI, Heath L, Hughes JP (2011) Mutation of HIV-1 genomes in a clinical population treated with the mutagenic nucleoside Kp1461. *PLoS ONE*, **6** : e15135.

Mundy GR, Martin TJ (1993). Physiology and pharmacology of bone, Berlin, éd Springer-verlag. 762 p.

Murty H S, Caasi P I, Brooks S K, Nair PP (1970). Biosynthesis of Heme in the Vitamin E-deficient Rat. *J Biol Chem*, **245**: 5498-5504

Mylonakis E , Paliou Maria, Lally Michelle , Flanigan Timothy P , Rich Josiah D (2000), Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches . *Am J Med*,**109**: 568–576

Nguhen V. (2004). Le bénéfice des multivitamines dans l'infection par le VIH. *QuotMed NEJM*, **010704**: 23 et 78.

Nkengasong J N, Maurice C, Koblavi S, (1999). Evaluation of serial and parallel serologic testing algorithms in Abidjan, Ivory Cost. *AIDS Res Hum Retrovirus*, **13**: 109-117.

Nollet LML., Toldra F (2012) Food Analysis by HPLC, USA, 3^{ème}ed CRC Press. 1078 p.

Odeleye OE, Watson RR (1991). The potential role of vitamin E in the treatment of immunologic abnormalities during acquired immune deficiency syndrome. *Prog Food Nutr Sci* **15**:1-19.

Oetzel G R (1991). Meta-analysis of nutritional risk factors for milk fever in dairy cattle. *J Dairy Sci*, **74**: 3900-3912.

Oppenheimer SJ (2001). Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr*, **131**: 616-635.

Ormerod MG, Sun XM, Snowden RT, Davies R, Fearnhead H, Cohen GM (1993). Increased membrane permeability of apoptotic thymocytes : A flow cytometric study, *Cytometry*, **14** : 595–602

Ormerod, M G, Imrie P R (1990). Flow cytometry , USA, éd Humana Press, 558p

Ouassa T, Inwoley A, Loukou Y G, Coulibaly ERD, Combe P (2007) Evaluation de six tests rapides pour le dépistage des anticorps anti- VIH1 et anti-VIH2, *J sci pharm biol*, **8** : 57-64

Ouédraogo TL, Ouédraogo A, Ouédraogo V, Kyelem N, Soubeïga A (2005) Infection à VIH et modifications des relations sociales. *Sante*, **15** : 253-257.

Owen BSc D, O’Farrell N (2007) Rapid HIV testing in a clinic setting *International Journal of STD, AIDS*, **18**: 418-419

Paillart JC, Skripkin E, Ehresmann B, Ehresmann C, Marquet R (2002). "In vitro evidence for a long range pseudoknot in the 5'-untranslated and matrix coding regions of HIV-1 genomic RNA". *J. Biol. Chem*, **277**: 5995–6004

Pan X, Baldauf HM , Keppler OT, Fackler OT (2013). Restrictions to HIV-1 replication in resting CD4⁺ T lymphocytes. *Cell Research*, **23**:876–885.

Patton LL (1999). Hematologic abnormalities among HIV-infected patients: associations of significance for dentistry. *Oral Surg*, 88 : 561-567.

Patwardhan MS, Golwilkar AS, Abhyankar (2002) Haematological Profile of HIV positive patients. *Indian J Pathol Microbiol*, 45:147-50.

Pauling L (1970) Evolution and the Need for Ascorbic Acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 67 1643–1648.

Peeters M, Mulanga-Kabeya C, Delaporte É, Esu-Williams E, Nzila E (2000) La diversité génétique du VIH1. *Virologie*, 5 : 371-81

Pennock JF, Hemming FM, Kerr JD, A (1964). Reassessment of tocopherol chemistry. *Biochem Biophys Res Commun*, 17 : 542-548.

Peterlin B M (1995). Moléculaire biology of HIV. In: The Retroviridae, New York, ed Plenum Press, 4: p185-238

Philippon A (2007) L'Infection à VIH : Aspects virologiques. Module de cours "Santé et environnement-Maladies transmissibles". Université Paris Descartes. 16 p

Piwoz EG, Preble EA (2000). HIV/AIDS and nutrition: a review of the literature and recommendations for nutritional care and support in sub-Saharan Africa. Washington D.C, éd SARA, 54p.

Pieniazek D, Ellenberger D, Janini L M, Ramos A C, Nkengasong J, Sassan-Morokro M, Hu D J, Coulibally I-M, Ekpini E, Bandea C, Tanuri A, Greenberg A E, Wiktor S Z, Rayfield M A (1999); Predominance of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Subtype B in Abidjan, Ivory Coast. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 15 : 603-608.

Pottier L (2005). Rétinoïdes et angiogénèse : conception et synthèse de nouveaux analogues de l'acide docosahexanoïque(DHA). Thèse de Pharmacie, série n° 876, Université Paris XI, 261p

Reinhardt TA, Horst RL, Goff JP (1988) Calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis in ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 4 : 331-50.

Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P (2006) No effect of vitamin K1 intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporos Int*, **17**: 1122–1132.

Rong L, Russell RS, Hu J, Laughrea M, Wainberg MA, Liang C (2003). "Deletion of stem-loop 3 is compensated by second-site mutations within the Gag protein of human immunodeficiency virus type 1". *Virology*, **314** : 221–228

Rosales FJ, Ritter SJ, Zolfaghari R, Smith J E, Ross AC (1996) Effects of acute inflammation on plasma retinol, retinol-binding protein, and its mRNA in the liver and kidneys of vitamin A-sufficient rats. *J. Lipid Res.*, **37**: 962-971.

Rothe M, Israël N, Barré-Sanoussi F (1996). Mécanismes de la réplication virale des VIH. *Med. Ther.*, **2** :12-18

Sawadogo M, Sakande J, Kabre E, Sougue M (2005) Profil lipidique au cours de l'infection par le VIH a Ouagadougou - Burkina Faso : intérêt des marqueurs lipidiques dans le suivi de l'évolution de l'infection a VIH. *Ann Biol Clin*, **63**: 507-12.

Schacker T, Collier A C, Hughes J, Shea T, Corey Lawrence (1996) Clinical and Epidemiologic Features of Primary HIV Infection, *Ann Intern Med*,**125** :257-264.

Schaison G, Baruchel A, Leblanc T (1995). Pathologie du globule rouge, Hématologie de l'enfant. Paris, éd Flammarion, 180p

Sebahoun G (1998). Erythropoïèse. In Hématologie Clinique et biologique, Paris,éd Cedex-Arnette, p19-28.

Semba RD. (1997). Overview of the potential role of vitamin A in mother-to-child transmission of HIV-1. *Acta Paediatr Suppl*, **421**:107-112.

Semba RD (1998). The role of vitamin A and related retinoïds in immune function. *Nutr Rev*, **56**: p38-48.

Semba RD, Bartali B, Zhou J, Blaum C, Ko CW, Fried LP.(2006) Low Serum Micronutrient Concentrations Predict Frailty Among Older Women Living in the Community *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61** : 594-599

Semba RD, Caiaffa WT, Graham NMH et al. (1994a). Vitamin A deficiency and wasting as predictors of mortality in HIV-infected drug users. *J Infect Dis*, **171**:1196-1202.

Sesso HD, Buring JE, William GC, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JAE, Glynn R J.,J Michael Gaziano (2008). Vitamins E and C in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial, *JAMA*, **300**: 2123-2133

Seyfert UT, Haubelt H, Vogt A, Hellstern P (2007). Variables influencing Multiplate whole blood impedance platelet aggregometry and turbidimetric platelet aggregation in healthy individuals. *Platelets*, **18** : 199-206

Shankar A (2001). Nutritional modulation of immunity and infection. In **Present** knowledge in nutrition. 8th e. Edited by Bowman BARR.: International Life Sciences Institute Press, in Press.

Sharma A, Marfatia YS (2008) Laboratory diagnosis of HIV. *Indian J Sex Transm Dis*, **29**:42-5

Sharp D S, Bath P W, Martin J F, Beswick A D, Sweetnam P M (1994). Platelet and Erythrocyte Volume and Count: Epidemiological Predictors of Impedance Measured ADP-Induced Platelet Aggregation in Whole Blood, *Platelets*, **5**: 252-257

Simó C, Barbas C, Cifuentes A (2005) Capillary electrophoresis-mass spectrometry in food analysis. *Electrophoresis*. **26** : 1306-18.

Simon F, Mauclore P, Roques P (1998). Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nature Med*, **4**: 1032-7.

Skurnick JH, Bogden JD, Baker H, Kemp FW, Sheffet A, Quattrone G, Louria DB (1996) Micronutrient profiles in HIV-1-infected heterosexual adults. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, **12** :75-83

Sommer, A (1995) Carence en vitamine A et ses conséquences (La). Guide pratique du dépistage et de la lutte. Genève, 3 éd.OMS, 86 p.

Stephensen C B, Alvarez J O, Kohatsu J, Hardmeier R, Kennedy J I, Gammon R B (1994) Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. *Am. J. Clin. Nutr.*, **60**: 388–392.

Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW (1998). Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: result from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood*, **91**: 301-308.

Surai PF (2002). Natural antioxidants in avian nutrition and reproduction. Nottingham, éd Nottingham University Press, 614p

Sztam KA, Fawzi WW, Duggan C (2010) Macronutrient supplementation and food prices in HIV treatment. *J Nutr*, **140**: 213–23.

Spaëth D, Desablens B, Rodon P, Mennecier B, Oudard S, Moullet I. · Ghomari K. · Bergougnot L. · Bleuzen P. · Jenabian A. · Ifrah N. (2008) Epoetin β Once-Weekly Therapy in Anemic Patients with Solid Tumors and Non-Myeloid Hematological Malignancies Receiving Chemotherapy. *Oncology*, **74**:112–118

Talom Fogué S J (2005). Profil de l'hémogramme chez les sujets VIH/SIDA. Thèse de Médecine, Université de Bamako, 116p.

Tang A M (2005). Micronutrients: current issues for HIV care providers. *AIDS*, **19**: 847-861.

Tang AM, Graham NMH, Semba RD and Saah AJ (1997). Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS*, **11**: 613-620

Tcheuffa Y D (2005). Toxicité hématologique des Antirétroviraux chez les personnes vivants avec le VIH suivies dans les services de médecine interne et des maladies infectieuses de l'hôpital du Point G. Thèse de Médecine, Université de Bamako.

Thorne-Lyman AL, Valpiani N, Sun K, Semba RD, Klotz CL, Kraemer K, Akhter N, de Pee S, Moench-Pfanner R (2010). Household dietary diversity and food expenditures are closely linked in rural Bangladesh, increasing the risk of malnutrition due to the financial crisis. *J Nutr*, **140**:182–8.

Thoulouze M I, Sol-Foulon N, Blanchet F , Dautry-Varsat, A , Schwartz O, Alcover A. (2006). Human immunodeficiency virus type-1 infection impairs the formation of the immunological synapse, *Immunity*, **24**: 547–561.

Threlfall DR (1971). The biosynthesis of vitamins E and K and related compounds. *Vitam Horm*; **29**:153-200.

Thurnham D I, Singkamani R (1991). The acute phase response and vitamin A status in malaria *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **85**: 194-199

Tindall B, Cooper DA (1991) Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS*, **5**:1-14.

Traoré W. (1996) 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). Mémoire, Bordeaux II, 1996.

Tsiakalos A, Kordossis T, Ziakas PD, Kontos AN, Kyriaki D, Sipsas NV (2009/2010). Circulating antibodies to endogenous erythropoietin and risk for hiv-1-related anemia. *J Infect*, **60**: 238-43.

Tucker CL, Woodcock S C, Kelsell RE, Ramammurthy V, Hunt DM, Hurley JB (1999) Biochemical analysis of a dimerization domain mutation in RetGC-1 associated with dominant cone-rod dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**: 9039-44

UNAIDS (1997) HIV-1 subtypes: implications for epidemiology, pathogenicity, vaccines and diagnostics. *Aids*, **11**: 17-36.

UNAIDS (2010). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Geneva: UNAIDS. 359 p.

UNAIDS (2013) Global Report Epidemiology Slides, In Core Epidemiology Slides, Geneva ,World Health Organization, 274p

Van der Loeff MFS, Aaby P (1999) Towards a better understanding of the epidemiology of HIV-2. *AIDS*,**13**: S69-84.

Vanhems P, Allard R, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, Hirschel B, Kinloch-de Lões S, Carr A, Lambert J (1997) Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? *Clin Infect Dis*, **24** : 965-70.

Vanhems P, Dassa C, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, Hirschel B, Kinloch-de LoÛs S, Carr A, Allard R (1999) Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection, *J Acquir Immune Defic Syndr*, **21**: 99-106

Vassault A (1996). Cahier de formation biochimie: Assurance qualité SFBC, Ed Egoprime, Paris, 221 p.

