

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN SCIENCES
DE LA VIE, SANTE ET ENVIRONNEMENT

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN SCIENCES
DE LA VIE

FACULTÉ DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE



THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

POST GRADUATE SCHOOL FOR LIFE
SCIENCE, HEALTH AND
ENVIRONMENT

UNIT FOR RESEARCH AND
TRAINING IN LIFE
SCIENCES

FACULTY OF SCIENCE

DEPARTEMENT OF MICROBIOLOGY

DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE

DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY

LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE

LABORATORY OF MICROBIOLOGY

**Etude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif
ayant une charge virale indétectable sous antirétroviraux et
suivis au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé**

THÈSE

Rédigée et soutenue en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat/PhD en Microbiologie
Spécialité : Microbiologie Médicale

Par :

MBONGUÉ MIKANGUÉ Chris André

Matricule ; 13M2603

Master de Microbiologie



Président : ETOA François-Xavier, Professeur

Université de Yaoundé I

Rapporteurs : RIWOM ESSAMA Sara Honorine, Professeur
NJIKI BIKOÏ Jacky, Maître de Conférences

Université de Yaoundé I
Université de Yaoundé I

Membres : MEGNEKOU Rosette, Professeur
Emilia Enjema LYONGA, Maître de Conférences
KORO KORO Francioli, Maître de Conférences

Université de Yaoundé I
Université de Yaoundé I
Université de Douala

Année Académique : 2024-2025

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I
FACULTE DES SCIENCES
Département de Microbiologie
BP 812 - Yaoundé
Tél./fax (237) 222 23 44 96



THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCE
Department of Microbiology
P.O. Box 812 Yaoundé
Tel./fax (237) 222 23 44 96

ATTESTATION DE CORRECTION

Nous soussignés, membres du Jury de la soutenance de Thèse de Doctorat/ Ph. D de Microbiologie (Option Microbiologie Médicale) de M. MBONGUE MIKANGUE Chris André, Matricule 13M2603, soutenance autorisée par la correspondance N° 251663/ UYI/ VR-EPDTIC/DAAC/DA-AAC/DRD/ SR/SP-A du 23 Avril 2025, et défendue le 28 Avril 2025 à 14 heures dans la salle Multimédia de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I sous le Thème : « Etude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge indétectable sous antirétroviraux et suivis au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé. », attestons que les corrections exigées au candidat lors de cette évaluation ont été effectuées et que le dit document peut être déposé sous sa forme actuelle.

En foi de quoi la présente attestation lui est établie pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à Yaoundé, le **23 MAI 2025**

Examineurs

Pr. Lyong E.
Pr. Magné Kou

Pr. Kérouk
Pr. Jean Justin Esia Ngang (PhD)


Président du Jury

Pr. F-X-E-JZW

Chef de Département de Microbiologie

Jean Justin Esia Ngang
Professeur

LISTE PROTOCOLAIRE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS		LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF

ANNÉE ACADÉMIQUE 2023/2024

(Par Département et par Grade)

DATE D'ACTUALISATION 16 Décembre 2024

ADMINISTRATION

DOYEN : OWONO OWONO Luc Clavin, *Professeur*

VICE-DOYEN / DPSAA : NDJIGUI Paul-Désiré, *Professeur*

VICE-DOYEN / DSSE : NYEGUE Maximilienne Ascension, *Professeur*

VICE-DOYEN / DRC : NOUNDJEU Pierre, *Maître de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Florentine Marie Chantal,
Maître de Conférences

Chef Division des Affaires Académiques, de la Recherche et de la Scolarité DAARS :
AJEAGAH Gidéon AGHAINDUM, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (44)			
N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1.	BIGOGA DAIGA Jude	Professeur	En poste
2.	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3.	KANSCI Germain	Professeur	En poste
4.	MBACHAM FON Wilfred	Professeur	En poste
5.	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	<i>Chef de Département</i>
6.	NGUEFACK Julienne	Professeur	En poste
7.	NJAYOU Frédéric Nico	Professeur	En poste
8.	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste
9.	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste

10.	BEBEE Fadimatou	Maître de Conférences	En poste
11.	BEBOY EDJENGUELE Sara N.	Maître de Conférences	En poste
12.	FONKOUA Martin	Maître de Conférences	En poste
13.	AKINDEH MBUH NJI	Maître de Conférences	En poste
14.	ATOHO Barbara MMA	Maître de Conférences	En poste
15.	AZANTSA KINGUE Gabin Boris	Maître de Conférences	En poste
16.	BELINGA née NDOYE FOE F. M. C.	Maître de Conférences	<i>Chef DAF / FS</i>
17.	DAKOLE DABOY Charles	Maître de Conférences	En poste
18.	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Maître de Conférences	En poste
19.	DJUIDJE NGOUNOU Marceline	Maître de Conférences	En poste
20.	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Maître de Conférences	En poste
21.	EFFA ONOMO Pierre	Maître de Conférences	<i>VD/FS/Univ Ebwa</i>
22.	EWANE Cécile Annie	Maître de Conférences	En poste
23.	KENGNE NOUEMSI Anne Pascale	Maître de Conférences	En poste
24.	KOTUE TAPTUE Charles	Maître de Conférences	En poste
25.	LUNGA Paul KEILAH	Maître de Conférences	En poste
26.	MANANGA Marlyse Joséphine	Maître de Conférences	En poste
27.	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Maître de Conférences	En poste
28.	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	Doyen FS / UD
29.	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
30.	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
31.	Palmer MASUMBE NETONGO	Maître de Conférences	En poste
32.	PECHANGOU NSANGOU Sylvain	Maître de Conférences	En poste
33.	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste
34.	BAKWO BASSOGOG Christian B.	Chargé de Cours	En poste
35.	ELLA Fils Armand	Chargé de Cours	En poste
36.	EYENGA Eliane Flore	Chargé de Cours	En poste
37.	FOUPOUAPOUOGNIGNI Yacouba	Chargé de Cours	En poste
38.	MADIESSE KEMGNE Eugénie Aimée	Chargé de Cours	En poste
39.	MANJIA NJIKAM Jacqueline	Chargé de Cours	En Poste
40.	KOUOH ELOMBO Ferdinand	Chargé de Cours	En poste
41.	MBOUCHE FANMOE Marceline J.	Chargé de Cours	En poste
42.	OWONA AYISSI Vincent Brice	Chargé de Cours	En poste
43.	WILFRED ANGIE ABIA	Chargé de Cours	En poste
44.	WOGUIA Alice Louise	Chargé de Cours	En poste
2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (49)			
1.	AJEAGAH Gidéon AGHAINDUM	Professeur	<i>DAARS/FS</i>
2.	DIMO Théophile	Professeur	En poste
3.	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En poste
4.	DZEUFIEU DJOMENI Paul D	Professeur	En poste
5.	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	<i>CD et VD /FMSB/UYI</i>
6.	KEKEUNOU Sévior	Professeur	<i>Chef de Dpt (a.i)</i>
7.	MEGNEKOU Rosette	Professeur	En poste
8.	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste

9.	NOLA Moïse	Professeur	En poste
10.	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
11.	TCHUEM TCHUENTE Louis A	Professeur	<i>Inspecteur de service/ Coord.Progr/MINSANTE</i>
12.	ZEBAZE TOGOUET Serge H	Professeur	En poste
13.	ALENE Désirée Chantal	Maître de Conférences	<i>Vice Doyen/ Uté Ebwa</i>
14.	ATSAMO Albert Donatien	Maître de Conférences	En poste
15.	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
16.	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
17.	GOUNOUE KAMKUMO Raceline épse FOTSING	Maître de Conférences	En poste
18.	JATSA BOUKENG Hermine épse MEGAPTCHE	Maître de Conférences	En poste
19.	KANDEDA KAVAYE Antoine	Maître de Conférences	En poste
20.	LEKEUFACK FOLEFACK Guy	Maître de Conférences	En poste
21.	MAHOB Raymond Joseph	Maître de Conférences	En poste
22.	MBENOUN MASSE Paul Serge	Maître de Conférences	En poste
23.	MOUNGANG Luciane M.	Maître de Conférences	En poste
24.	NOAH EWOTI Olive Vivien	Maître de Conférences	En poste
25.	MONY Ruth épse NTONE	Maître de Conférences	En poste
26.	MVEYO NDANKEU Yves P	Maître de Conférences	En poste
27.	NGUEGUIM TSOFACK Florence	Maître de Conférences	En poste
28.	NGUEMBOCK	Maître de Conférences	En poste
29.	TADU Zephyrin	Maître de Conférences	En poste
30.	TAMSA ARFAO Antoine	Maître de Conférences	En poste
31.	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste
32.	YEDE	Maître de Conférences	En poste
33.	AMBADA NDZENGUE Georgia	Chargé de Cours	En poste
34.	BASSOCK BAYIHA Etienne D	Chargé de Cours	En poste
35.	NDENGUE Jean De Matha	Chargé de Cours	En poste
36.	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
37.	FEUGANG YOUMSSI François	Chargé de Cours	En poste
38.	FOKAM Alvine C épse KENGNE	Chargé de Cours	En poste
39.	GONWOUO NONO Legrand	Chargé de Cours	En poste
40.	KOGA MANG DOBARA	Chargé de Cours	En poste
41.	LEME BANOCK Lucie	Chargé de Cours	En poste
42.	MAPON NSANGO Indou	Chargé de Cours	En poste
43.	METCHI DONFACK Mireille F épse GHOUMO	Chargé de Cours	En poste
44.	NGOUATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
45.	NJUA Clarisse YAFI	Chargé de Cours	<i>Chef Div. Uté Bamenda</i>
46.	NWANE Philippe Bienvenu	Chargé de Cours	En poste
47.	YOUNOUSSA LAME	Chargé de Cours	En poste
48.	ZEMO GAMO Franklin	Assistant	En poste