Vernet M, Bied A, Simplot A. (1997). Métabolisme du fer et infection à VIH: étude préliminaire. *An Biol Clin*, **55** : 497-508.

Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, Gatell J, Pedersen C, Bogner JR, Lundgren JD, Mocroft A. (2011).Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection : results from the EuroSIDA stud. *AIDS*, **25**:1305-15.

Villamor E, Fawzi WW (2005) Effects of vitamin a supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev*, **18**:446-464.

Wang Q, Barr I, Guo F, Lee C (2008). "Evidence of a novel RNA secondary structure in the coding region of HIV-1 pol gene". *RNA*, **14**: 2478–2488

Watts JM, Dang KK, Gorelick RJ, Leonard CW, Bess JW, Swanstrom R, Burch CL, Weeks KM (2009). "Architecture and Secondary Structure of an Entire HIV-1 RNA Genome". *Nature*, **460**: 711–6

Weissenhorn W, Dessen A, Harrison SC, Skehel JJ, Wiley DC (1997) Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41, *Nature*, **387**: 426-30.

Welch R, Graham R D (2004). Breeding for micronutrients in staple food crops from a human nutrition perspective *J Exp Bot*, 55: 353-364

WHO (2001). Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 114 p.

WHO (2002) Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach, Geneva, World Health Organization, 163 p.

WHO (2005). Determine HIV Rapid Test (For use with whole blood, serum, or plasma Store kit: 2 - 30° C), Geneva, World Health Organization, 1 p.

WHO/UNICEF (2008) HIV diagnosis: A guide for selecting rapid diagnostic test (RDT) Kits. Copenhagen, World Health Organization, 10p

WHO/UNAIDS (2011). World Health Organization, UNAIDS., UNICEF. La riposte mondiale au VIH/sida : le point sur l'épidémie et sur les progrès du secteur de santé vers un accès universel: 2011 rapport de situation. Genève : Organisation mondiale de la Santé. viii, 225 p.

WHO (2013) World Health Organization: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, Geneva, World Health Organization, 273p

Wiktor SZ, Sassan-Moroko M, Grant AD, Abouya L, Karon JM (1999). Efficacy of Trimethoprim sulfamethoxazole. Prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-

infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomized Controlled Trial. *Lancet*, **353**:1469-1475.

Yapo AE, Assayi M., Aka NB., Bonetto R., Comoe L., Lonsdorfer A., Monnet D., Diaine C. (1989). Les valeurs de référence de 21 constituants biochimiques sanguins de l'Ivoirien adulte présumé sain. *Pharm. Afr*, **44**: 13 -24

Zaman Z, Fielden P, Frost PG (1993). Simultaneous determination of vitamins A and E and carotenoids in plasma by reversed-phase HPLC in elderly and younger subjects. *Clin Chem* **39**: 2229-2234

Zanetti G, Briggs JAG, Grunewald K (2006). "Cryo-Electron Tomographic Structure of an Immunodeficiency Virus Envelope Complex In Situ". *PLOS Pathogens*, **2** : e83.

Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A (2007) Spurious counts and spurious results on haematology analysers : a review. Part II : white blood cells, red blood cells, haemoglobin, red cell indices and reticulocytes, *Int Jnl Lab Hem*, **29** : 21-41

Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D (1994). Decreased plasma concentrations of HDL-cholesterol in HIV infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* ,**7** : 1149-1156.

Zhu P, Liu J, Bess J Jr (2006). "Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes". *Nature*, **15**: 817–8

Ziaei S, Faghihzadeh S (2001) A randomized placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrheal. *BJOG*, **108**:1181-3.

Ziaei S, Zakeri M (2005) A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG*, **112**: 466-469.

ANNEXES

ANNEXES A DE GENERALITES

Tableau i : Rôle, apport journalier et aliments riches en éléments minéraux

NOM DE L'ELEMENT	RÔLE	QUANTITÉ JOURNALIERE	ALIMENTS RICHES
Calcium (Ca)	Composant des os et des dents, participe à la synthèse et à la libération des neuro-transmetteurs	1100 mg	Laitages, amandes, noix, noisettes, fruits secs (figues, dattes), pissenlit, crustacés, cresson, soja en grains.
Magnésium (Mg)	Constituant des os, mais son action est plus cellulaire, il intervient dans les réactions énergétiques	250 mg	Cacao, bigorneaux ou escargots de mer, flocons d'avoine, légumes verts, fruits secs (noix, noisettes, cacahuètes), pain complet
Manganèse (Mn)	Intervient dans la croissance osseuse, la lubrification et souplesse des cartilages. Anti-allergique universel.	2 à 5 mg	Gingembre, céréales complètes, soja, ananas, thé, légumineuses, amandes, bananes, crustacés.
Potassium (K)	Intervient dans l'équilibre acido-basique, il régule la teneur cellulaire en eau, transmet l'influx nerveux aux muscles	3,5 à 4 g	Bananes, légumes frais et secs, artichaut, avocat, chocolat, fruits frais, bière, champignons, persil
Fer (Fe)	Essentiel à notre vie, il est à la base de l'hémoglobine, véhicule l'oxygène de nos cellules.	0,5 - 5 mg	Persil, ortie, foie, cacao, jaune d'œuf, lentilles, amandes, abricots, cresson, noisettes, huitres, céréales complètes
Zinc (Zn)	Entre dans plus de 100 Fonctions enzymatiques Indispensable	0,4 à 16 mg	Huitres, cresson, céréales complètes, champignons, oignons, jaune d'œuf, noix, brocolis, hareng
Sélénium (Se)	Anti oxydant puissant surtout en synergie avec Vit. C, E et A	0,05 mg	Levure de bière, ail, oignons, poissons de mer, foie, choux, céréales, ananas
Iode (I)	Régulateur du fonctionnement thyroïdien	0,1 - 0,2 mg	Algues, morue fraîche, moules, huitres, ananas, crustacés, légumes verts.
Chrome (Cr)	Intervient dans le métabolisme et dans la production d'énergie	< 0,005 mg	Levure de bière, huiles végétales, céréales, céréales complètes.

Tableau ii: Apports quotidiens recommandés de quelques éléments minéraux par groupe d'âge et teneur en g/kg du corps humain

Oligo-éléments	Apports quotidiens recommandés ($\mu\text{g/j}$)				Teneur du corps (g/kg)
	(0-1 an)	(1-3 ans)	(4-8 ans)	(9-16 ans)	
Chrome	2	11	15	30	0,00002
Cobalt					0,00002
Cuivre	200	350	440	800	0,001
Fer	11000	7000	10000	10000	0,06
Fluor	100	700	1000	2500	0,037
Iode	130	90	90	130	0,0002
Manganèse	600	1200	1500	2200	0,0002
Molybdène	3	17	22	40	0,0001
Sélénium	15	20	30	40	0,0002
Zinc	3000	3000	5000	11000	0,033

Tableau iii : Rôle de certaines vitamines et de certains minéraux dans le corps et sources de nutriments

Nutriments	Rôle	Sources
Vitamine A	Nécessaire pour le maintien des cellules épithéliales, des muqueuses et de la peau. Nécessaire pour la fonction du système immunitaire et la résistance aux infections. Assure une bonne vision. Nécessaire pour la croissance des os	Lait entier (quand il est fortifié), fromage, beurre, huile de palme rouge, huile de poisson, oeufs, foie, carottes, mangues, papayes, potirons, légumes à feuilles vertes, patates douce jaunes.
Vitamine B1 ou Thiamine	Utilisée dans le métabolisme de l'énergie, stimule l'appétit et les fonctions centrales du système nerveux central	Céréales complètes, viande, volaille, poisson, foie, lait, oeufs, huile, graines et légumineuses.
Vitamine B3 ou Niacine	Essentielle pour le métabolisme de l'énergie, soutient la santé et l'intégrité de la peau, des systèmes nerveux et digestifs	Lait, oeufs, viande, volaille, poisson, arachides, céréales complètes, riz non glacé.
Vitamine B6	Facilite le métabolisme et l'absorption des graisses et des protéines, convertit le tryptophane en niacine, aide à fabriquer des globules rouges. Certains médicaments contre la tuberculose entraînent une carence en B6	Légumineuses (haricots blancs), pommes de terre, viande, poisson, volaille, crustacés, pastèque, graines d'huile, maïs, avocat, brocoli, légumes à feuilles vertes. L'alcool détruit la vitamine B6.
Vitamine B9 ou Ac. folique	Nécessaire pour la synthèse de nouvelles cellules, surtout les globules rouges et les cellules gastro-intestinales	Foie, légumes à feuilles vertes, poisson, légumineuses, arachides, graines d'huile.
Vitamine B12	Nécessaire pour la synthèse de nouvelles cellules, aide à maintenir les cellules nerveuses. Agit de concert avec le folate	Viande, poisson, volaille, crustacés, fromage, oeufs, lait.
Vitamine C	Aide le corps à utiliser le calcium et autres nutriments pour fortifier les os et les parois des vaisseaux sanguins. Augmente l'absorption du fer non hème. Accroît la résistance à l'infection et agit comme antioxydant. Importante pour le métabolisme des protéines	Agrumes tels que baobabs, goyaves, oranges et citrons ; choux, feuilles vertes, tomates, poivrons, pommes de terre, ignames, plantains pour cuisson et lait frais. L'apport en vitamine C se perd lorsque les aliments sont coupés, chauffés ou laissés de côté après cuisson.
Vitamine D	Nécessaire pour la minéralisation des os et des dents.	Produite par la peau lors de l'exposition au soleil ; lait, beurre, fromage, poissons gras, œufs, foie
Vitamine E	Agit comme antioxydant. Protège les membranes et le métabolisme des cellules, surtout les globules blancs et les globules rouges. Protège la vitamine A et les autres graisses de l'oxydation. Facilite la résistance contre les maladies, surtout dans les poumons	Légumes à feuilles vert foncé, huiles végétales, germes de blé, produits de grains complets, beurre, foie, jaunes d'œufs, arachides, lait entier, noix, graines.

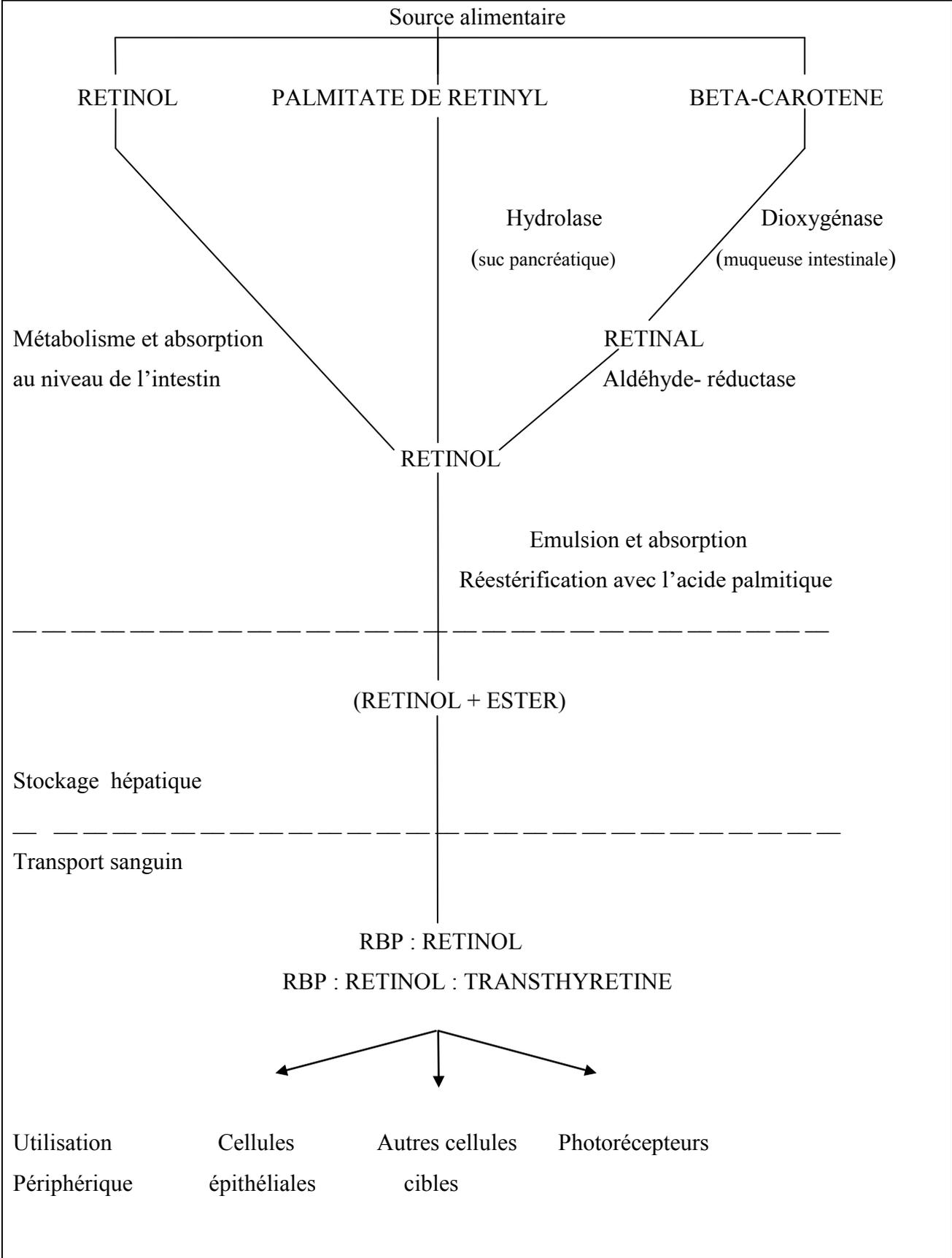


Figure i : Métabolisme (simplifié) de la vitamine A

Tableau iv : Tests de diagnostic du VIH et de mesure de son évolution (Bartlett et al, 1998 ; Roitt *et al*, 1998 Nielsen *et al*, 2005)