49.	KODJOM WANCHE Jacguy J	Assistant	En poste
3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (36)			
1.	AMBANG Zachée	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	BIYE Elvire Hortense	Professeur	En poste
3.	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
4.	MBOLO Marie	Professeur	En poste
5.	NDONGO BEKOLO	Professeur	En poste
6.	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste
7.	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8.	DJEUANI Astride Carole	Maître de Conférences	En poste
9.	MAHBOU SOMO TOUKAM Gabriel	Maître de Conférences	En poste
10.	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11.	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	<i>DAAC /Uté. Dla</i>
12.	NGALLE Hermine BILLE	Maître de Conférences	En poste
13.	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	<i>CT / MINRESI</i>
14.	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
15.	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
16.	ONANA Jean Michel	Maître de Conférences	En poste
17.	DIDA LONTSI Sylvere Landry	Chargé de Cours	En poste
18.	GONMADGE Christelle	Chargé de Cours	En poste
19.	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
20.	MANGA NDJAGA Jude	Chargé de Cours	En poste
21.	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
22.	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
23.	NSOM ZAMBO EPSE PIAL Annie Claude	Chargé de Cours	<i>En détachement/ UNESCO MALI</i>
24.	GODSWILL NTSOMBOH NTSEFONG	Chargé de Cours	En poste
25.	KABELONG BANAHOU Louis-Paul	Chargé de Cours	En poste
26.	KONO Léon Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
27.	LIBALAH Moses BAKONCK	Chargé de Cours	En poste
28.	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Chargé de Cours	En poste
29.	TAEDOUNG Evariste Hermann	Chargé de Cours	En poste
30.	TEMEGNE NONO Carine	Chargé de Cours	En poste
31.	BOLIE Hubert	Assistant	En poste
32.	MACHE NKOUANDEU Pasma	Assistant	En poste
33.	MAFFO FOKOU Adèle	Assistant	En poste
34.	METSEBING Blondo-Pascal	Assistant	En poste
35.	NTONMEN YPNKEU Amandine F.	Assistant	En poste
36.	ONANA EBODE Clotaire	Assistant	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (28)			
1.	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Mission PR</i>
2.	NANSEU NJIKI Charles Péguy	Professeur	En poste
3.	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI</i>
4.	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancellor/Uté/B</i>
5.	NJOMOU C. épse DJANGANG	Professeur	En poste
6.	NJOYA Dayirou	Professeur	En poste
7.	ACAYANKA Elie	Maître de Conférences	En poste
8.	EMADAK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
9.	KAMGANG YOUBI Georges	Maître de Conférences	En poste
10.	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
11.	KENNE DEDZO GUSTAVE	Maître de Conférences	En poste
12.	MBEY Jean Aime	Maître de Conférences	En poste
13.	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	<i>Chef de Département</i>
14.	NEBAH Née NDO SIRI Bridget NDOYE	Maître de Conférences	<i>Sénatrice/SENAT</i>
15.	NYAMEN Linda Dyorisse	Maître de Conférences	En poste
16.	PABOUDAM GBAMBIE AWAWOU	Maître de Conférences	En poste
17.	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Maître de Conférences	En poste
18.	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Maître de Conférences	<i>Chef Service/ ENS Ber</i>
19.	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Maître de Conférences	En poste
20.	KOUOTOU DAOUDA	Maître de Conférences	En poste
21.	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
22.	NCHIMI NONO KATIA	Chargé de Cours	En poste
23.	NJANKWA NJABONG N. Eric	Chargé de Cours	En poste
24.	PATOUOSSA ISSOFA	Chargé de Cours	En poste
25.	SIEWE Jean Mermoz	Chargé de Cours	En poste
26.	BOYOM TATCHEMO Franck W.	Assistant	En poste
27.	DANTIO NGUELA Christian Brice	Assistant	En poste
28.	LEKENE NGOUATEU Reine	Assistant	En poste
5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (34)			
1.	Alex de Théodore ATCHADE	Professeur	<i>DEPE/Univ. Bertoua</i>
2.	DONGO Etienne	Professeur	<i>Vice-Doyen/FSE/UWI</i>
3.	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	<i>Chef de Dpt UDS</i>
4.	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Recteur U. Ber/ Chef de Dpt</i>
5.	MBAZOA née DJAMA Céline	Professeur	En poste
6.	MKOUNGA Pierre	Professeur	En poste
7.	AMBASSA Pantaléon	Maître de Conférences	En poste
8.	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	<i>Director /HTTTC/U.Bda</i>

9.	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
10.	KAMTO Eutrophe Le Doux	Maître de Conférences	En poste
11.	KENMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
12.	MVOT AKAK CARINE	Maître de Conférences	En poste
13.	NGOMO Orléans	Maître de Conférences	En poste
14.	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	<i>Chef de Cell / MINRESI</i>
15.	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	<i>C.E.A/ MINESUP</i>
16.	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	Dir ENS/Uté Bertoua
17.	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
18.	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
19.	TAGATSING FOTSING Maurice	Maître de Conférences	En poste
20.	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Maître de Conférences	En poste
21.	ZONDEGOUMBA Ernestine	Maître de Conférences	En poste
22.	MESSI Angélique Nicolas	Chargé de Cours	En poste
23.	MUNVERA MFIFEN Aristide	Chargé de Cours	En poste
24.	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
25.	NGOMO Orléans	Chargé de Cours	En poste
26.	NONO NONO Éric Carly	Chargé de Cours	En poste
27.	OUETE NANTCHOUANG Judith L.	Chargé de Cours	En poste
28.	SIELINOUE TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
29.	TCHAMGOUE Joseph	Chargé de Cours	En poste
30.	TSAFFACK Maurice	Chargé de Cours	En poste
31.	TSAMO TONTSA Armelle	Chargé de Cours	En poste
32.	TSEMEUGNE Joseph	Chargé de Cours	En poste
33.	NDOGO ETEME Olivier	Assistant	En poste
34.	NGUEMDJO CHIMEZE Valery W.	Assistant	En poste
6- DEPARTEMENT DES ENERGIES RENOUVELABLES (ER) (1)			
1.	BODO Bertrand	Professeur	<i>Chef de Département</i>
DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (25)			
1.	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef de Div des SI/ MINESUP</i>
2.	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Inspecteur Général Académique/ MINESUP</i>
3.	NDOUNDAM René	Professeur	En poste
4.	ABESSOLO ALO'O Gislain	Maître de Conférences	En poste
5.	MELATAGIA YONTA Paulin	Maître de Conférences	<i>CTI/MINFOPRA</i>
6.	TSOPZE Norbert	Maître de Conférences	En poste
7.	AMINOUE HALIDOU	Chargé de Cours	<i>Chef de Département</i>
8.	DJAM Xaviera YOUH – KIMBI	Chargé de Cours	En poste
9.	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Chargé de Cours	En poste

10.	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
11.	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Chargé de Cours	En poste
12.	HAMZA Adamou	Chargé de Cours	En poste
13.	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Chargé de Cours	En poste
14.	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
15.	MESSI NGUELE Thomas	Chargé de Cours	<i>Chef de Dpt / Génie Info /Uté Ebwa</i>
16.	MONTHÉ DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
17.	NZEKON NZEKO'O ARMEL J.	Chargé de Cours	En poste
18.	OLLE OLLE Daniel Claude Georges	Chargé de Cours	<i>Directeur Adj ENSET Eb</i>
19.	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste
20.	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
21.	MAKEMBE. S. Oswald	Assistant	<i>Directeur CUTI</i>
22.	MAXWELL NDOGNKON MANGA	Assistant	En poste
23.	NDOM Francis Rollin	Assistant	En poste
24.	NGUIMEYA TSOFAK Baudoin	Assistant	En poste
25.	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste
DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (34)			
1.	AYISSI Raoult Domingo	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	KIANPI Maurice	Maître de Conférences	En poste
3.	MBANG Joseph	Maître de Conférences	En poste
4.	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	<i>Chef de Division/ENSPY</i>
5.	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Maître de Conférences	En poste
6.	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	<i>VDRC/FS/UYI</i>
7.	TAKAM SOH Patrice	Maître de Conférences	En poste
8.	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	<i>Directeur/AIMS Rwanda</i>
9.	TCHOUNDJA Edgar Landry	Maître de Conférences	En poste
10.	AGHOUKENG JIOFACK Jean G.	Chargé de Cours	<i>Chef Cellule MINEPAT</i>
11.	BOGSO ANTOINE Marie	Chargé de Cours	En poste
12.	BITYE MVONDO Esther Claudine	Chargé de Cours	En poste
13.	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
14.	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
15.	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
16.	FOKAM Jean Marcel	Chargé de Cours	En poste
17.	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
18.	KOKOMO AYISSI Eric Brice	Chargé de Cours	En poste (<i>Transfert de l'U. Dla</i>)
19.	LOUMNGAM KAMGA Victor	Chargé de Cours	En poste
20.	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
21.	MBATAKOU Salomon Joseph	Chargé de Cours	En poste
22.	MENGUE MENGUE David Joël	Chargé de Cours	<i>Chef Dpt/ENS Uté Ebwa</i>
23.	MBIAKOP Hilaire George	Chargé de Cours	En poste

24.	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
25.	NIMPA PEFOUKEU Romain	Chargé de Cours	En poste
26.	OGADOA AMASSAYOGA	Chargé de Cours	En poste
27.	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	En stage
28.	TENKEU JEUFACK Yannick Léa	Chargé de Cours	En poste
29.	TCHEUTIA Daniel Duviol	Chargé de Cours	En poste
30.	TETSADJIO TCHILEPECK M. Eric.	Chargé de Cours	En poste
9- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (25)			
1.	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	KOUITCHEU MABEKU épse KOUAM Laure Brigitte	Professeur	En poste
3.	MUNE MUNE Martin Alain	Professeur	En poste
4.	NYEGUE Maximilienne Ascension	Professeur	<i>Vice-Doyen / DSSE</i>
5.	RIWOM Sara Honorine	Professeur	En poste
7.	ASSAM ASSAM Jean Paul	Maître de Conférences	<i>Doyen/FASA/UDs</i>
8.	BOUGNOM Blaise Pascal	Maître de Conférences	En poste
9.	NJIKI BIKOÏ Jacky	Maître de Conférences	En poste
10.	TCHIKOUA Roger	Maître de Conférences	<i>Chef de Ser de la Sco</i>
11.	EHETH Jean Samuel	Chargé de Cours	En poste
12.	ESSONO Damien Marie	Chargé de Cours	En poste
13.	EZO'O MENGO Fabrice Télésfor	Chargé de Cours	En poste
14.	LAMYE Glory MOH	Chargé de Cours	En poste
15.	MEYIN A EBONG Solange	Chargé de Cours	En poste
16.	MONI NDEDI Esther Del Florence	Chargé de Cours	<i>Cheffe de Ser/DAAC/UIYI</i>
17.	NKOUDOU ZE Nardis	Chargé de Cours	En poste
18.	NKOUÉ TONG Abraham	Chargé de Cours	En poste
19.	NGOUENAM Romial Joël	Chargé de Cours	En poste
20.	NJAPNDOUNKE Bilkissou	Chargé de Cours	En poste
21.	TAMATCHO KWEYANG Blandine P.	Chargé de Cours	En poste
22.	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Chargé de Cours	En poste
23.	TOBOLBAÏ Richard	Chargé de Cours	En poste
24.	ZO'O EZO'O Fabrice Télésfor	Assistant	En poste
25.	MAYI Marie Paule Audrey	Assistant	En poste
10- DEPARTEMENT DE PHYSIQUE(PHY) (46)			
1.	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2.	BIYA MOTTO Frédéric	Professeur	<i>DG/HYDRO Mekin</i>

3.	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Professeur	En poste
4.	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Vice-Recteur. Uté Ngaoundéré</i>
5.	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
6.	EYEBE FOU DA Jean sire	Professeur	En poste
7.	FEWO Serge Ibraïd	Professeur	En poste
8.	HONA Jacques	Professeur	En poste
9.	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
10.	NANA NBENDJO Blaise	Professeur	<i>Chef de Dpt /Uté/Ber</i>
11.	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	<i>Chef de Département</i>
12.	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	En poste
13.	SAIDOU	Professeur	<i>Chef de Centre/ IRGM/ MINRESI</i>
14.	SIEWE SIEWE Martin	Professeur	En poste
15.	SIMO Elie	Professeur	En poste
16.	TABOD Charles TABOD	Professeur	<i>Doyen FS/Univ/Bda</i>
17.	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
18.	WOAFO Paul	Professeur	En poste
19.	ZEKENG Serge Sylvain	Professeur	En poste
20.	VONDOU Derbetini Appolinaire	Professeur	En poste
21.	ENYEGUE A NYAM épse BELINGA	Maître de Conférences	<i>Chef de Div./ENSPY</i>
22.	FOUEJIO David	Maître de Conférences	<i>Chef Cell/ MINADER</i>
23.	MBINACK Clément	Maître de Conférences	En poste
24.	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Maître de Conférences	En poste
25.	MEL'I Joelle Larissa	Maître de Conférences	En poste
26.	MVOGO ALAIN	Maître de Conférences	En poste
27.	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
28.	WAKATA née BEYA Annie Sylvie	Maître de Conférences	<i>Secrétaire Gén /UYII</i>
29.	WOULACHE Rosalie Laure	Maître de Conférences	Absent à son poste
30.	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
31.	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Chargé de Cours	En poste
32.	CHAMANI Roméo	Chargé de Cours	En poste
33.	DJIOTANG TCHOTCHOU Lucie A.	Chargé de Cours	En poste
34.	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
35.	KAMENI NEMATCHOUA Modeste	Chargé de Cours	En poste
36.	LAMARA Maurice	Chargé de Cours	En poste
37.	NGA ONGODO Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
38.	OTTOU ABE Martin Thierry	Chargé de Cours	<i>Chef de Div./DIPD/UYI</i>
39.	SOUFFO TAGUEU Merimé	Chargé de Cours	En poste
40.	TCHAPET NJAFA Jean-Pierre	Chargé de Cours	<i>Chef Ser Adj/FLASH /UYI</i>
41.	TEYOU NGOUPO Ariel	Chargé de Cours	En poste
42.	TOGUEU MOTCHEYO Alain B.	Chargé de Cours	En poste
43.	WANDJI NYAMSI William	Chargé de Cours	En poste

44.	NGO MOUELLAS épouse LOTHIN	Assistant	En poste
45.	TCHODIMOU Carole	Assistant	En poste
46.	SOUFFO TAGUEU Merimé	Assistant	En poste
DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (32)			
1.	BISSO Dieudonné	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	EKOMANE Emile	Professeur	<i>Chef Div./Uté Ebolowa</i>
3.	GANNO Sylvestre	Professeur	En poste
4.	NDJIGUI Paul-Désiré	Professeur	<i>Vice-Doyen /DPSAA</i>
5.	NGUEUTCHOUA Gabriel	Professeur	<i>CEA/MINRESI</i>
6.	NGOS III Simon	Professeur	En poste
7.	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
8.	ONANA Vincent Laurent	Professeur	<i>Chef de Dpt/Uté. Eb.</i>
9.	YENE ATANGANA Joseph Q.	Professeur	<i>Chef Div. /MINTP</i>
10.	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Professeur	En poste
11.	Elisé SABABA	Maitre de Conférences	En poste
12.	EYONG John TAKEM	Maître de Conférences	En poste
13.	FUH Calistus Gentry	Maître de Conférences	<i>Sec.Etat/MINMIDT(ai)</i>
14.	MBIDA YEM	Maitre de Conférences	En poste
15.	MBESSE Cécile Olive	Maitre de Conférences	En poste
16.	METANG Victor	Maître de Conférences	En poste
17.	NGO BIDJECK Louise Marie	Maître de Conférences	En poste
18.	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
19.	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Maître de Conférences	En poste
20.	TCHAKOUNTE Jacqueline épouse NUMBEM	Maître de Conférences	<i>Chef. Cell /MINRESI</i>
21.	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Maître de Conférences	En poste
22.	TEMGA Jean Pierre	Maître de Conférences	En poste
23.	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>
24.	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
25.	KOAH NA LEBOGO Serge P.	Chargé de Cours	En poste
26.	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargé de Cours	En poste
27.	NGO'O ZE ARNAUD	Chargé de Cours	En poste
28.	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
29.	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
30.	TENE DJOUKAM Joëlle Flore, épouse KOUANKAP NONO	Chargé de Cours	En poste
31.	FEUMBA Roger	Chargé de Cours	En poste
32.	MBANGA NYOBE Jules	Chargé de Cours	En poste

NOMBRE D'ENSEIGNANTS					
DÉPARTEMENT	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	08 (01)	25 (15)	08 (05)	00 (00)	44 (21)
BPA	12 (02)	18 (06)	16 (06)	01 (01)	47 (15)
BPV	06 (02)	10 (02)	14 (06)	06 (03)	36 (13)
CI	06 (01)	14 (02)	05 (01)	03 (01)	28 (05)
CO	06 (01)	15 (05)	11 (02)	02 (00)	34 (08)
ER	01 (00)	/	/	/	01 (0)
IN	03 (00)	03 (00)	13 (01)	05 (00)	25 (01)
MAT	01 (00)	08 (00)	20 (01)	05 (01)	34 (02)
MIB	06 (03)	04 (01)	13 (03)	02 (01)	25 (08)
PHY	20 (01)	09 (04)	14 (01)	03 (02)	46 (08)
ST	10 (00)	14 (05)	09 (02)	00 (00)	33 (07)
Total	79 (11)	120 (40)	123 (28)	25 (09)	353 (88)

Soit un total de **353 (88)** dont :

- Professeurs **79 (11)**
- Maîtres de Conférences **120 (40)**
- Chargés de Cours **123 (28)**
- Assistants **25 (09)**

() = Nombre de Femmes **88**

DEDICACE

*À toute ma famille, en particulier à mes défunts parents et à ma défunte
grande sœur*

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent aux personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce travail ainsi qu'à la réussite de ces formidables années universitaires. Je pense à cet effet :

Aux **Professeur RIWOM ESSAMA Sara** et **Professeur NJIKI BIKOÏ Jacky**, mes encadreurs, qui se sont toujours montrés à l'écoute et très disponibles tout au long de la réalisation de cette thèse. Professeurs mes remerciements ne sont pas suffisants pour dire combien j'apprécie la rigueur, le dynamisme et l'importance que vous avez donné à ce travail ;

Au **Professeur ESSIA NGANG Jean Justin**, Chef de Département de Microbiologie pour le confort académique qu'il nous a assuré durant notre formation ;

Aux **Membres du jury** qui ont bien voulu accepter d'examiner ce travail en vue de son amélioration ;

Au **Professeur IKOMEY George**, Responsable du pôle immunologie au Centre d'Etude et de Contrôle des Maladies Transmissibles de la FMSB, pour son accueil, son soutien matériel et ses conseils. Trouvez dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements ;

À **Tous les enseignants du Département de Microbiologie** de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I pour les enseignements de qualité ;

Au **Professeur NYEGUÉ Maximilienne Ascension**, je dis merci pour votre aide, conseils et assistance malgré votre agenda d'enseignante et de Vice-Doyen vous avez toujours trouvé du temps à me consacrer chaque fois que j'ai eu besoin de vous ;

Aux **Dr MONI Esther** et **Dr SAKÉ Carole Stéphanie** pour leur aide, amour et soutien à chaque étape de cette étude. Merci à vous et le Seigneur Dieu saura quand et comment vous récompenser ;

Au **Dr NDONGO AVÉLA Éric** et à sa femme **MEKOUNTHE MOTSO Morelle**, retrouver à travers ce travail l'expression de ma plus profonde reconnaissance, mes mots seuls ne pourront être suffisants pour vous dire merci ;

Au **Responsable du Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé** pour l'accueil, les conseils et encouragements ;

Au **Responsable du Laboratoire d'Hématologie/Banque de Sang du Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé** pour l'accueil, les conseils et les encouragements ;

À **Mes camarades de promotion du Lycée d'Elig-Essono**, merci de m'avoir appris la valeur de l'amitié et le sens de l'effort ;

À **Mlle LONDO TANO Melissa et Mlle Jeanne NDJIP KERYLLE**, mes sincères remerciements pour votre accompagnement de toute nature toute au long depuis de cette thèse ;

À **Mes camarades de promotion, ceux du même laboratoire et des amis** pour leur disponibilité, leur patience et leur joie de vivre. Qu'ils reçoivent ici mes sincères remerciements ;

À **Mes ancêtres et DIEU tout puissant** pour le secours de toute sorte ainsi que leur amour ;

Que **Mes défunts parents et ma défunte grande sœur, mon fils, mes frères et sœurs ainsi qu'à tous mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines** trouvent ici mes sincères remerciements pour vos soutiens sans faille et vos encouragements plus particulièrement, mes remerciements vont à toi ma grande sœur qui a financée sans te fatiguer mes travaux ;

Aux **Participants à l'étude**, vous avez été le socle de ce travail sans votre aide et votre participation ce travail n'aurez jamais eu lieu, soyez infiniment bénis.

DECLARATION SUR L'HONNEUR

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR

Je soussigné MBONGUÉ MIKANGUÉ Chris André (Mle 13M2603), déclare sur l'honneur que la thèse de Doctorat-PhD intitulé « Etude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous antirétroviraux et suivis au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé » est le résultat d'un TRAVAIL ORIGINAL effectué par moi-même sur la supervision du Pr. RIWOM ESSAMA Sara Honorine et Pr. NJIKI BIKOÏ Jacky de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I.