Tests des anticorps Anti-VIH	Ces tests (réalisés auparavant avec des échantillons de sang mais, à présent, également avec des échantillons de salive) mesurent la présence d'anticorps au VIH : ELISA VIH, immunofluorescence et western blot
Tests des Antigènes P24	Ce test mesure le virus du VIH dans le sang et c'est une mesure utile de l'infection pendant la période avant que le corps ne développe des anticorps mesurables au VIH
Tests virologiques	Ces tests sont notamment l'amplification en chaîne par polymérase ACP sur ADN et les méthodes de dépistage ARN VIH. Ces tests sont particulièrement utiles pour définir ou éliminer la possibilité de l'infection par le VIH chez les nourrissons de moins de 18 mois. (Les tests des anticorps ne peuvent pas être utilisés de manière fiable chez les nourrissons car ils ne peuvent pas distinguer entre les propres anticorps du VIH de l'enfant et les anticorps maternels contractés par le biais du placenta)
Lymphocytes CD4	Les lymphocytes CD4 sont également appelés les T4 auxiliaires porteurs et les lymphocytes T auxiliaire ou amplificateur. Ils sont mesurés par prélèvement sanguin. La numération de lymphocytes CD4 mesure le nombre de cellules CD4 qui sont d'importance critique pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Ces cellules sont infectées et détruites par le VIH. Ce test mesure l'état du système immunitaire et son taux d'affaiblissement. Plus la numération de lymphocytes est élevée, mieux seront la condition et le pronostic. Les dénombrements suivants de lymphocytes indiquent les diverses conditions : 500-1400 : dénombrements moyens chez des personnes en bonne santé, séronégatives <500 : affaiblissement du système immunitaire <350 : détérioration relativement grave <200 : grave détérioration et le patient est officiellement diagnostiqué comme atteint du SIDA <50 : la maladie est avancée et le mal est irréparable Le test de la numération de lymphocytes CD4 et de la charge virale sont souvent utilisés de manière complémentaire aux fins cliniques
Tests de charge virale	Le virus du VIH a été trouvé et, aux fins de recherche, mesuré dans de nombreux liquides organiques dont le sang, la salive, le lait maternel, le sperme et les sécrétions vaginales. Aux fins cliniques, le test de la charge virale mesure le nombre de virus dans un millilitre de sang et est notifié en tant que « copies par millilitre. » La charge virale peut mesurer la rapidité avec laquelle évolue la maladie du VIH - plus la charge virale est élevée, plus l'évolution est rapide et grave

Tableau v : Vitamines hydrosolubles

Vitamine	Molécule	Rôle	Conséquence de la carence
Vitamine B₁	Thiamine	<ul style="list-style-type: none"> métabolisme des glucides 	<ul style="list-style-type: none"> polynévrites œdèmes myocardites béribéri
Vitamine B₂	Riboflavine	<ul style="list-style-type: none"> métabolisme des protides, des lipides et des glucides synthèse des flavines 	<ul style="list-style-type: none"> lésions des lèvres et des muqueuses buccales, lésions de la langue lésions des yeux
Vitamine B₃ (ou PP)	Nicotinamide	<ul style="list-style-type: none"> métabolisme des glucides, lipides et protéines anti-pellagreuse 	<ul style="list-style-type: none"> maladie du cuir chevelu pellagre
Vitamine B₅	Acide pantothénique	<ul style="list-style-type: none"> métabolisme des glucides, lipides et protéines 	

		<ul style="list-style-type: none"> • synthèse de certaines hormones 	
Vitamine B₆	Pyridoxine	<ul style="list-style-type: none"> • métabolisme des lipides et des acides aminés • synthèse de la vitamine B₃ 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions cutanées • troubles neurologiques (convulsions) • polynévrites
Vitamine B₈ (ou H)	Biotine	<ul style="list-style-type: none"> • métabolisme des acides gras, glucides et acides aminés • synthèse des vitamines B₉ et B₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> • troubles digestifs • ataxie • signes cutanés
Vitamine B₉	Acide folique	<ul style="list-style-type: none"> • synthèse des purines, pyrimidines et acides aminés 	<ul style="list-style-type: none"> • troubles digestifs • troubles neurologiques • asthénie
Vitamine B₁₂	Cyanocobalamine	<ul style="list-style-type: none"> • métabolisme des acides nucléiques • synthèse de la méthionine • anti-anémique (rôle important dans l'hématopoïèse) 	<ul style="list-style-type: none"> • anémie de Biermer • glossite • douleurs neurologiques
Vitamine C	Acide ascorbique	<ul style="list-style-type: none"> • synthèse du collagène • synthèse des globules rouges • anti-scorbutique • stimulation des défenses naturelles et immunitaires • Antioxydant 	<ul style="list-style-type: none"> • scorbut • poly-infections et septicémies • Maladies cardio-vasculaires et hypertension

Tableau vi : Vitamines liposolubles

Vitamine	Nom	Rôle	Conséquence de la carence
Vitamine A	Rétinol	<ul style="list-style-type: none"> favorise la croissance améliore la vision (antixérophtalmique) 	<ul style="list-style-type: none"> manque de croissance altération des épithéliums cécité
Vitamine D	Calciférol	<ul style="list-style-type: none"> antirachitisme favorise l'absorption du calcium et du phosphore 	<ul style="list-style-type: none"> rachitisme ostéomalacie hypoparathyroïdie
Vitamine E	Tocophérols Tocotriénols	<ul style="list-style-type: none"> antioxydant, surtout de la vitamine A antistérilité 	<ul style="list-style-type: none"> stérilité anémie hémolytique du nouveau-né
Vitamine K₁	Phylloquinone	<ul style="list-style-type: none"> antihémorragique (coagulation sanguine) 	<ul style="list-style-type: none"> hémorragie par avitaminose K
Vitamine K₂	Ménaquinone	<ul style="list-style-type: none"> fixation du calcium par les os 	

Tableau vii: Apport, Rôles et Sources alimentaires de vitamines hydrosolubles
(Monsigny *et al.*, 2004 ; Muller et Kappes, 2007)

Vitamines Hydrosolubles	Prise Quot. recom.	Rôle	Sources	Surdosage (mg ou µg/jour)
Vitamine B8 ou Vit. H (Biotine)	30 µg	Participe au métabolisme des acides gras , des glucides et des acides aminés , ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B₉ et B₁₂ ; Joue un rôle dans le cycle de Krebs ; Aide aussi au transfert du CO ₂ ; Utile dans le maintien d'un niveau constant de sucre dans le sang	Arachides, haricots secs, jaune d'oeuf, champignons, banane, pamplemousse, pastèque	Pas d'informations trouvées
Vitamine B9 (Acide folique)	400 µg	Nécessaire pour la synthèse de nouvelles cellules, surtout les globules rouges et les cellules gastro-intestinales	Foie, légumes à feuilles vertes, poisson, légumineuses, arachides, graines d'huile	Des doses supérieures à 400 µg peuvent provoquer une anémie et masquer les symptômes d'une déficience en vitamine B ₁₂
Vitamine B ₁ (thiamine)	1,4 mg	Utilisée dans le métabolisme de l'énergie, stimule l'appétit et les fonctions centrales du système nerveux central	Céréales complètes, viande, volaille, poisson, foie, lait, oeufs, huile, graines et légumineuses.	Pas d'effets toxiques résultant de fortes doses ont été observés
Vitamine B ₂ (riboflavine)	1,6 mg	Convertit les aliments (glucides) en glucose, neutralise les radicaux libres qui endommagent les cellules et l'ADN ; convertit les vitamines B₆ et B₉ en formes actives	Légumes à feuilles vertes, foie, rognons, lait, fromage, oeufs, grains entiers	Des doses supérieures à 200 mg peuvent causer une altération de la couleur de l'urine
Vitamine B ₃ ou Vit.PP (niacine)	18 mg	Essentielle pour le métabolisme de l'énergie, soutient la santé et l'intégrité de la peau, des systèmes nerveux et digestifs	Lait, oeufs, viande, volaille, poisson, arachides, céréales complètes, riz non glacé	Des doses supérieures à 150 mg peuvent entraîner des problèmes allant d'une rougeur faciale à une maladie du foie
Vitamine B ₅ (acide pantothénique)	6 mg	Aide l'organisme à : -convertir les aliments en glucose (produire l'énergie) ; - Décomposer les lipides, glucides et protéines pour produire de l'énergie - Synthétiser le cholestérol ; - Produire les globules rouges ainsi que les hormones sexuelles et stéroïdes (anti-stress)	Rognons, poisson, jaune d'oeuf, la plupart des légumes et des céréales	La dose ne devrait pas excéder 1200 mg; ceci peut entraîner des nausées et des brûlures d'estomac
Vitamine B ₆ (pyridoxine)	2 mg	Facilite le métabolisme et l'absorption des graisses et des protéines, convertit le tryptophane en niacine, aide à fabriquer des globules rouges. Certains médicaments contre la tuberculose entraînent une carence en B6	Légumineuses (haricots blancs), pommes de terre, viande, poisson, volaille, crustacés, pastèque, graines d'huile, maïs, avocat, brocoli, légumes à feuilles vertes. L'alcool détruit la vitamine B6.	Des doses supérieures à 100 mg peuvent causer un engourdissement et des fourmillements dans les mains et les pieds
Vitamine B ₁₂ (cobalamine)	6 µg	Nécessaire pour la synthèse de nouvelles cellules, aide à maintenir les cellules nerveuses. Agit de concert avec le folate	Viande, poisson, volaille, crustacés, fromage, oeufs, lait.	Des doses supérieures à 3000 µg peuvent altérer la vue

Vitamine C (acide ascorbique)	75 mg	Aide le corps à utiliser le calcium et autres nutriments pour fortifier les os et les parois des vaisseaux sanguins. Augmente l'absorption du fer non hème. Accroît la résistance à l'infection et agit comme antioxydant. Importante pour le métabolisme des protéines	Agrumes tels que baobabs, goyaves, oranges et citrons ; choux, feuilles vertes, tomates, poivrons, pommes de terre, ignames, plantains pour cuisson et lait frais. L'apport en vitamine C se perd lorsque les aliments sont coupés, chauffés ou laissés de côté après cuisson.	Jusqu'ici aucun impact concernant les overdoses n'a été prouvé
----------------------------------	-------	---	--	--

Vitamines Hydrosolubles	Apport Quotidien Recommandé	Rôle	Sources	Surdosage (mg ou µg/jour)
Vitamine B8 ou Vit. H (Biotine)	30 µg	Participe au métabolisme des acides gras , des glucides et des acides aminés , ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12 ; Joue un rôle dans le cycle de Krebs ; Aide aussi au transfert du CO ₂ ; Utile dans le maintien d'un niveau constant de sucre dans le sang	Arachides, haricots secs, jaune d'oeuf, champignons, banane, pamplemousse, pastèque	Pas d'informations trouvées
Vitamine B9 (Acide folique)	400 µg	Nécessaire pour la synthèse de nouvelles cellules, surtout les globules rouges et les cellules gastro-intestinales	Foie, légumes à feuilles vertes, poisson, légumineuses, arachides, graines d'huile	Des doses supérieures à 400 µg peuvent provoquer une anémie et masquer les symptômes d'une déficience en vitamine B ₁₂
Vitamine B ₁ (thiamine)	1,4 mg	Utilisée dans le métabolisme de l'énergie, stimule l'appétit et les fonctions centrales du système nerveux central	Céréales complètes, viande, volaille, poisson, foie, lait, oeufs, huile, graines et légumineuses.	Pas d'effets toxiques résultant de fortes doses ont été observés
Vitamine B ₂ (riboflavine)	1,6 mg	Convertit les aliments (glucides) en glucose, neutralise les radicaux libres qui endommagent les cellules et l'ADN ; convertit les vitamines B6 et B9 en formes actives	Légumes à feuilles vertes, foie, rognons, lait, fromage, oeufs, grains entiers	Des doses supérieures à 200 mg peuvent causer une altération de la couleur de l'urine
Vitamine B ₃ ou Vit. PP (niacine)	18 mg	Essentielle pour le métabolisme de l'énergie, soutient la santé et l'intégrité de la peau, des systèmes nerveux et digestifs	Lait, oeufs, viande, volaille, poisson, arachides, céréales complètes, riz non glacé	Des doses supérieures à 150 mg peuvent entraîner des problèmes allant d'une rougeur faciale à une maladie du foie
Vitamine B ₅ (acide pantothénique)	6 mg	Aide l'organisme à : -convertir les aliments en glucose (produire l'énergie) ; - Décomposer les lipides, glucides et protéines pour produire de l'énergie - Synthétiser le cholestérol ; - Produire les globules rouges ainsi que les hormones sexuelles et stéroïdes (anti-stress)	Rognons, poisson, jaune d'oeuf, la plupart des légumes et des céréales	La dose ne devrait pas excéder 1200 mg; ceci peut entraîner des nausées et des brûlures d'estomac