MBONGUÉ
MIKANGUÉ Chris André

Pr NJIKI BIKOÏ Jacky
Immunologiste Médicale
Maître de Conférences
Département de Microbiologie (UYI)

Pr. NJIKI BIKOÏ Jacky

RIWOM ESSAMA Sara H.
Professeur
Département de Microbiologie

Pr. RIWOM ESSAMA Sara
Honorine

TABLE DE MATIÈRES

LISTE PROTOCOLAIRE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DES SCIENCES	ii
DEDICACE.....	xiii
REMERCIEMENTS	xiv
TABLE DE MATIÈRES.....	xvii
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	xx
LISTE DES FIGURES.....	xxii
LISTE DES ANNEXES.....	xxiv
RÉSUMÉ.....	xxv
ABSTRACT	xxvi
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I :.....	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	1
I. GENERALITÉS SUR L'INFECTION À VIH	4
I-1. Histoire de l'infection à VIH	4
I-1.1. Taxonomie du VIH.....	4
I-1.2. Structure du VIH.....	5
I-2. Epidémiologie de l'infection à VIH.....	6
I-3. Voies de transmission du VIH.....	9
I-4. Cycle de réplication du VIH.....	9
I-5. Diagnostic de l'infection à VIH.....	10
I-5.1. Manifestations cliniques de l'infection à VIH.....	10
I-5.2. Diagnostic biologique.....	12
I-6. Prise en charge antirétrovirale des infections à VIH	13
I-6.1. Généralités sur les antirétroviraux	13
I-6.2. Choix thérapeutiques	14
I-6.3. Schéma thérapeutique.....	14
I-6.4. Effets secondaires associés à la prise des antirétroviraux contre.....	16
l'infection à VIH	16
II. ACTIVATION IMMUNITAIRE AU COURS DE L'INFECTION À VIH.....	20
II-1. Processus d'activation immunitaire.....	20
II-2. Activation immunitaire lors de l'infection par le VIH	21
II-3. Marqueurs de l'activation immunitaire au cours de l'infection à VIH.....	22
II-3.1. Lymphocytes T CD4 ⁺	22
II-3.2. Ratio lymphocytaire T CD4/CD8.....	22
II-3.3. Réplication virale.....	23

II-3.4. Anomalies hématologiques	23
II-3.5. Co-infections et réactivations d'infections	24
III. INFLAMMATION AU COURS DE L'INFECTION À VIH.....	25
III-1. Inflammation.....	25
III-2. Cytokines	26
III.2.1. TNF- α	27
III.2.2. IL-6.....	27
III.2.3. IL-2.....	27
III.2.4. INF- γ	28
IV. IMMUNOSÉNESCENTE AU COURS DE L'INFECTION À VIH.....	29
IV-1. Physiologie de l'immunosénescence chez les PVVIH	30
IV-2. Aspects cliniques de l'immunosénescence chez les PVVIH	31
IV-3. Anomalies biologiques de l'immunosénescence chez les PVVIH	33
IV-4. Scores.....	35
CHAPITRE II :	39
MATÉRIEL ET MÉTHODES	40
MATÉRIEL.....	39
I-1. Matériel biologique et de collecte des données socio-démographiques et cliniques	39
I-2. Matériel de prélèvement et d'analyse au laboratoire	39
MÉTHODES	40
II-1. Diagramme synoptique du protocole de recherche	40
II-2. Echantillonnage	41
II-2.1. Type et sites de l'étude	41
II-2.2. Population d'étude.....	41
II-2.3. Taille de l'échantillon.....	42
II-3. Procédure de collecte des données	42
II-3.1. Données socio-démographiques et cliniques.....	42
II-3.2. Prélèvements	43
II-3.3. Détermination du taux de lymphocytes T CD4 ⁺ et T CD8 ⁺	43
II-3.4. Détermination de la population cellulaire sanguine	45
II-3.5. Dépistage des infections virales et parasitaire.....	46
II-3.6. Quantification des paramètres biochimiques.....	50
II-3.7. Quantification des cytokines	56
II-3.8. Combinaison des marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immunosénescence.....	58
II-4. Analyses statistiques.....	59
II-5. Considérations éthiques.....	59

CHAPITRE III :	60
RÉSULTATS ET DISCUSSION	60
I. RÉSULTATS	61
I-1. PROFIL DES PARTICIPANTS A L'ETUDE	61
I-1.1. Paramètres démographiques	61
I-1.2. Paramètres sociologiques des participants à l'étude	64
I-1.3. Paramètres cliniques des participants à l'étude	65
I-2. ACTIVATION IMMUNITAIRE AU SEIN DE LA COHORTE	70
I-2.1. Profil des lymphocytes T	70
I-2.2. Profil des éléments figurés du sang	72
I-2.3. Profil co-infectieux des participants à l'étude	73
I-3. PROFIL CYTOKINIQUE DE L'ETAT INFLAMMATOIRE DE LA COHORTE	76
I-4. PROFIL DES BIOMARQUEURS BIOCHIMIQUES LIÉS AU DYSFONCTIONNEMENT D'ORGANES AU SEIN DE LA COHORTE	78
I-5. COMBINAISON DES BIOMARQUEURS PERTINENTS DE L'IMMUNOSÉNESCE	84
I-5.1. Comparaison entre les caractéristiques démographiques, cytokiniques, biochimiques des participants et les comorbidités	84
I-5.2. Comparaison entre la population lymphocytaires T et les comorbidités	86
I-5.3. Comparaison entre les autres infections et les valeurs de LTCD4 ⁺	87
I-5.4. Corrélation entre les biomarqueurs de l'inflammation et les biomarqueurs de dysfonctionnement d'organes	88
I-5.5. Corrélation des paramètres de l'étude en fonction du Z-score	90
II. DISCUSSION	92
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	96
Conclusion	99
Perspectives	100
Suggestions	100
V. LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES TIRÉES DE LA THESE :	101
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	101
ANNEXES	117

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

Ac	Anticorps
Ac anti-HBc	Anticorps de la capsid du Virus de l'Hépatite B
Ac anti-HBe	Anticorps de l'enveloppe du Virus de l'Hépatite B
Ac anti-HBs	Anticorps de surface du Virus de l'Hépatite B
Ac anti-VHC	Anticorps anti-virus de l'Hépatite C
Ac anti-VIH	Anticorps anti-Virus de l'Immunodéficience Humaine
Ag	Antigène
AgHBe	Antigène de l'enveloppe du Virus de l'Hépatite B
AgHBs	Antigène de surface du Virus de l'Hépatite B
Ag VHC	Antigène du Virus de l'Hépatite C
AI	Activation Immunitaire
ALAT	Alanine Aminotransférase
ARN	Acide Ribonucléique
ARV	Antirétroviraux
ASAT	Asparagine Aminotransférase
Cart	<i>Combination antiRetroviral Therapy</i>
CD	<i>Cluster of Différenciation</i>
CD8	<i>Cluster of Différenciation 8</i>
CECMT	<i>Centre for the Study and Control of Communicable Diseases</i>
CHUY	Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé
CMV	Cytomégalovirus
CTA	Centre de Traitement Agréé
CV	Charge virale
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EDTA	Ethylène Diamine Tétra Acétique
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay</i>
Gp	Glycoprotéine
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>
HTLV-I	<i>Human T-cell leukaemia -I Virus</i>
IF	Inhibiteur de Fusion
IFN-γ	Interféron gamma
IIN	Inhibiteur de l'intégrase
IL	Interleukine

IN	Intégrase
INF-α	Interféron alpha
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP	Inhibiteur de Protéase
IRP	<i>Immun Risk Phénotype</i>
LBP	<i>LPS-binding Protein</i>
LCR	Liquide Céphalorachidien
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Lymphocytes T
LTc	Lymphocyte T Cytotoxique
LTC$CD4^+$	Lymphocyte T exprimant le marqueur membranaire $CD4^+$
LTC$CD8^+$	Lymphocyte T exprimant le marqueur membranaire $CD8^+$
MCV	Maladies Cardiovasculaires
MRC	Maladie Rénale Chronique
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PVVIH	Personne Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine
RIPA	<i>Radio Immuno Precipitation Assay</i>
RT	Reverse Transcriptase
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SC	Scores Cliniques
SI	Système Immunitaire
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TARV	Traitement Antirétroviral
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
Tox	<i>Toxoplasma gondii</i>
VACS	<i>Veterans Aging Cohort Study</i>
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience Humaine
VIH-1	Virus de l'immunodéficience Humaine de type-1
VIH-2	Virus de l'immunodéficience Humaine de type-2

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique du VIH-1	5
Figure 2: Situation mondiale du VIH/SIDA	7
Figure 3: Prévalence du VIH par région au Cameroun	8
Figure 4: Cycle de réplication du VIH-1	10
Figure 5: Évolution de la charge virale et des variants de l'infection à VIH	11
Figure 6: Infections opportunistes en fonction du nombre de lymphocytes T CD4 ⁺	12
Figure 7: Cycle de réplication du VIH et cible des ARV	13
Figure 8: Activation des lymphocytes T	20
Figure 9: Installation de l'infection chronique	26
Figure 10: Interactions entre l'activation immunitaire, la sénescence et l'inflammation	30
Figure 11: Diagramme synoptique du protocole de recherche	40
Figure 12: Equation de dégradation la réaction de l'ALAT	51
Figure 13: Equation de dégradation la réaction de l'ASAT	51
Figure 14: Equation de la réaction de Jaffé	52
Figure 15: Formule de la concentration pondérée de la créatinémie.	53
Figure 16: Equation de la dégradation enzymatique de la créatinine	53
Figure 17: Equation de la dégradation par oxydation spécifique de la créatinine	54
Figure 18: Equation de la dégradation de l'Urée	55
Figure 19: Formule de la concentration pondérée de l'urée	55
Figure 20: Préparation de la gamme étalon	57
Figure 21: Formule pour calculer le Z-score d'un patient	58
Figure 22: Répartition des participants en selon du sexe	61
Figure 23: Répartition des participants en fonction des tranches d'âge	62
Figure 24 : Répartition des participants en fonction des tranches d'âge et du sexe	63
Figure 25: Répartition des participants en fonction du type de VIH	65
Figure 26: Répartition des participants en fonction du protocole thérapeutique après modification du protocole	66
Figure 27: Répartition des participants en fonction de la durée du traitement en an	67
Figure 28: Répartition des participants en fonction de la durée d'indétectabilité par année ...	68
Figure 29: Répartition des participants en fonction des comorbidités	69
Figure 30: Fréquence du Z-score chez les participants	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Récapitulatif des schémas thérapeutiques de 1 ^{ère} et 2 ^{nde} lignes	15
Tableau II: Interprétation des résultats des paramètres de l'immunophénotypage.....	44
Tableau III: Valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes	45
Tableau IV: Réactifs utilisés dans le dosage de la créatinine sérique et leurs concentrations .	54
Tableau V: Réactifs utilisés dans le dosage de l'urée et leurs concentrations	56
Tableau VI: Répartition des participants en fonction de la consommation des drogues	64
Tableau VII: Répartition des participants en fonction du stade de l'infection à VIH	65
Tableau VIII: Répartition des participants en fonction des niveaux des lymphocytes T CD4 ⁺	70
Tableau IX: Répartition des participants en fonction des niveaux des lymphocytes T CD8 ⁺ .	71
Tableau X: Répartition des participants en fonction du ratio lymphocytaire CD4/CD8	71
Tableau XI: Profil des cellules sanguines au cours des deux prélèvements	72
Tableau XII: Répartition des participants en fonctions des paramètres sanguins.....	73
Tableau XIII : Répartition des participants en fonctions des différents infections recherchés	74
Tableau XIV: Répartition des participants en fonctions du profil de multi-infections	75
Tableau XV: Moyenne des concentrations des cytokines lors des 1er et 2nd prélèvements ...	76
Tableau XVI: Moyennes des concentrations des cytokines en fonction du sexe, de l'âge	77
Tableau XVII: Comparaison des valeurs de la créatinémie selon l'âge et le sexe.....	79
Tableau XVIII: Comparaison des valeurs de l'urémie selon l'âge et le sexe	80
Tableau XIX : Comparaison de la valeur moyenne de l'ALAT selon l'âge et le sexe	81
Tableau XX: Comparaison de la valeur moyenne de l'ASAT selon l'âge et le sexe	82
Tableau XXI: Comparaison de la valeur moyenne de l'hémoglobine selon l'âge et le sexe...	83
Tableau XXII: Comparaison entre les caractéristiques des participants et les comorbidités...	85
Tableau XXIII: Comparaison entre les médianes des paramètres lymphocytaires et les comorbidités	86
Tableau XXIV: Comparaison entre les infections et les médianes des LTCD4 ⁺	87
Tableau XXV: Cytokines en fonction des paramètres biochimiques.....	89
Tableau XXVI: Comparaison entre le Z-score et les biomarqueurs pertinents à P ₂	91

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Copie du 1 ^{er} article scientifique tiré de la thèse	119
Annexe 2: Copie du 2 ^{ème} article scientifique tiré de la thèse	125
Annexe 3: Copie du 3 ^{ème} article scientifique tiré de la thèse	134
Annexe 4: Fiche technique	141
Annexe 5: Notice d'information en version française.....	145
Annexe 6: Notice d'information en version anglaise.....	148
Annexe 7: Consentement éclairé pour l'adulte de 21 ans et plus	151
Annexe 8: Informed Consent	152
Annexe 9: Assentiment de l'adolescent de 12 à 20 ans	153
Annexe 10: Assent for adolscent for 12-20 years	154
Annexe 11: Consentement parental de l'enfant de 0 à 20 ans	155
Annexe 12: Parental consent for children 0 à 20 years	156
Annexe 13: Tableau récapitulatif des protéines et gènes du VIH	157
Annexe 14: Attestation de recherche	158
Annexe 15: Autorisation de stockage et d'analyse des échantillons au laboratoire	159
Annexe 16: Clairance Régionale d'Ethique de la Recherche pour la Santé Humaine du Centre	160
Annexe 17: Autorisation de recherche du CHUY	161
Annexe 18: Liste des antirétroviraux disponible en 2010.....	162
Annexe 19: Equipements utilisés pour la recherche des marqueurs infectieux	163
Annexe 20: Equipements utilisés pour la numération formule sanguine.....	164
Annexe 21: Equipements utilisés pour le lymphotypage	164
Annexe 22: Equipements utilisés pour le dosage biochimique.....	165
Annexe 23: Equipement utilisés pour le dosage des cytokines.....	165
Annexe 24: Classification OMS des stades cliniques de l'infection à VIH de l'adulte.....	166
Annexe 25: Liste des moyennes de Z-scores par participants du second prélèvement.....	167

RÉSUMÉ

Les antirétroviraux (ARV) ont permis d'augmenter la survie des personnes vivant avec le VIH, mais aussi l'émergence de comorbidités non liées au VIH, entraînant la mise en place précoce du vieillissement du système immunitaire ou immunosénescence. Chez ces personnes, encore plus chez celles nées VIH positif, l'on constate, à un âge jeune, des anomalies décrites habituellement chez la personne âgée. L'activation immunitaire et l'inflammation pourraient y jouer un rôle majeur. L'objectif général a été d'identifier les biomarqueurs pouvant être inclus dans le suivi des personnes nées VIH positif ayant une charge virale indétectable sous ARV afin de permettre de prédire la survenue de l'immunosénescence.

Le suivi s'est déroulé sur 12 mois, entre 2020 et 2021 au CHU de Yaoundé pour le recrutement des participants. Les échantillons de sang ont servi, à la Numération Formule Sanguine (NFS), au lymphotypage T et le plasma extrait a servi à la détermination des transaminases, de la créatinémie et de l'urémie, à la sérologie (CMV, EBV, *Herpès Simplex Virus -1/-2*, *Rubella Virus*, *Tox*, VHB, VHC), et au dosage des cytokines (IL-2, IL-6, IFN- γ et TNF- α). Chez les mêmes participants les mêmes biomarqueurs étaient dosés avec les mêmes kits 12 mois plus tard. Les données obtenues étaient analysées avec le logiciel XLSTAT version 2019 pour *Windows*. Afin de ressortir la combinaison des biomarqueurs trouvée la plus pertinente pour étudier l'immunosénescence, une mesure numérique appelée *Z-score* a été utilisée. Il permet déjà de catégoriser les participants en système immunitaire restauré et système immunitaire sénescent.

Un total de 74 participants nés VIH positif, ayant une charge virale indétectable, sous antirétroviraux et âgés de 3 à 19 ans ont terminé l'étude. Les résultats ont montré que l'âge moyen était de $9,05 \pm 5,09$ ans avec une prédominance féminine. Durant le suivi, le ratio TCD4/CD8 demeurait <1 (inversé), on observait une leucocytopénie, une thrombopénie, et l'agent infectieux le plus retrouvé est passé de l'herpès simplex virus (93,24%) à P₁ au cytomégalovirus (95,95%) à P₂. Les concentrations des cytokines (IL-2, IL-6, IFN- γ et TNF- α) étaient anormalement élevées, et à P₂ 81,08% des participants étaient anémiés, avec une créatinémie à 10 $\mu\text{mol/l}$ (valeurs normales 71-115 $\mu\text{mol/l}$). À P₁, l'association Urée/TNF- α ($p=0,03$) était positive alors que à P₂ seul l'association ASAT/TNF- α ($p=0,02$) était positive. En utilisant le *Z-score*, 5 biomarqueurs (LTCD4⁺, Leucocytes totaux, Plaquettes, IL-2, INF- γ) ont été trouvés associés à une immunosénescence. Cependant, aucun de ces biomarqueurs, pris séparément ne pourrait orienter sur le statut immunitaire des participants.

Mots Clés : Activation Immunitaire, Biomarqueurs, Inflammation, Immunosénescence, PVVIH, Z-score.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy (ART) has significantly increased survival rates for people living with HIV (PLWH), but has also led to the emergence of non-HIV-related comorbidities, accelerating immune system aging or immunosenescence. Young individuals, especially those born with HIV, often exhibit immunosenescence-related abnormalities at a younger age. Immune activation and inflammation are thought to play a significant role in this phenomenon. This study aimed to identify biomarkers that could be incorporated into the monitoring of HIV-positive individuals born with HIV, with undetectable viral loads under ART, to predict the occurrence of immunosenescence.

The survey was conducted between 2020 and 2021 at the Yaounde University Teaching Hospital (YUTH) in Cameroon. Blood samples were collected for full blood counts (CBC), T-cell phenotyping, and plasma extraction for determining transaminases, creatinine, urea, serology (CMV, EBV, Herpes simplex virus 1/2, Rubella virus, Toxoplasmosis, HBV, HCV), and cytokine levels (IL-2, IL-6, IFN- γ , and TNF- α). The same biomarkers were measured in the same participants 12 months later. Data was analyzed using XLSTAT software version 2019 for Windows. A Z-score was used to identify relevant biomarker combinations for studying immunosenescence, allowing participants to be categorized as having either a restored or senescent immune system.

A total of 74 HIV-positive individuals, aged 3-19 years, with undetectable viral loads under ART completed the study. Results showed a mean age of 9.05 ± 5.09 years, with a female predominance. From the first to the second sample, the average of the CD4:CD8 ratio remained inverted (<1), leukopenia and thrombocytopenia were observed, and the most prevalent infectious agent was herpes simplex virus (93.24%) at the first measure and cytomegalovirus (95.95%) at the second measure. Cytokine concentrations (IL-2, IL-6, IFN- γ , and TNF- α) were abnormally elevated, and at the second measure, 81.08% of participants were anemic, with creatinine levels at $10 \mu\text{mol/l}$ (normal range: $71-115 \mu\text{mol/l}$). At the first measure, a positive association was observed between Urea and TNF- α ($p=0.03$) and at the second measure, a positive association was observed between ASAT and TNF- α ($p=0.02$).

Using the Z-score, five biomarkers (CD4⁺ T cells, Total Leukocytes, Platelets, IL-2, and IFN- γ) were found to be associated with immunosenescence. However, no single biomarker, when considered individually, could accurately predict the immune status of the participants.

Keywords : Biomarkers, Immune Activation, Inflammation, Immunosénescence, PLHIV, Z-score.

INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience acquise humaine (VIH) a été découvert en 1983, et appartient au Groupe VI de la classification de Baltimore (Huraux, 2007). De par la systématique, c'est un rétrovirus pour lequel il existe deux types : le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et le virus de l'immunodéficience humaine de type 2 (VIH-2). Le type 1 qui présente les sous types M, N et O, est le plus répandu et responsable de la pandémie actuelle. Le type 2 dont les sous-types A, B, C, D, E, F et G sont présents majoritairement en Afrique sub-Saharienne et au Brésil (Girard *et al.*, 2011). En 2021, L'Afrique subsaharienne porte le plus lourd fardeau de cette pandémie, avec plus de 25 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) parmi lesquelles 52% sont des femmes (UNAIDS, 2022; Ebogo-Belobo *et al.*, 2023).