Vitamine B ₆ (pyridoxine)	2 mg	Facilite le métabolisme et l'absorption des graisses et des protéines, convertit le tryptophane en niacine, aide à fabriquer des globules rouges. Certains médicaments contre la tuberculose entraînent une carence en B6	Légumineuses (haricots blancs), pommes de terre, viande, poisson, volaille, crustacés, pastèque, graines d'huile, maïs, avocat, brocoli, légumes à feuilles vertes. L'alcool détruit la vitamine B6.	Des doses supérieures à 100 mg peuvent causer un engourdissement et des fourmillements dans les mains et les pieds
Vitamine B ₁₂ (cobalamine)	6 µg	Nécessaire pour la synthèse de nouvelles cellules, aide à maintenir les cellules nerveuses. Agit de concert avec le folate	Viande, poisson, volaille, crustacés, fromage, oeufs, lait.	Des doses supérieures à 3000 µg peuvent altérer la vue
Vitamine C (acide ascorbique)	75 mg	Aide le corps à utiliser le calcium et autres nutriments pour fortifier les os et les parois des vaisseaux sanguins. Augmente l'absorption du fer non hème. Accroît la résistance à l'infection et agit comme antioxydant. Importante pour le métabolisme des protéines	Agrumes tels que baobabs, goyaves, oranges et citrons ; choux, feuilles vertes, tomates, poivrons, pommes de terre, ignames, plantains pour cuisson et lait frais. L'apport en vitamine C se perd lorsque les aliments sont coupés, chauffés ou laissés de côté après cuisson.	Jusqu'ici aucun impact concernant les overdoses n'a été prouvé

ANNEXES B

DE METHODOLOGIE

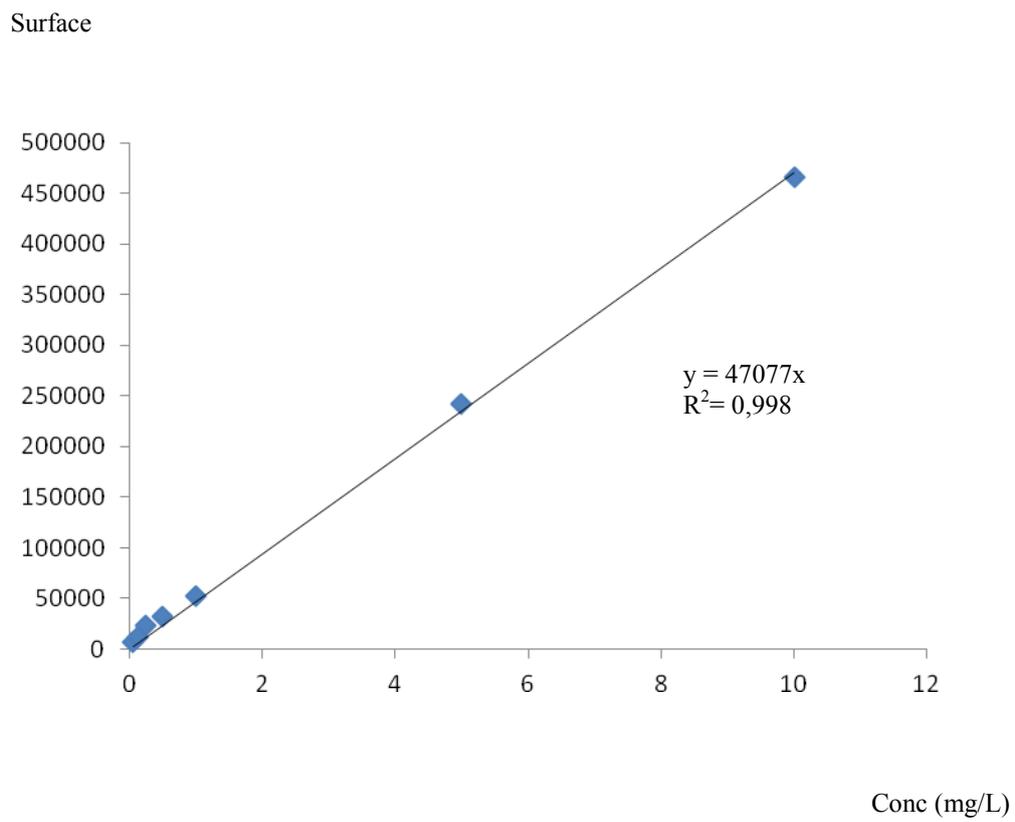


Figure ii : Courbe d'Etalonnage du Rétinol acétate3

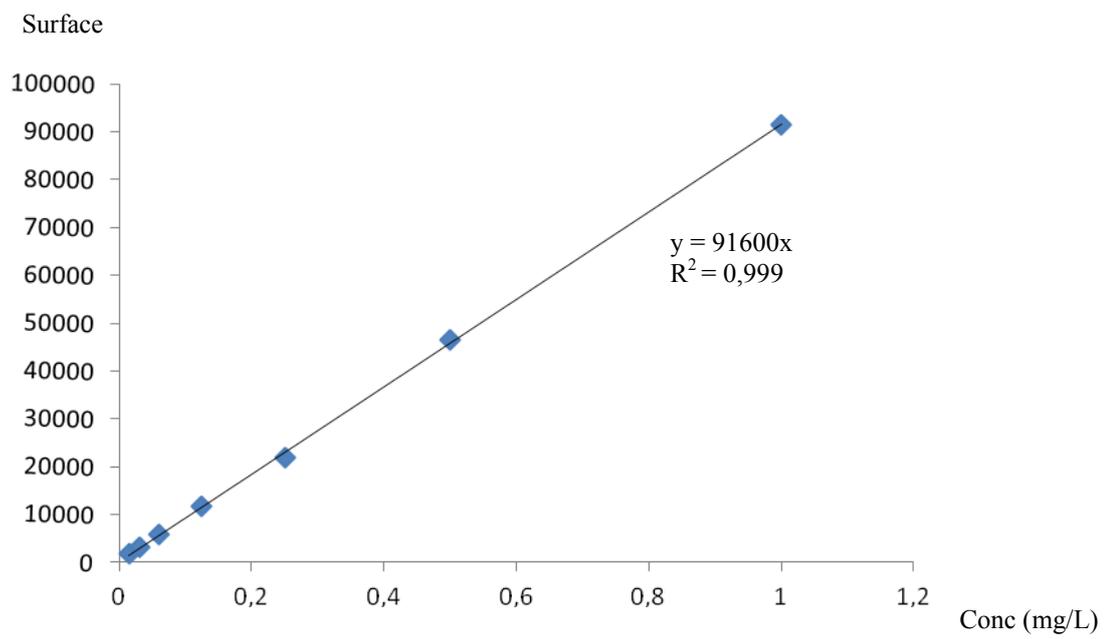


Figure iii: Courbe d'Etalonnage du Rétinol

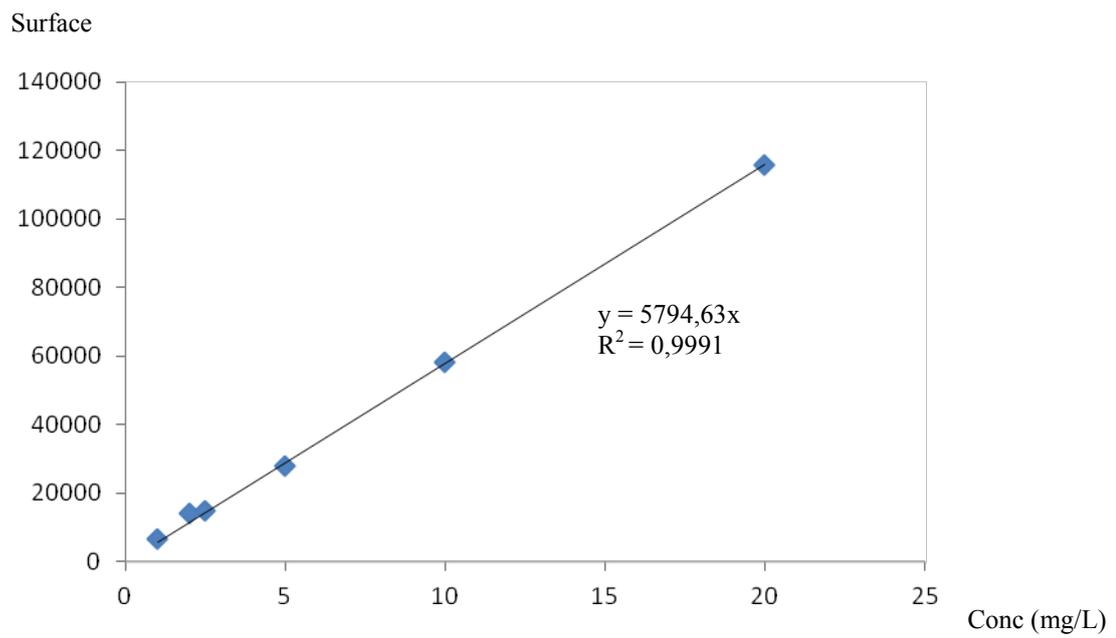
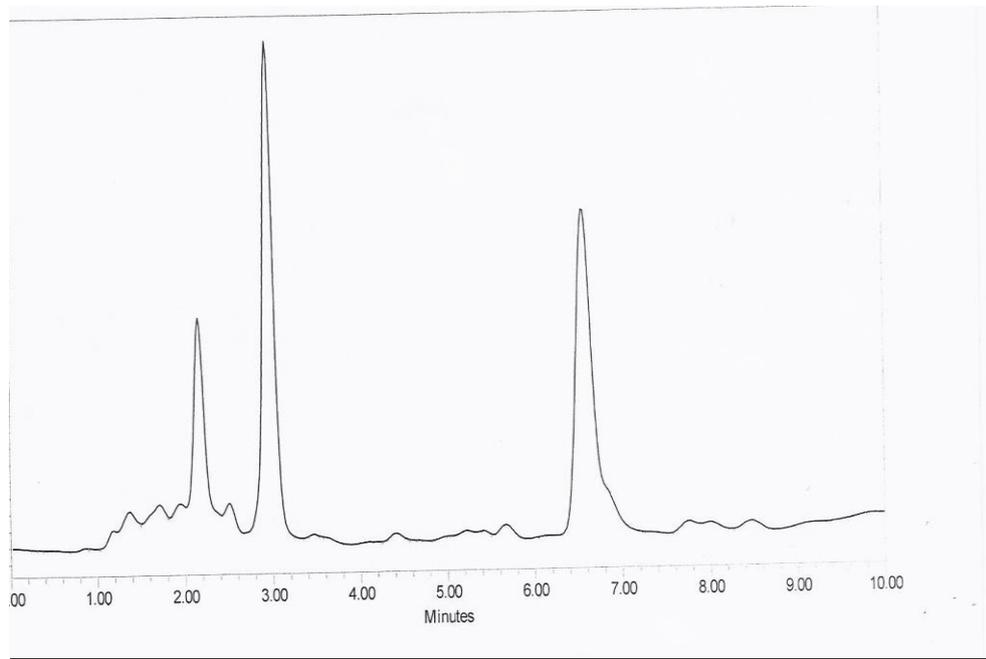