Chez un individu infecté par le VIH, les 1^{ères} semaines montrent que le virus s'attaque principalement aux lymphocytes T (LT) *Cluster of différenciation* 4⁺ (CD4)⁺ situés au niveau de la muqueuse intestinale. Il s'en suit une destruction de cette muqueuse avec passage dans le milieu intracellulaire des produits d'origine bactérienne tels que le lipopolysaccharide (LPS), les peptidoglycanes des bactéries à Gram négatif telles *Escherichia coli*, *Acinetobacter* entraînant la mise en place du processus inflammatoire, avec production des *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleukine (IL)-1 et interféron alpha (INF- α) par les macrophages (Brenchley *et al.*, 2006; Sandler *et al.*, 2011). Ces cytokines vont activer la différenciation de LT CD4⁺ en LTCD4⁺ de type T *helper* 1 (Th1) qui vont mettre en place une réponse cellulaire avec production de l'IL-2, TNF- α , et interféron gamma (INF- γ) et en LTCD4⁺ de type Th2 qui vont produire principalement l'IL-6 (Zevin *et al.*, 2016). Cliniquement, cette période est symptomatique et signes apparents, mais est souvent caractérisée par des candidoses buccales, anémies et thrombopénies (Assane, 2018).

Le traitement antirétroviral (TARV) agit à différents stades de réplication du virus ayant pour but le contrôle la charge virale (CV) plasmatique du VIH chez la plupart des patients qui y ont accès (Suhaib, 2014). Au Cameroun, en raison de l'implémentation de la politique *Test and Treat* en 2016, la généralisation de la TARV a été faite à toutes les personnes infectées par le VIH et ce quel que soit le stade de l'infection (CNLS, 2024). Le TARV a permis de prolonger la durée de vie des patients en leur permettant d'avoir une CV indétectable, et un taux satisfaisant des LT CD4⁺, faisant ainsi passer cette infection mortelle en quelques mois, en une maladie chronique, ce qui a fait exacerber la réponse inflammatoire produite contre cette infection (Aureau, 2019). La réaction inflammatoire, mécanisme de la réponse immunitaire innée, a pour principal objectif d'alerter le système immunitaire (SI) de la présence d'un

élément étranger potentiellement pathogène. Lorsque cette réponse est entretenue sur le long terme, elle est souvent à l'origine des morbidités non-classant syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) (Alexandre, 2015). En effet, selon les travaux de Ozanne en 2017, l'inflammation chronique et l'activation immunitaire (AI) chronique sous-jacente associées aux facteurs comportementaux (prise de drogues diverses), au TARV, à la translocation microbienne, à la réplication résiduelle du VIH, et aux co-infections virales (à Cytomégalovirus (CMV), *Epstein Barr Virus* (EBV) ou Virus de l'hépatite C (VHC)), définissent un état physiologique d'épuisement du SI connu sous le nom d'immunosénescence (Ozanne, 2017).

Avec les patients nés VIH positif, l'immunosénescence est précoce (Bamoulid *et al.*, 2015). En effet, soumises plus tôt dans la vie au TARV, ces personnes présentent des anomalies immunologiques, décrites habituellement chez les personnes âgées, ceci pouvant traduire le développement prématuré de nombreuses pathologies métaboliques et neurologiques (maladies cardiovasculaires (MCV), le diabète et les cancers, principales complications devenues les causes majeures de décès chez ces patients sous TARV), démontrant le vieillissement du SI à un âge précoce (Carron, 2017). En plus de la prise quotidienne des antirétroviraux (ARV), l'immunosénescence précoce est un fardeau lourd pour les PVVIH nées VIH positif, et la cause majeure de leur décès. Cependant leur suivi n'est guère différent de celui des personnes ayant contracté l'infection au cours de la vie, et elles meurent de maladies non-liées au VIH (Assane, 2018). Ce qui nous, a conduit à s'interroger sur les moyens de prévenir l'immunosénescence précoce chez ces personnes. En clinique, il existe des outils d'aide au diagnostic, permettant de prédire la survenue de tels évènements connus sous le nom de score. On peut citer les scores VACS (*Veterans Aging Cohort Study*), IRP (*Immun Risk Phenotype*), Framingham et le Z-score. Ce dernier est régulièrement appliqué dans différentes disciplines médicales pour évaluer la survenue des phénomènes de santé (Guessous and Durieux-Paillard, 2010). Les précédentes études ont déjà mis en évidence certains biomarqueurs de l'inflammation et l'AI chronique, liés à une évolution de patients nés VIH positif vers une immunosénescence précoce (Ozanne, 2017).

Notre équipe de recherche s'intéresse depuis des années à l'identification des marqueurs biologiques non traditionnels pouvant expliquer le risque d'immunosénescence chez les personnes vivant avec le VIH. La sélection de ces biomarqueurs était basée sur deux critères : la fiabilité de la mesure de ces marqueurs dans du plasma congelé, dans du sang total et leur valeur prédictive.

QUESTION DE RECHERCHE

Une activation persistante du système immunitaire et l'inflammation sous-jacente, entraînent-elles le vieillissement précoce du système immunitaire chez les PVVIH nés VIH positif ?

HYPOTHESE DE RECHERCHE

L'immunosénescence précoce chez les personnes nées VIH positif est due à l'activation immunitaire et l'inflammation chronique.

OBJECTIFS

Objectif général

Identifier quelques biomarqueurs pouvant être inclus dans le suivi des patients nés VIH positif, afin de permettre la prédiction de la survenue de l'immunosénescence chez ces personnes.

Objectifs spécifiques

- 1- Evaluer l'activation chronique (*LT CD4⁺, CD8⁺*), (*Ac anti-CMV, Ac anti-EBV, Ac anti-HSV-1/-2, Ac anti-Tox, Ac anti-Rubella virus, Ac anti-VHC, Ag-Hbs*), (*Leucocytes totaux, Neutrophiles, Plaquettes, Monocytes*) de la population d'étude.
- 2- Ressortir le profil cytokinique (*TNF- α , INF- γ , IL-2 et IL-6*) de l'état inflammatoire chez les participants à l'étude.
- 3- Déterminer le profil des biomarqueurs biochimiques liés au dysfonctionnement de certains organes (*Transaminases, Créatinine, Urée, Hémoglobine*).
- 4- Ressortir la combinaison des biomarqueurs trouvés pertinents pour l'étude de l'immunosénescence des PVVIH nés VIH dans notre cohorte.

CHAPITRE I :

REVUE DE LA LITTERATURE

I. LES GENERALITÉS SUR L'INFECTION À VIH

I-1. Histoire de l'infection à VIH

L'histoire du SIDA débute en 1981 lorsque le Centre de Contrôle et de Prévention des Maladies d'Atlanta est informé de l'utilisation de la pentamidine dans les hôpitaux de *Los Angeles* pour traiter cinq jeunes atteints d'une forme particulièrement grave de pneumocystose pulmonaire associée à un sarcome (Gottlieb *et al.*, 1981). La survenue de cas similaires chez les homosexuels, les toxicomanes et en Haïti a permis d'individualiser une nouvelle entité clinique, se manifestant par une altération du SI appelée SIDA (Cohen *et al.*, 2008).

L'épidémiologie d'emblée a suggéré une transmission par un agent pathogène présent dans le sang et ses dérivés comme le sérum et le plasma. L'hypothèse rétrovirale a été avancée d'autant plus qu'il existait déjà plusieurs modèles animaux de déficits immunitaires impliquant cette famille de virus et que le *human T-cell leukaemia virus I (HTLV-I)* venait d'être isolé chez des malades atteints de leucémies et de lymphomes T humains (Cohen *et al.*, 2008). L'agent causal du SIDA est le VIH-1 isolé pour la première fois par le virologue Luc Montagnier et son équipe en 1983, est responsable de la pandémie actuelle. Un deuxième virus appelé le VIH-2, a été identifié en 1985 puis isolé en 1986 par Luc Montagnier et son équipe. Ce second virus est présent essentiellement en Afrique de l'ouest et est aussi associé au SIDA (Huriaux, 2007).

I-1.1. Taxonomie du VIH

Le VIH appartient à la grande famille des rétrovirus, qui comprend trois genres de virus

- Les oncovirus : associés à des leucémies et des cancers
- Les lentivirus : responsables des maladies à évolution lente. Le VIH fait partie de cette sous-famille
- Les spumavirus qui sont identifiés chez de très nombreux mammifères, mais qui ne sont responsables d'aucune pathologie connue à ce jour chez l'Homme ou l'animal.

Il existe deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2 (Girard *et al.*, 2011).

Trois groupes distincts appelés groupe M, groupe N et groupe O ont été mis en évidence au sein des VIH-1. Le groupe M est le groupe majoritaire et regroupe actuellement 9 sous-types de virus non-recombinants : A, B, C, D, F, G, H, J et K. Le sous-type C est le plus répandu au niveau mondial. L'épidémie française est surtout due au sous-type B et à d'autres sous-types appelés CFR qui résultent des phénomènes de recombinaison génétique entre virus chez des

patients infectés par différents sous-types de VIH-1. Les VIH des autres sous-types du groupe M sont majoritairement retrouvés au sein de la population d'Afrique sub-Saharienne. De rares isolats de virus des groupes N et O ont également été mis en évidence au sein de cette population.

Les VIH-2 sont eux aussi classés en sous-types distincts : A, B, C, D, E, F et G et sont présents majoritairement en Afrique sub-Saharienne (Girard *et al.*, 2011).

I-1.2. Structure du VIH

Comme tous les rétrovirus, le VIH est constitué d'une enveloppe externe, d'une nucléocapside qui contient le matériel génétique du virus (Huraux, 2007). (Figure 1).

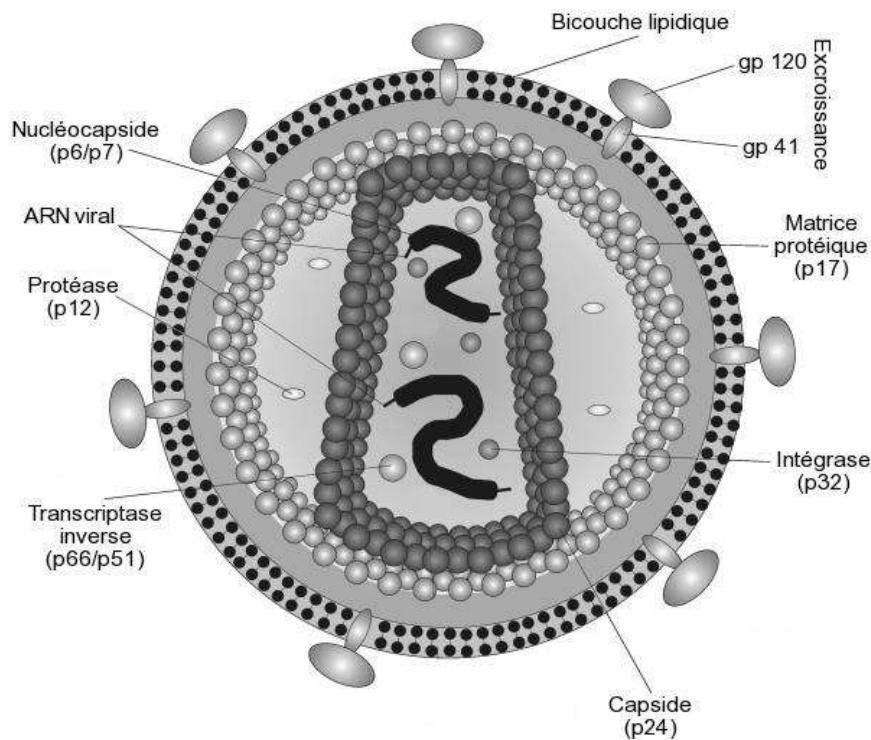


Figure 1: Représentation schématique du VIH-1 (<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-sida-vaincre-vih-1696/page/4/>)

L'enveloppe est originaire de la double membrane phospholipidique de la cellule ayant produit les virions et dans laquelle viennent s'insérer des glycoprotéines (gp) d'enveloppe : la gp120 (glycoprotéine externe) et la gp41 (glycoprotéine transmembranaire) pour le VIH-1. Ces gp sont spécifiques de chaque type de virus (les gp d'enveloppe du VIH-2 étant la gp105 et la gp36). Une matrice de protéines p17 tapisse la couche interne de l'enveloppe et protège la zone dans laquelle baigne la protéase, enzyme jouant un rôle clé dans l'assemblage des néo-virus. La capsidique protéique est majoritairement constituée de protéines p24. Elle contient la

nucléocapside, le génome viral à l'acide ribonucléique (ARN) et le matériel génétique nécessaire à la réplication du virus à savoir la réserve transcriptase (RT), l'intégrase et diverses protéines régulatrices (Vif, Nef, Vpu, Vpr). Capside et nucléocapside sont de forme hélicoïdale. Le génome des rétrovirus est constitué de deux brins d'ARN simple brin. Chaque brin est constitué entre autres de 3 gènes : gag, pol et env qui codent respectivement pour les protéines internes du virion (capside, nucléocapside, matrice), les enzymes nécessaires à la réplication (RT, intégrase) et les protéines de surface des néo-virus (glycoprotéines d'enveloppe).

Les protéines de la matrice (p17), de la capside (p24) et de la nucléocapside (p7-p9) proviennent de précurseurs protéiques Pr160 gag-pol, Pr55 gag, Pr40 gag et sont codées par le gène gag (« Group *Antigen* »). Les protéines à activité enzymatique intervenant lors de la réplication du virus dérivent d'un précurseur Pr160 gag-pol et sont codées par le gène pol. Il s'agit de la RT, de l'intégrase et de la protéase.

Les gp120 et gp41 du VIH-1 dérivent quant à elles du précurseur Gpr160 env, lui-même codé par le gène env. Ces protéines de l'enveloppe jouent un rôle important dans la reconnaissance des cellules hôtes par le virus et dans l'effet pathogène des VIH-1.

Des gènes supplémentaires se trouvent entre ces trois principaux gènes et codent pour des protéines de régulation de l'expression virale qui peuvent altérer le fonctionnement des cellules infectées par le virus (Girard *et al.*, 2011).

La liste des gènes du VIH est représentée dans l'Annexe 13.

I-2. Epidémiologie de l'infection à VIH

I-2.1. Epidémiologie dans le monde

Depuis le début de l'épidémie 40,1 millions de personnes ont eu une mort liée au SIDA. En 2021, environ 650000 personnes sont décédées de mort liée au VIH dans le monde, contrairement en 2010 où on avait enregistré 1,4 million de décès non lié au VIH. En 2021, environ 1,5 million de personnes étaient nouvellement infectées par le VIH, comparé à 3,2 millions personnes en 1996. Les filles et les femmes ont enregistré 49 % de nouvelles infections en 2021. Depuis une décennie, on constate en effet un recul de 32 % du nombre de nouvelles infections parmi les femmes et les filles et de 52 % chez les enfants. Mais comme toujours l'Afrique demeure le continent le plus touché, surtout l'Afrique subsaharienne (UNAIDS, 2022). Une augmentation du nombre de cas était enregistrée passant de 36,9 millions de PVVIH dans le monde en 2018 à 38,4 millions en 2021 (ONUSIDA, 2018; UNAIDS, 2022, 2023).

C'est aussi en Afrique subsaharienne que la séoprévalence a le plus diminué depuis plus d'une décennie. L'Asie est la deuxième région la plus touchée par la pandémie et le nombre

de PVVIH a augmenté rapidement au Bangladesh. En effet, en Europe de l'Est, la pandémie est malheureusement en très forte croissance depuis une dizaine d'années, alors que les mesures prises dans les autres pays du continent contiennent la pandémie (ONUSIDA, 2017). En Afrique, la situation est alarmante car le VIH est la première cause de mortalité des adultes depuis plusieurs décennies. Il atteint plus les femmes que les hommes, en 2014 on a noté 790000 personnes décédées de causes liées au SIDA (ONUSIDA, 2015). On estime qu'en fin 2016, 1,8 million de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH, ce qui porte à 24,4 millions le nombre d'africains qui étaient infectés par le VIH, cela représente plus des 67% de l'ensemble des cas à travers le monde (ONUSIDA, 2017) (Figure 2).

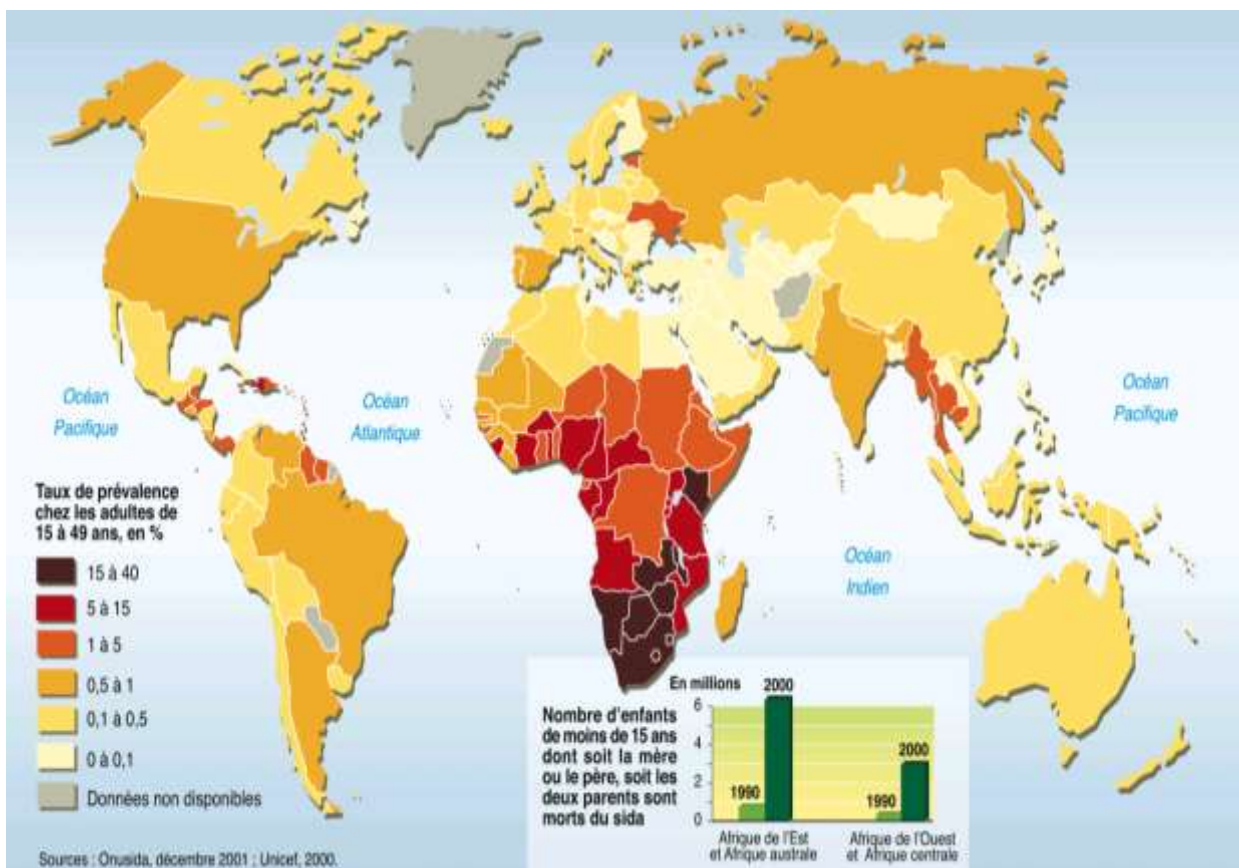


Figure 2: Situation mondiale du VIH/SIDA (ONUSIDA, 2022)

I-2.2. Epidémiologie au Cameroun

Selon le rapport annuel de l'ONUSIDA 2018, le Cameroun est le deuxième pays le plus touché de la Région de l'Afrique de l'Ouest et du Centre par l'infection à VIH. Au Cameroun, en 2020, le VIH avait une prévalence de 3,9 % selon le CNLS et est responsable de nombreux décès, environ 1,7 millions de personnes. (ONUSIDA, 2012; CNLS, 2021; CNLS, 2022).