Figure iv: Courbe d'Etalonnage du Tocophérol

ANNEXES C DE RESULTATS



A B C

Figure v: Tracé normal du rétinol et du tocophérol sur l'HPLC

Pic A :Rétinol = Vitamine A

Pic B :Rétinyl-Acetate = Etalon interne

Pic C : Tocophérol= Vitamine E

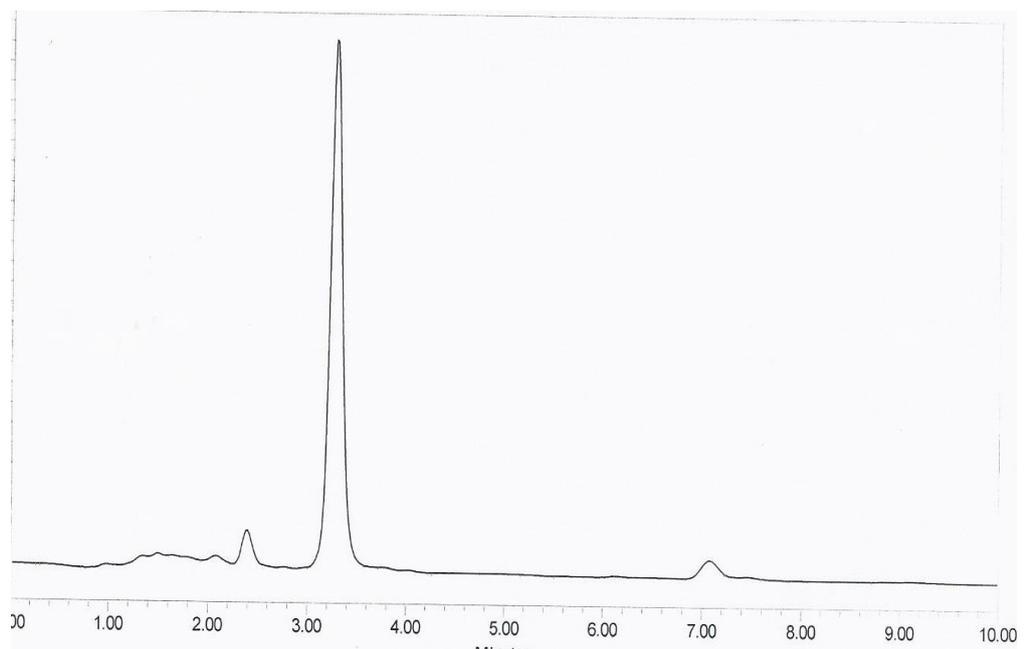


Figure vi: Tracé anormal du rétinol et du tocophérol sur l'HPLC :
abaissement des pics du rétinol et du tocophérol

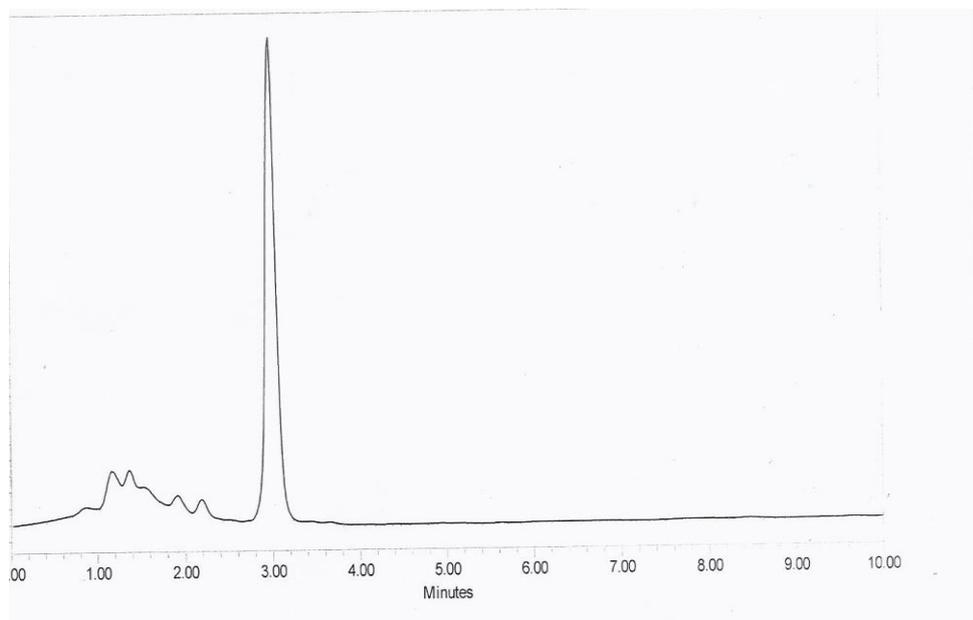


Figure vii: Tracé anormal du rétinol et du tocophérol sur l'HPLC :
Effondrement des pics du rétinol et du tocophérol

PUBLICATIONS



Scholars Research Library

Annals of Biological Research, 2013, 4 (11):48-54
(<http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>)



Serum level of two antioxidant vitamins (A and E) in Ivorian (Côte d'Ivoire) people living with human immunodeficiency virus

Boyvin L.^{1,2*}, M'boh G.¹, Ake-Edjeme A.^{1,2}, Soumahoro-Agbo M. K.¹, Séri K. L.²
and Djaman J.^{1,2*}

¹Department of Fundamental & Medical Biochemistry and Department of Epidemiology, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI), 01 BP 490 Abidjan 01 (Côte d'Ivoire)

²Laboratory of Biochemical Pharmacodynamics and Department of Biochemistry and molecular Biology, University Félix Houphouët-Boigny (UFHB), 01 BP V34 Abidjan 01 (Côte d'Ivoire)

ABSTRACT

Côte d'Ivoire is the West African's country most affected by HIV/AIDS. Unfortunately HIV infection has the effect of increasing the production of free radicals in the body. To counter the damaging effects of free radicals, the body increases the production of antioxidant molecules (vitamins A, C and E). The micronutrients play an important role in the immune system, in the protection and renewal of cells. In Côte d'Ivoire, very few studies have been devoted to the binomial micronutrient/HIV infection. The main objective of this study is to assess the micronutrient status of people living with HIV (PLHIV). The study involved 346 subjects including 173 adults with positive HIV, and 173 control population (negative HIV). After confirming the HIV status of the included subjects, the whole blood of PLHIV was used for counting CD4 in flow cytometry (FacsCalibur), while Liquid Chromatography (waters®-type) was used to determine serum vitamins A and E concentrations. The results showed a mean serum vitamin A, 0.08 ± 0.01 mg/L in PLHIV against 0.14 ± 0.01 mg/L in control population ($p < 0.0001$). However, for vitamin E, concentration was 5.48 ± 0.30 mg/L in control population against 1.27 ± 0.19 mg/L in PLHIV. Reduction levels of vitamins (A, E) in PLHIV were 42.86% and 76.82%, respectively. In general, the results showed a significant deficiency of vitamins A (89/173, 51.44%) and E (128/173, 74%) in PLHIV compared to control population ($P < 0.0001$). The vitamins deficiency may be due to the increased use of their antioxidant on oxidative stress caused by the overproduction of free radicals during HIV infection.

Key words: Côte d'Ivoire, Micronutrients, People living with HIV, Vitamin A, Vitamin E

INTRODUCTION

The HIV/AIDS is a real public health problem worldwide. In fact, 33 million people are living with HIV/AIDS worldwide, of which 22 million are in sub-Saharan Africa, with more than 1.5 million deaths recorded [1]. The AIDS epidemic in Africa leaves an unprecedented morbidity and mortality among young adults, decreasing life expectancy and drawing on the limited resources devoted to other pressing development problems (Piwoz, 2001). Côte d'Ivoire is among the most affected countries in West Africa with a prevalence rate of 3.4% in 2011. In that same year, 450,000 people living with HIV (PLHIV) were on antiretroviral (ARV) treatment [2]. Unfortunately, presently, ARVs do not cure HIV/AIDS infection, but result in slowing the spread of the virus in the absence of vaccine. However, the life expectancy of people with HIV is almost normal with treatment initiated around 350 CD4 lymphocytes [3].

Majority of free radicals play a major role in the production of cellular mediators and removal of toxic products. These free radicals also provide defense against invading microbes and viruses and against tumor cells.

Unfortunately, some may be involved in disease pathogenesis and production of changes that may eventually lead to the disruption of the body and its accelerated aging. Free radicals also affect the production of certain cells involved in the cellular immunity, such as cytokines (mediators allowing certain cells to communicate with each other), and are also involved in cell division [4].

Fortunately, free radicals can be neutralized easily through the body immunity system provided it is strongly protected by providing enough antioxidants (such as anti-oxidant molecules). Some anti-oxidant molecules such as fat-soluble vitamins are nutrients whose role is limited to combat the emergence of free radicals, or even eliminate the effects of those already present. Thus, a deficiency in antioxidant compounds or an increase the production of reactive oxygen species (ROS) may be the cause of oxidative stress. In the context of HIV infection, these ROS can be associated with the installation of structural and functional abnormalities of the cells of the immune response or participate in the increase of viral replication [5].

Present in very small quantities in the body without energy value, vitamins and minerals are essential for the proper functioning of cells. They play a crucial role in the immune system, protection and cell renewal [6]. A number of these antioxidant molecules such as beta carotene (provitamin A), ascorbic acid (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E) prevent oxidation caused by free radicals *in vitro* and *in vivo* [7]. They increase the humoral and cellular immune responses in some patients, indicating that the processes induced by endogenous free radicals have adverse effects on the immune system.

In sub-Saharan Africa, the relationship between nutrition and infection is complicated by an adverse nutritional environment. For decades, malnutrition was a problem among the African population, particularly in children. It has been amplified in recent years by the emergence of HIV/AIDS [8,9].

In Côte d'Ivoire, very few studies have focused on the binomial micronutrient/infectious disease [10]. The existing studies, especially in the case of HIV infection obscure the biological and biochemical aspects such as the determination of micronutrients. Indeed, micronutrient supplementation in HIV infection to enhance the therapeutic effect of antiretroviral and immunity of PLHIV must be based on real biological basis.

The main objective of this study is to assess the micronutrient status of people living with HIV, biologically monitored at the Institute Pasteur in Côte d'Ivoire.

MATERIAL AND METHODS

Population

The study took place from August 2011 to December 2012 at the Department of fundamental and Medical Biochemistry of "Institut Pasteur of Côte d'Ivoire" (IPCI). The Institute is responsible, in accordance with the National Program Support for People Living with HIV/AIDS (PN-PEC PLHIV/AIDS) and AIDS Global Fund, for biological monitoring of (Lab. tests) people living with HIV. To this end, all blood samples from health centers in charge of the clinical monitoring of subjects are received and analyzed in different laboratories of IPCI.

This is a prospective experimental study a cohort of adult subjects (men and women) HIV positive. The control population consisted of HIV-negative subjects; however pregnant HIV positive women were excluded from this study.

Biological materials and reagents used

Sera from different blood samples from HIV positive and negative subjects [11] were used to perform the assay of micronutrients (vitamins A and E).

Blood were collected in EDTA tubes necessary for the counting of CD4 T cells.

Standard reference solutions (1g/L of vitamin A and 10 g/L of vitamin E) and an internal standard (retinyl acetate, 1g/L) were used to prepare different diluted concentrations from which calibration curves were plotted.

Methodology

The CD4 count was carried out in flow cytometry (FacsCalibur) as follows: to 20µL of TriTEST (CD3, CD4, CD45) distributed to each trucount tube, 50µL of whole blood are added. Five hundred microliters of the Lysing solution (lyse cells) 1/10 diluted were added to each tube that had been homogenized and incubated for 15 min in the dark. This (homogenization and incubation of tubes in the dark) was repeated a second time, then trucount tubes are placed on the rack of the device FacsCalibur after a third homogenization for lymphocytes CD4 counting.

Normal reference values for CD4 according to WHO are: 600-1750 cells/mm³ (31-60 %).

The dosage of vitamins A and E was performed using UV detection in high performance liquid chromatography (HPLC) gradient mode with a Waters® device after soluble vitamins extraction in hexane done away from light. The extraction and determination of vitamin concentrations were achieved in the following manner: to 300 µL of serum was added an equal volume of retinyl acetate (1mg /L), internal standard of the two vitamins [12,13]. The mixture obtained after adding 300 µL of absolute ethanol was centrifuged at 3500 rpm for 15 min. After evaporation in nitrogen (pressure: 0.5 bar), 300 µL of methanol are added to the residue and the mixture 20 µL (residue - methanol) was injected from the injection loop of the C18 column for the qualitative and quantitative determination of vitamins [14].

The parameters recorded for the simultaneous analysis of these vitamins are the following: stationary phase (reverse phase) bonded silica (C18), mobile phase methanol/water (98/2, v/v), a flow 1.5 ml/min, column temperature 30°C, detecting ultraviolet (UV) at 290 nm. Moreover, the detection limits for vitamins A and E are 0.003 mg/L and 0.2 mg/L, respectively.

Reference serum values are 0.1-0.5 mg /L for vitamin A and 7.8 -12 mg/L for vitamin E [15].

Statistical Analysis

The analyses were realized by using graph pad prism 5 demo software. The paired t-test was used to compare means. A p-value < 0.05 was considered as statistically significant. Percentages of vitamins reduction in infected population have been calculated by the ratio (difference between mean values of HIV subjects and control subjects divided by mean values of control subjects) multiplied by 100

Ethical considerations

Informed consent and ethical approval was obtained from participants and ethical committee respectively.

RESULTS AND DISCUSSION

Results

The serum mean value for retinol (vitamin A) was 0.08 ± 0.01 mg/L in population living with HIV (PLHIV) against 0.14 ± 0.01 mg /L in control populations ($p < 0.0001$). For vitamin E, it was 5.48 ± 0.30 mg /L in control population against 1.27 ± 0.19 mg /L in PLHIV. Reduction levels of vitamins A and E in PLHIV were 42.86 % and 76.82 %, respectively (Figure 1).

Whatever the age, the average value of vitamin A in PLHIV was 0.08 mg /L. However, the level of reduction is 52.9% (the highest) in the age group of 26-49 years. Contrary to vitamin E, where the average value varies with age ($P < 0.05$) and the level of reduction was 88.84% in the age group 16 - 25 years (Table 1, Figure 2).

The results indicate a deficiency of vitamin A and E in control subjects as well as in PLHIV ($P < 0.05$). Thus, 89 of the 173 PLHIV have vitamin A deficiency against 59 in control subjects, for vitamin E, 128 (74%) of PLHIV have Vitamin E deficiency against 111 in control subjects (64.16%) (Table 2).

By Sex, 84.85% (28) of male PLHIV are deficient in vitamin A against 43.57 % (61) HIV+ female subjects. The same goes for vitamin E that has touched 87.88% (29/33) of HIV⁺ male against 70.71% (99 /140) of PLHIV females ($P = 0.0001$).

Considering the concentrations of vitamin A, the average value (0.08 mg /L) did not vary with age. However, the reduction rate of 52.9% (the highest) in the age group 26 - 49 years. With vitamin E, there is a significant variation ($P < 0.05$) according to age. The rate of reduction was 88.84 % in the age group of 16-25 years.

Based on sex, the average values are significant ($P < 0.05$). The reduction levels of vitamins A and E are 82.17% and 75.4% in HIV positive female against 55.55% and 40% in HIV+ males, respectively.

Based on the level of CD4 lymphocytes, the values of vitamins A and E have all been lowered compared to reference values. They are not significantly different (Pearson χ^2 test = 0.01111 for vitamin E and 0.06 for Vitamin A) (Table 3). Similarly, the values of average concentrations of micronutrients are not significant, whether the subjects are on ARV on not $p > 0.05$.

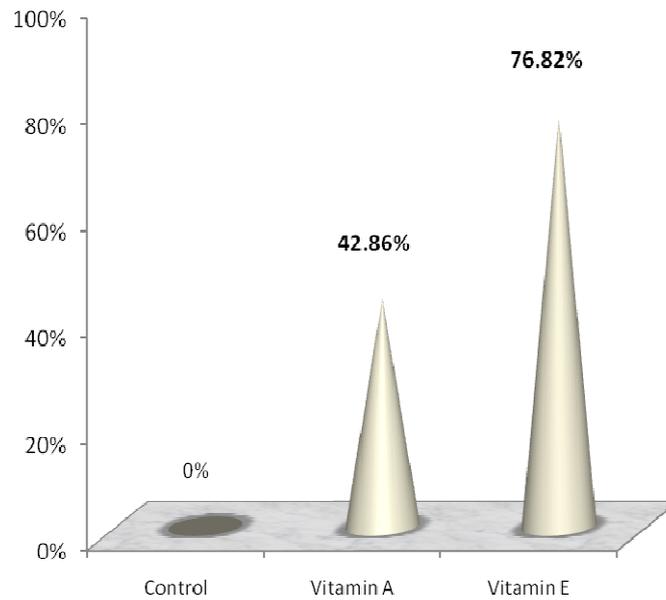


Figure 1: Level of reduction in concentration of vitamins A and E in HIV+ subjects

Table 1: Average concentrations level in vitamins A and E according to age of HIV+ subjects

Ages	Vitamin A (mg/L)		p*	Vitamin E (mg/L)		p*
	Control	PLHIV		Control	PLHIV	
16 - 25 ans	0.12 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.2121	4.50 ± 0.36	0.52 ± 0.36	< 0.0001
26 - 49 ans	0.17 ± 0.02	0.08 ± 0.01	< 0.0001	6.39 ± 0.48	1.37 ± 0.21	< 0.0001
≥ 50	0.13 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.1214	6.94 ± 1.64	1.27 ± 0.60	0.0005

* The difference is significant for $p < 0.05$.

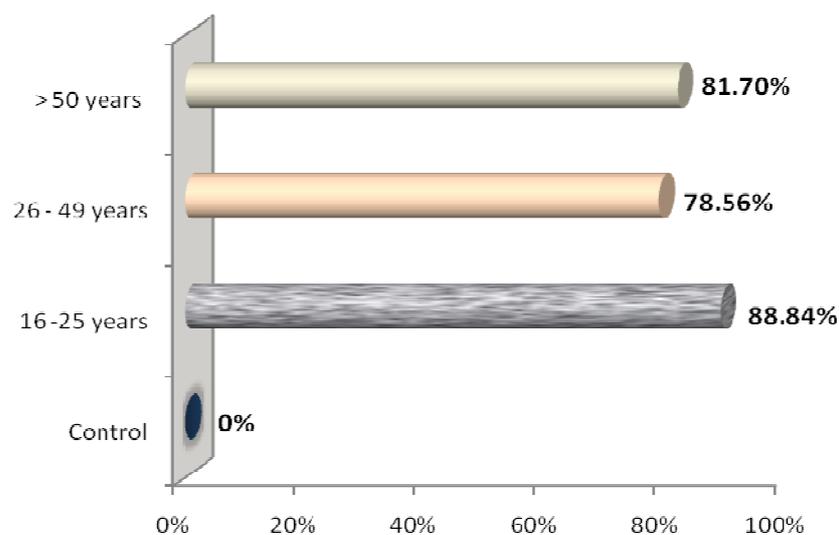


Figure 2: Level of reduction in concentration of vitamin E according to age of subjects

Table 2: Distribution of people living with HIV based on their vitamins A and E status

Vitamins	Type of populations	
	PLHIV*(n = 173)	Control (n = 173)
Vitamin A		
Deficiency (< 0.35 mg/L)	89 (51.45%)	59 (34.10%)
Normal (0.1 - 0.5 mg/L)	84 (48.55%)	114 (65.90%)
Vitamin E		
Deficiency (< 7 mg/L)	128 (74%)	111 (64.16%)
Normal (7.8 -12 mg/L)	45 (26%)	62 (35.84%)

* PLHIV = people living with HIV

Table 3: Vitamins A and E concentrations based on lymphocytes CD4

Lymphocytes CD4	PLHIV* (n = 173)	Vitamins concentrations	
		Vitamin A (mg/L)	Vitamin E (mg/L)
> 500 cellules/mL	38 (21.97%)	0.06 ± 0.01	0.47 ± 0.18
350 - 499 cellules/mL	25 (14.45%)	0.1 ± 0.01	2.7 ± 0.6
200 - 349 cellules/mL	59 (34.10%)	0.09 ± 0.01	0.90 ± 0.31
< 200 cellules/mL	51 (29.48%)	0.08 ± 0.01	1.4 ± 0.32

* PLHIV = People living with HIV

DISCUSSION

The results of this study showed that approximately 51% of HIV+ individuals have a deficiency of vitamin A against 74% for vitamin E. Moreover, the reduction rate of 53% for vitamin A and 89% in the vitamin E were obtained with the age group of 26-49 years and 16-25 years, respectively.

Regarding vitamin A, the average concentrations are lowered and significant compared to control subjects. These results are consistent with those obtained by other researchers in various regions. They also showed a link between the reduction of vitamin A and HIV infection [16,17]. Indeed, among all the micronutrients, the role of vitamin A in HIV infection receives the most attention in Africa, given its involvement in the morbidity and especially infants' mortality. Indeed, its deficiency causes anemia, because retinol and retinoic acid are required for the synthesis of transferrin (protein transporting iron to the liver). In addition, vitamin A deficiency increases the incidence and / or severity of many infections [8]. In general, vitamin A deficiency and its reduction can be explained by an inadequate intake of food rich in this vitamin [18], poor absorption [19], an inability to stockpile (due to liver disease) and use or increased urinary loss of the vitamin during acute and chronic infection [20,21] or a lack of transport of this vitamin in plasma by retinol binding protein (RBP) [22].

Average concentrations of vitamin A in 66% of control subjects were normal (0.14mg/mL). This observation ruled out the hypothesis of a decrease in dietary vitamin A in controls and HIV⁺ patients included in this study, because in fact, according to our investigations, these people live in the same area and have the same eating habits.

In addition, there is no significant difference between the values of vitamin A concentrations of patients on ARV therapy with CD4 ≤ 200 and those of patients without antiretroviral treatment having the same CD4 count. We can deduce that vitamin A deficiency cannot be linked to taking antiretroviral therapy.

In terms of vitamin E, in addition to the significant reduction observed, the average concentrations of tocopherol in PLHIV are lowered significantly. These results are consistent with those of some authors who showed a total decrease in serum α -tocopherol in patients infected with HIV [16,17,23]. However, studies in the U.S. have shown that high serum levels of vitamin E in the beginning are associated with a slower progression of HIV [24].

The average value of vitamin E in the control subjects who have almost the same eating habits and living in the same study area as those of PLHIV is low (5.48 mg/L). In addition, a high percentage of control subjects with vitamin E deficiency (64.16%) were obtained. Physiologically, the main metabolic function of vitamin E as an antioxidant is its ability to prevent the oxidation of lipoproteins and oppose the development of atherosclerotic

plaque. Vitamin E may play an important role in the regulation of heme synthesis [25]. It works by preventing the chain reactions that generate free radicals. Vitamin E is necessary for the proper functioning of the immune system and enhances the humoral immune and cell-mediated response, including the production of antibodies, and phagocytic cell responses and resistance to viral infectious diseases [26]. Oxidative stress created by HIV and opportunistic infections, increase the utilization of vitamin E and can lead to its deficiency. The vitamin E deficiency weakens the immune system due to its role in stimulating immune function, and therefore people living with HIV/AIDS become more susceptible to opportunistic infections [8]. Considering the CD4 lymphocytes, the results show that there is no relationship between vitamin E deficiency and low CD4 count. The same observation was made in the study of Skurnick *et al* and those of Jones *et al*, made in 1996 and 2006, respectively [16,27]. Deficiency of vitamin E cannot be attributed to taking of antiretroviral therapy.

CONCLUSION

The decrease in concentrations of vitamins A and E may be due to the increased utilization of their antioxidant properties on oxidative stress caused by the overproduction of free radicals in HIV infection. Thus, in addition to triple therapy, which since January 2013 is recommended to patients with a CD4 cell count ≤ 350 cells /mL in Côte d'Ivoire, it could also makes sense to integrate micronutrients supplementation to PLHIV once the HIV seropositivity is declared. This will allow a better biological balance and for the purpose of improving the functioning of the immune system and prolong the survival of these people. For indeed, vitamin E is one of the few micronutrients of which its supplementation at higher doses than recommended daily levels increases the immune response and disease resistance [28].

Acknowledgements

The authors are grateful to all the health centers for blood samples of people living with HIV (PLHIV). They thank all physicians for their cooperation. They are also grateful to the district of Abidjan for his help in acquiring some material for chromatography (HPLC).

REFERENCES

- [1]- Anonyme 1, Le point sur l'épidémie de sida. Rapport spécial sur la prévention du VIH. **2007**, ONUSIDA /07.27F /JC1322F.
- [2]- Anonyme 2, Suivi de la déclaration de politique sur le sida de juin 2011: Rapport National GARP (Côte d'Ivoire), **2012**, 43p.
- [3]- O. Adolfsson, B. T. Huber, S. N. Meydani, *J Immunol* **2001**, *167*, 3809.
- [4]- M. May, M. Gompels, V. Delpech, K. Porter, F. Post, M. Johnson, D. Dunn, A. Palfreeman, R. Gilson, B. Gazzard, T. Hill, J. Walsh, M. Fisher, C. Orkin, J. Ainsworth, L. Bansi, A. Phillips, C. Leen, M. Nelson, J. Anderson, C. Sabin, *BMJ*, **2011**, *343*, d6016.
- [5]- A. M. Tang, N. M. Graham, A. J. Kirby, L. D. McCall, W. C. Willett, A. J. Saah, *Am J Epidemiol* **1993**, *138*, 937.
- [6]- P. Gelas, M. C. Tronel, Nutrition & VIH : Vitamines & minéraux. Cahier pratique Nutrition & VIH. <http://www.sidaweb.com/information/vitamines.htm>, **2010**, consulté 16 juil. 2012, 1.
- [7]- V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, N. Chandra, *Pharmacogn Rev*, **2010**, *4*, 118.
- [8]- E. G. Piwoz, E. A. Preble; HIV/AIDS and Nutrition: A Review of the Literature and. Recommendations for Nutritional. Care and Support in Sub-Saharan Africa. Support for Analysis and Research in Africa (SARA) Project. U.S. Agency for International Development Document PDF, **2001**, 66p.
- [9]- R. Becquet, V. Leroy, D. K. Ekouevi, I. Viho, K. Castetbon, P. Fassinou, F. Dabis, M. Timite-Konan, *Pediatrics* **2006**, *117*, e701.
- [10]- M. G. M'boh, M. Aké, F. H. Yapi, Y. Soko, A. Yapo, J. Djaman, *Eur. J. Sci. Res.*, **2010**, *44*, 159-166.
- [11]- S. Koblavi-Deme, C. Maurice, D. Yavo, T. S. Sibailly, K. N'Guessan, Y. Kamelan-Tano, S. Z. Wiktor, T. H. Roels, T. Chorba, J. N. Nkengasong, *J Clin Microbiol* **2001**, *39*, 1808.
- [12]- G. L. Catignani, J. G. Bieri, *Clin Chem* **1983**, *29*, 708.
- [13]- Z. Zaman, P. Fielden, P. G. Frost, *Clin Chem* **1993**, *39*, 2229.
- [14]- M. Ake, A. G. Poby, K. A. Malan, A. Tebi, D. Monnet, *Ann Biol Clin (Paris)* **2001**, *59*, 417.
- [15]- Ch. Beglinger, F. Seibold, G. Rogler, Valeurs standard en laboratoire http://www.gastro.medline.ch/Services_et_outils/Valeurs_standard_en_laboratoire/Valeurs_standard_en_laboratoire_Biochimie.php, **2010**, consulté le 02 Septembre 2013, 1
- [16]- J. H. Skurnick, J. D. Bogden, H. Baker, F. W. Kemp, A. Sheffet, G. Quattrone, D. B. Louria, *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* **1996**, *12*, 75.
- [17]- L. S. Bilbis, D. B. Idowu, Y. Saidu, M. Lawal, C. H. Njoku, *Ann Afr Med*, *9*, 235.
- [18]- D. I. Thurnham, R. Singkamani, *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1991**, *85*, 194.

- [19]- S. Brooker, N. Peshu, P. A. Warn, M. Mosobo, H. L. Guyatt, K. Marsh, R. W. Snow, *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1999**, *93*, 240.
- [20]- R. D. Semba, *Acta Paediatr Suppl* **1997**, *421*, 107.
- [21]- A. Mitra, T. D. Bailey, A. L. Auerbach, *Structure* **2004**, *12*, 1909.
- [22]- F. J. Rosales, A. C. Ross, *J Nutr* **1998**, *128*, 1681.
- [23]- M. K. Baum, G. Shor-Posner, Y. Lu, B. Rosner, H. E. Sauberlich, M. A. Fletcher, J. Szapocznik, C. Eisdorfer, J. E. Buring, C. H. Hennekens, *AIDS* **1995**, *9*, 1051.
- [24]- A. M. Tang, N. M. Graham, R. D. Semba, A. J. Saah, *AIDS* **1997**, *11*, 613.
- [25]-Anonyme 3, Dosage: Vitamine A (rétinol) et vitamine E (tocophérol), http://www.admedne.ch/files/flhn/flhninfo/065_2013_01_AdmedInfo_VitA_E_rev1.pdf **2013**, 3p.
- [26]- O. E. Odeleye, R. R. Watson, *Prog Food Nutr Sci* **1991**, *15*, 1.
- [27]- C. Y. Jones, A. M. Tang, J. E. Forrester, J. Huang, K. M. Hendricks, T. A. Knox, D. Spiegelman, R. D. Semba, M. N. Woods, *J Acquir Immune Defic Syndr* **2006**, *43*, 475
- [28]- S. N. Meydani, M. Hayek, L. Coleman, *Ann N Y Acad Sci* **1992**, *669*, 125.

Blood Cu/Zn Ratio in Children of School Age, Living in Malaria Endemic Area in Abidjan (Côte D'Ivoire)

Gervais Melaine M'boh^{1,*}, Lydie Boyvin¹, Sylvain Beourou² and Allico Joseph Djaman^{1,3}

¹Pasteur Institute of Côte d'Ivoire, Department of Clinical and Fundamental Biochemistry, 01 BP 490 Abidjan 01; ²Pasteur Institute of Côte d'Ivoire, Department of Parasitology-Mycology, 01 BP 490 Abidjan 01; ³Faculty of Biosciences, University of Felix Houphouët Boigny, BP V34 Abidjan, Côte d'Ivoire

Abstract: *Background:* Food intake contains various nutrients which the loss or destruction are exogenous factors of oxidative damages in our body, aggravated by infectious diseases. Blood ratio Cu/Zn is an indicator about the pool of defenses anti oxidizing to measure damage oxidative. The present study aimed to investigate the blood ratio Cu/Zn an indicator of pool of oxidative stress and eating risk factors in children school age, living in malaria endemic area.

Methods: A total of 113 participants, aged 5-14 years with a mean age about 9.5 ±2 were submitted to the study. Malaria diagnosis was based on clinical grounds as the feverish condition (axillary temperature ≥ 37°C) and confirmed by laboratory test. A survey was conducted to screen children eating habits, and conjointly blood ratio Cu/Zn analyzed by atomic absorption spectrometry.

Results: We have noted a high value of the Cu/Zn ratio in malarial children, as compared to controls (p < 0.001). This ratio in both groups was highest compared to the normal values (< 1), and showed an acute value in course of parasitemia. Elsewhere, it was identified eating risk factors in all children.

Conclusion: Children of school age in high endemic zone of malaria in Côte d'Ivoire are exposed to the damage of stress oxidative. Thus, eating habits and their interaction with the parasite growth should be analyzed, to correct the states of stress by monitoring down the ratio copper/zinc.

Keywords: Blood Cu/Zn ratio, children, school age, malaria endemic area, Côte d'Ivoire.

INTRODUCTION

Malaria is an endemo epidemic parasitic disease caused by protozoa of the genus of *Plasmodium*. *falciparum* specie remains one of the major causes in morbidity and mortality of children under the age of five years [1, 2].

The entry in the body of a foreign agent induces an immune response, but also the production of activated oxygen species (AOS), that allow to activate transcription factors (NFκB, p38 - MAP kinase,...), responsible for the activation of genes involved in the response immune [3]. Production in sufficient quantity of AOS, creates significant cell damage brought by breaks and mutations in DNA, inactivation of proteins and enzymes, oxidation of sugars (glucose) and lipid peroxidation of cell membrane [3, 4].

Nutrition plays a major role in maintaining health, and malnutrition appears to generate vulnerability to a wide variety of diseases and general ill health [5, 6]. Food intake contains various nutrients which the loss or destruction are exogenous factors about the exposition of oxidative damages in our body. These nutrients

include fatty acids, polyphenols components, vitamins and minerals.

Blood ratio Cu/Zn is an indicator about the pool of defenses anti oxidizing to measure damage oxidative; a normal value of this ratio was estimated in less than one, to prevent oxidative damages [7, 8].

It is important to assess the blood Cu/Zn ratio to prevent oxidative damages in malaria endemic zone for the good health in children population.

The study concerned children of school age living in Abobo (Abidjan district in Côte d'Ivoire), a malaria endemic area. The aim of this study was to assess this ratio in course of malaria compared to controls and identify the food risk factors.

METHODS

Study Site and Population

Study involved one hundred and thirteen (113) children (59 boys and 54 girls) living in Anokoua Kouté, a village located in the district of Abobo which lies 15 km to the north of Abidjan (Côte d'Ivoire). Malaria is hyper-endemic, with transmission reaching its peak during the rainy season (June, July, and September). Two categories of children whose age varies between 5 and 14 with a mean age about 9.5 ±2 were studied

*Address correspondence to this author at the Pasteur Institute of Ivory Coast, Department of Clinical and Fundamental Biochemistry, 01 BP 490 Abidjan 01, Côte d'Ivoire; Tel: (00225) 07 35 70 30; Fax: (+225) 23 45 76 23; E-mail: mbohgervais@yahoo.fr

from 2009 to 2010: a control group (n= 57) recruited in an educational institution whose gout thick found no trace of *Plasmodium* in blood, and cases (malarial subjects) (n = 56) recruited in a hospital (Fsu com anonkoi kouté) near the area of our investigation. They met the following criteria: regular resident in the village, no intestinal parasite infection, no micronutrients supplementation. However, only children infected with *P. falciparum*, with an axillary temperature of at least 37.5°C and not having received antimalarial treatments before enrolment were included in the study. The uninfected children by *Plasmodium* constituted the control population. Patients with viral or bacterial infections, severe malnutrition and/or the signs and symptoms of severe and complicated malaria were excluded.

Parents were informed of the project, gave their consent for the involvement of their children in this study. They have also agreed to provide if necessary any information about their children.

Research of Plasmodium Species

One of the classic technical methods of research of malaria parasites has been applied. Blood samples of children were collected and thick blood smears stained with Giemsa for the *P. falciparum* research. Blood slides were stained with 5% Giemsa stain. The asexual parasites densities were estimated by counting parasites against 200 white blood cells, assuming a standard leukocyte count of 8000/ μ L [9].

Determination of the Blood Ratio Copper/Zinc

Blood samples collected on dry tube (without anticoagulant) allowed us to obtain the serum. Cu and Zn were quantified by atomic absorption spectrophotometry (Varian AA20 Pattern®, France) using an air/acetylene flame [10]. To this end, serum samples previously thawed with no signs of hemolysis, was diluted with nitric acid solution (0.03 M) in specific assay tubes [11]. The determination of the concentration of each trace element was achieved by calibration curves from a multi-standard solution of 1000 ppm [12]. Measurements were realized in triplet, and the copper/zinc ratio was determined.

Food Habits Survey

A survey about eating habits of children was conducted to identify food risk factors related to the Cu/Zn ratio. To this end, households were visited to

screen eating habits and their frequency of consumption in children.

Statistical Analysis

Statistical analysis were performed using Graph Pad Prism 5 Demo software. The paired t-test was used for the means comparison. A p-value < 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

The blood ratio Cu/Zn increased in malarial children as compared to subject controls, with a significant difference (p < 0.001); this value given 2.69±0.12 in malarial subjects against 1.2±0.3 in controls (Figure 1). However no significant difference was noted some either sex in each group (children malarial and control). We have obtained in children with malaria: 2.78±0.19 for the female against 2.71±0.16 for the male; and in controls: 1.16±0.2 for the female against 1.34±0.17 for the male (Figure 2). Elsewhere the blood Cu/Zn ratio measured in both groups was highest compared to normal values (less than 1). This ratio showed an acute value in course of parasitemia : 2.35±0.18 (DP<2000) < 2.8±0.21(DP [2000-40000]) < 3.5±0.02 (DP >40000) Figure 3.

We have noted a low consumption of animal protein and high consumption of energy foods including cereals (Table 1). Rice is the basic food of populations. It was noted by elsewhere a low consumption of fruits, and vegetables in children.

Table 1: Level of Consumption About Animal Protein, Energy Foods, Fruits and Vegetables

Animal protein	Energy intake	Fruits and Vegetables
Pork (+)	Rice (+++)	
Beef (+)	Maize (+++)	
Fish (++)	Bean (+++)	(+)
Sheep (+)	Groundnut (+++)	
Chicken (+)	Cassava (+++)	
	Banana (+)	
	Yam (+)	

(+) Low consumption.
 (++) Moderate consumption.
 (+++) High consumption.

DISCUSSION

Blood Cu/Zn ratio increased in course of malaria in children is in agreement with works of some authors

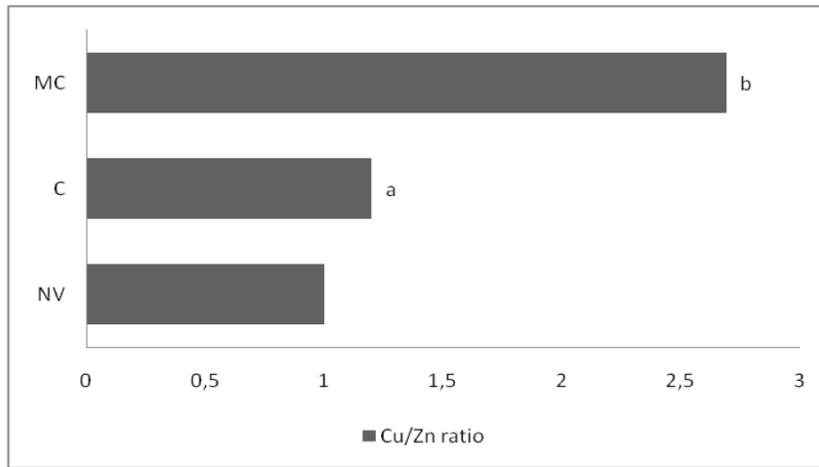


Figure 1: blood Cu/Zn ratio in children school age. The difference is significant between a and b; ($p < 0.001$). NV: normal value; C: control; MC: malarial children.

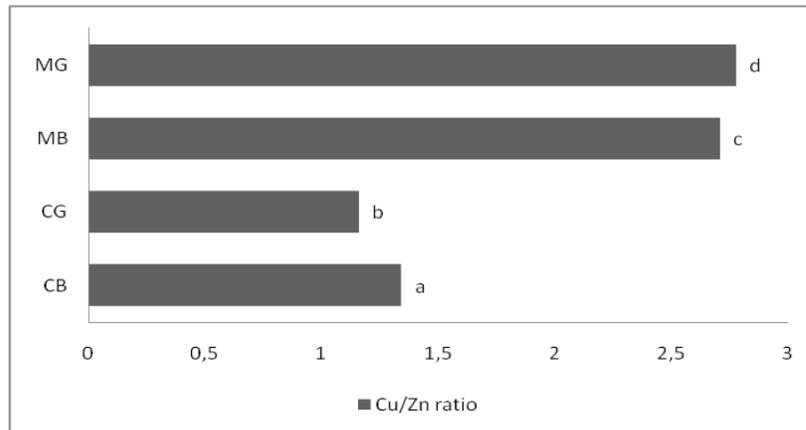


Figure 2: Blood Cu/Zn ratio in children in both sex groups. The difference is no significant between a and b; c and d ($p > 0.05$).

MB: malarial boys; MG: malarial girls; CB: control boys; CG: control girls; NV: normal value.

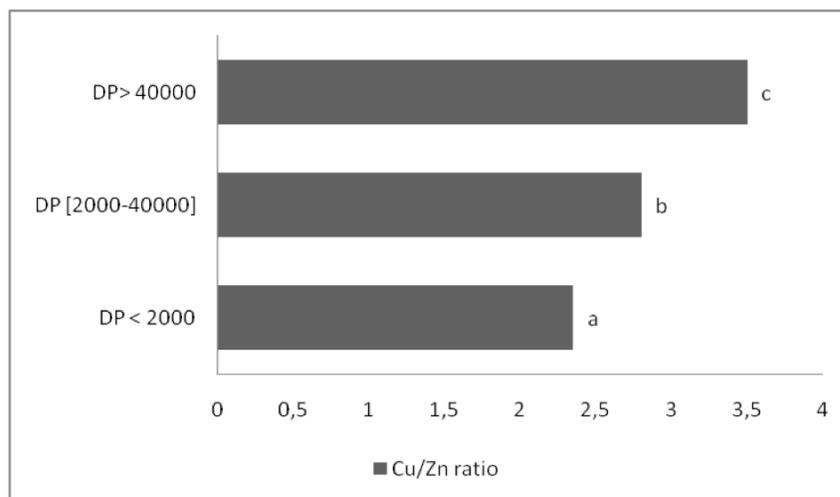


Figure 3: Blood Cu/Zn ratio in children with malaria.

DP: (Parasitemia density).

who have established relationships between oxidative stress, infections and others diseases [3, 7, 13]. Indeed

the entry in the body of a foreign agent induces an immune response with the intervention of white blood

cells which activation would be an important source of production of activated oxidative species (AOS). In effect, under the action of these foreign agents, these cells would pass a state quiescent to a status of enabled with the increasing about 400% of the oxygen consumed [13]. Thus, various enzyme systems would transform almost all oxygen in activated oxidative species, which can then attack healthy tissue (phenomenon of inflammation) [13, 14]. The AOS production related to the white blood cells activation, could explain the high value in the ratio blood copper/zinc in course of malaria; Cu/Zn ratio is an indicator of oxidative stress [8]. The action of the AOS would be to destroy the integrity of cells in the organism and weaken the immune system [3, 4].

Zinc is an essential trace element for the growth and cell differentiation, which deficiency causes impaired immune function, and therefore a reduction in the resistance to infections [15, 16]. Copper and zinc are the essential cofactors of superoxide dismutase (SOD) an antioxidant enzyme in the same way as the selenium, which is a cofactor of Glutathione peroxidase. Like iron, copper is a transition metal which plays an important role in triggering reactions leading to the formation of activated oxygen species [17]. Thus, high copper value (excess) or reduction zinc value would justify the blood copper/zinc ratio observed. This ratio measuring the pool of our anti oxidizing defenses, superior to the normal plasma value, more face the adverse effects of oxidative stress and therefore a greater susceptibility to infections [18]. The protection of the body against the harmful effect of AOS requiring the presence of antioxidant molecules, it is important with a diet appropriated and controlled of these trace elements and others antioxidant molecules to correct the state of stress in course of malaria. This action would further improve the state of health of the subject [19, 20].

The diminishing of nutrients plasma concentration in some particular infectious diseases, could be explained either by coverage of the needs of parasite for its metabolism [21], a deficit of food intake and the poor nutrients in foods.

The inadequacy of consumption of fruits and vegetables would reduce the dietary intake of vitamins and mineral salts.

The ratio phytic acid/Zinc is important for the determination of the bioavailability of zinc element in foods. A high value of this ratio in food intake

decreases the zinc bioavailability [22, 23]. The high consumption of cereals (rich in phytic acid) and the low consumption of animal protein (rich in zinc element) would explain a decrease in food intake in zinc of this nutrient in children [24].

Thus, eating habits should be analyzed about the quality and quantity of nutrients, their interaction with the parasite growth, to correct the states of stress by monitoring down the ratio copper/zinc.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the Ministry of Health to facilitate the collection of blood samples in children for our study.

REFERENCES

- [1] Jeffrey S, Pia M. The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002; 415: 680-85.
<http://dx.doi.org/10.1038/415680a>
- [2] Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Julvez J. Biodiversity of malaria worldwide. *John Libbey Eurotext* 2004; 428.
- [3] Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12(10): 1161-208.
<http://dx.doi.org/10.2174/0929867053764635>
- [4] Meagher EA, FitzGerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Rad Biol Med* 2000; 28: 1745-50.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00232-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00232-X)
- [5] Lutter CK, Rivera JA. Nutritional Status of Infants and Young Children and Characteristics of Their Diets. *J Nutr* 2003; 133(9): 2941S-2949S.
- [6] Martorell R, Haschke F. Nutrition and Growth. eds Nestle Nutrition Workshop Series, Pediatric Program 2001; 47: pp. 375-394.
- [7] Karakas Z, Demirel N, Tarakcioglu M, Mete N. Serum zinc and copper levels in south eastern Turkish children with giardiasis or amebiasis. *Biol Trace Elem Res* 2001; 84(1-3): 11-8.
<http://dx.doi.org/10.1385/BTER:84:1-3:011>
- [8] Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Rad Biol Med* 1998; 25: 676-81.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00109-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00109-9)
- [9] Trape JF. Rapid evaluation of malaria parasite density and standardization of thick smear examination for epidemiological investigations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79(2): 181-84.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90329-3](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(85)90329-3)
- [10] Pinta M. Spectrometry d'absorption atomique. Application à l'analyse chimique. Paris, Masson, 2nd ed. 1980; p. 696.
- [11] Labat L. The preparation of biological matrices for the analysis of metals. *Ann Toxicol Anal* 2010; 22(2): 81-88.
<http://dx.doi.org/10.1051/ata/2010011>
- [12] Barrett EP, Joyner LG, Halenda PP. The determination of pore volume and area distribution in porous substance.I.computation from nitrogen isothermes. *J Am Chem Soc* 1951; 73(1): 373-80.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja01145a126>

- [13] Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160(1): 1-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- [14] Owuor ED, Kong AN. Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 765-70.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01137-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01137-1)
- [15] Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ* 2003; 326: 409-10.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7386.409>
- [16] Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(Suppl): 447S-463S.
- [17] Del Corso L, Pastine F, Protti MA, Romanelli AM, Moruzzo D, Ruocco L, *et al.* Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home-living elderly. *Panminerva Med* 2000; 42: 273-7.
- [18] Weyenbergh VJ, Santana G, D'Oliveira AJr, Santos FAJr, Costa HC, Carvalho ME, *et al.* Zinc/copper imbalance reflects immune dysfunction in human leishmaniasis: an *ex vivo* and *in vitro* study. *BMC Infect Dis* 2004; 17(4): 50.
- [19] Osey AK, Hamer DH. Prise en charge du paludisme pédiatrique: rôle des interventions nutritionnelles. *Ann Nestlé* 2008; 66: 31-47.
<http://dx.doi.org/10.1159/000151324>
- [20] Palli D, Vineis P, Russo A. Diet, metabolic polymorphisms and DNA adducts: the EPIC-Italy cross-sectional study. *Int J Cancer* 2000; 87: 444-51.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0215\(20000801\)87:3<444::AID-IJC21>3.0.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0215(20000801)87:3<444::AID-IJC21>3.0.CO;2-#)
- [21] Baunaure F, Langsley G. Protein traffic in Plasmodium infected red cell. *M/S* 2005; 21(5): 523-29.
- [22] Sandström B. Dietary pattern and zinc supply. In: Mills CF, Ed. *Zinc in human biology*. New York, Springer-Verlag 1989; 350-365.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-3879-2_22
- [23] Sandström B, Lonnerdal B. Promoters and antagonists of zinc absorption. In: Mills CF, Ed. *Zinc in human biology*. New York, Springer-Verlag 1989; 57-78.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-3879-2_4
- [24] OMS. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO. Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements, Bangkok, Thailand, 21-30 September 1998. 2nd ed. Genève 2004.

Received on 28-01-2013

Accepted on 25-02-2013

Published on 28-02-2013

<http://dx.doi.org/10.6000/1929-4247.2013.02.01.5>© 2013 M'boh *et al.*; Licensee Lifescience Global.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

RESUME

Le but de ce travail est d'évaluer le statut en micronutriments (vitamine A et E) et de déterminer les profils hématologique et biochimique des patients vivant avec le VIH à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. C'est une étude prospective sur une cohorte de 173 sujets adultes VIH positif. Les sujets témoins sont constitués de sujets VIH négatif.

Après confirmation du statut sérologique VIH (test de dépistage rapide) des sujets inclus, la NFS et les lymphocytes CD4 ont été comptés sur l'automate sysmex XT 1800i et à la cytométrie en flux (FacsCalibur), respectivement. L'analyse des vitamines A et E a été réalisée en HPLC à partir des sérums issus des différents échantillons de sang des sujets VIH positif et négatif.

La moyenne d'âge des sujets inclus est de 37 ans et la tranche d'âge la plus exposée aux méfaits de cette pathologie varie de 26 à 49 ans. L'anomalie la plus fréquente était l'anémie avec une prédominance de l'anémie normocytaire normochrome. Toutefois, la présence élevée de macrocytoses isolées a été constatée. L'anémie sévère retrouvée uniquement chez les PVVIH est un indicateur de forte immunodépression. L'étude a également révélé une carence importante en micronutriments (vitamines A et E) chez les patients VIH positif comparativement aux témoins VIH Négatif ($P < 0,0001$). Les anomalies biochimiques mis en évidence sont : une perturbation phosphocalcique et un abaissement du cholestérol HDL chez les sujets infectés avec pour conséquence une augmentation de l'indice d'athérogénicité (IA).

Au terme de cette étude, il serait également judicieux d'associer à la trithérapie (pour taux de CD4 < 350 cellules/ μ L), une supplémentation en micronutriments chez les PVVIH dès que la séropositivité du VIH est déclarée.

Mots clés : Anémie, Côte d'Ivoire, Profil biochimique, PVVIH, Vitamines A et E

ABSTRACT

Our work aims to assess the micronutrient status (trace elements, vitamin A and E) and determine the haematological and biochemical profiles of patients living with HIV at the Pasteur Institute of Côte d'Ivoire. This is a prospective experimental study described in a cohort of 173 HIV- positive adult subjects (HIV positive pregnant women were excluded from this study). The controls consist of HIV-negative subjects.

After confirmation of HIV status (RDT) of subjects included, the total patient blood collected in EDTA tubes was used for counting CD4 lymphocyte flow cytometry (FacsCalibur) and the realization of the Count Blood Count (CBC) on Sysmex XT 1800i. Analysis of vitamins A and E was made possible by assaying serum from different blood samples positive and HIV-negative subjects high performance liquid chromatography (HPLC).

The average age highlighted in this study was 37 years and the age group most exposed to the ravages of this disease is that of 26-49 years. The most frequent abnormality was anemia with a predominance of normochromic normocytic anemia. However, the high presence of isolated macrocytosis was found. Severe anemia found only PLHIV is an indicator of strong immunosuppression. This study revealed a significant deficiency in micronutrients such as vitamins A and E in HIV-positive patients compared to HIV negative ($P < 0.0001$) controls. Biochemical abnormalities showed a phosphocalcic disturbance and abnormal lipid fractions especially a lowering of HDL cholesterol in patients infected with a consequent increase in the atherogenic index (AI). At the end of this study, it would also be wise to associate with the triple therapy (for CD4 count < 350 cells / μ L), micronutrient supplementation in HIV positive when HIV seropositivity is declared.

Keywords : Anemia, Côte d' Ivoire, biochemical profile , PLHIV, Vitamin A and E