Depuis 13 ans, cette prévalence est en baisse continue, allant de 5,5 % en 2004 à 3,4 % en 2017. Au cours du 1^{er} semestre de l'année 2018, sur les 1460408 de personnes dépistées

pour le VIH, 48815 étaient positives, soit 3,34 %. Au 30 juin 2018, sur les 364977 adolescents et jeunes âgés de 15 à 24 ans dépistés, 6955 étaient positives soit 1,91 %. Le taux de séropositivité spécifique au sexe féminin était de 1,9 % contre 0,35% pour le sexe masculin (CNLS, 2018). Selon les régions, la prévalence du VIH, allant de 6,3% dans la région du Sud à 1,5% dans la région de l'Extrême-Nord (Figure 3). (CAMPHIA, 2020). Pour la ville de Yaoundé, la prévalence du VIH chez les adultes était de 4,4% et la suppression de la charge virale de 41,1% (CAMPHIA, 2020). Les nouvelles infections du VIH en 2021 étaient de 14% et la ville concentre le plus grand nombre de PVVIH, soit 89 677 personnes (17,95 %) de l'estimation nationale (CNLS, 2022).

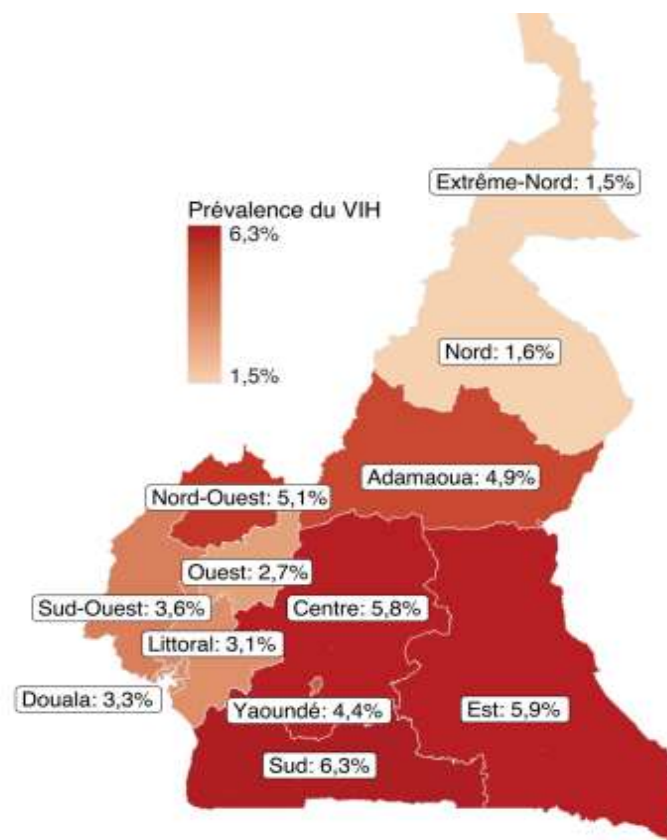


Figure 3: Prévalence du VIH par région au Cameroun. (CAMPHIA, 2020)

I-3. Voies de transmission du VIH

Le virus peut être isolé de la plupart des liquides biologiques suivant : sang, sperme, sécrétions vaginales, lait maternel, salive, larmes, liquide céphalorachidien (LCR), urine (Plantier *et al.*, 2009).

❖ **Transmission par voie sexuelle :** Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, génitales ou rectales, lorsqu'elles sont en contact avec les sécrétions sexuelles ou le sang contenant le virus. Le risque de transmission virale varie selon la quantité de virus présent dans les sécrétions vaginales et dans le sperme et du type de rapport sexuel (Latora *et al.*, 2006).

❖ **Transmission par voie sanguine :** Avec l'amélioration des techniques de dépistage, principalement lors des dons de sang, le risque de contamination lié à cette voie de transmission est presque nul de nos jours. Cette voie de transmission est effectuée principalement lors de la transfusion de sang ou de dérivés sanguins, de l'exposition percutanée à du sang infecté, ou de l'usage des drogues par voie intraveineuse dans le cas des toxicomanes (Plantier *et al.*, 2009).

❖ **Transmission de la mère à l'enfant :** Elle est principalement observée lors de l'accouchement mais aussi lors de la grossesse et de l'allaitement. Sans traitement et avec un accouchement naturel, le taux de transmission varie, entre 10 et 40 %. C'est pendant l'accouchement que les risques d'infections sont les plus élevés. Un traitement et la pratique éventuelle d'une césarienne peuvent faire réduire ce risque à 1 % (Linguissi *et al.*, 2012).

I-4. Cycle de réplication du VIH

La réplication du VIH se fait dans les cellules de nombreux tissus et liquides biologiques de l'organisme. Huit étapes clés constituent le cycle de réplication du VIH (Figure 4) : reconnaissance et fixation du virus, fusion, décapsidation et transcription inverse, transport et intégration, transcription et traduction, assemblage, bourgeonnement et pour finir, libération et maturation du nouveau virus (Girard *et al.*, 2011).

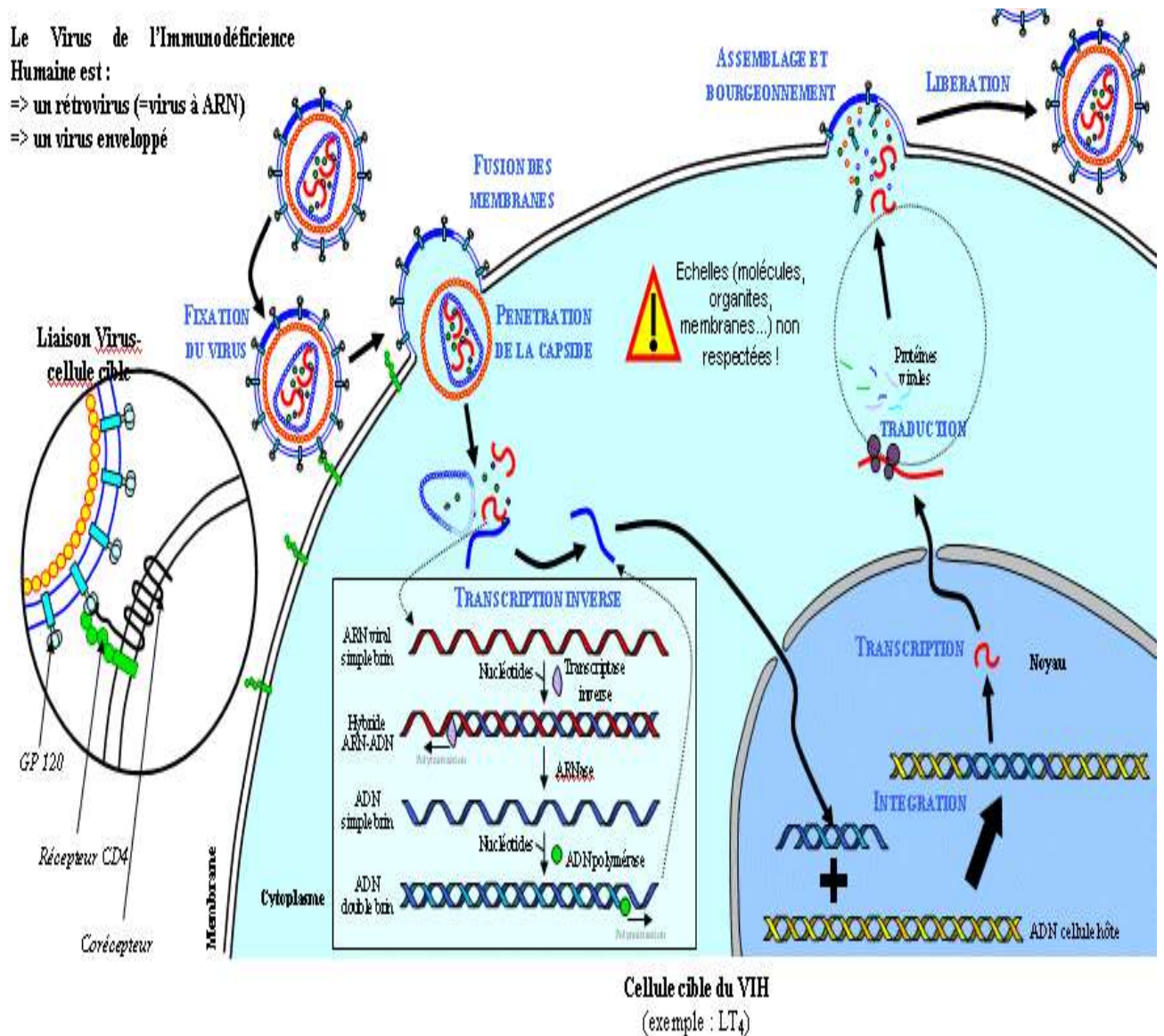


Figure 4: Cycle de réplication du VIH-1(http://svt.ac_dijon.fr/schemassvt/IMG/gif/cycl_vih_seb.gif)

I-5. Diagnostic de l'infection à VIH

I-5.1. Manifestations cliniques de l'infection à VIH (Fener et Criton, 2018)

❖ *Primo-infection*

La primo-infection correspond à l'invasion du virus dans l'organisme pendant une période de 3 à 8 semaines, se situant juste après la contamination par le VIH, et au cours de laquelle le nombre de virus augmente fortement, puis diminue rapidement grâce à la réponse immunitaire. L'augmentation de la virémie est corrélée à une lymphopénie T transitoire rapidement compensée par une augmentation rapide des LT CD8⁺ mémoire en 4 à 6 semaines et une remontée des LT CD4⁺ sur plusieurs mois (Figure 5). La clinique de cette phase est peu

spécifique à l'infection à VIH avec de la fièvre, des adénopathies, des douleurs musculaires et articulaires, des éruptions cutanées sur le tronc et le visage, des ulcérations buccales ou génitales, des manifestations digestives ou encore une dysphagie douloureuse.

❖ *Infection chronique*

Elle correspond à la phase asymptomatique de la maladie avec une clinique absente ou seulement marquée d'adénopathies et à l'inverse avec une biologie très active liée à la multiplication du virus. La durée de cette phase varie entre 2 mois et 10 ans en fonction de l'état général du patient et des résistances de son SI.

Sur le plan biologique (Figure 5) : - des anticorps (Ac) anti-VIH apparaissent dans le sang. Ils définissent la séropositivité de l'individu, peuvent bloquer la pénétration du VIH dans les cellules saines par fixation sur certaines protéines virales mais n'entraîneront cependant pas la mort des cellules déjà infectées. - des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) apparaissent dans le sang : ils sont eux-mêmes dirigés contre les cellules déjà infectées. C'est la mémoire immunitaire qui se met en route.

Au cours de cette phase, le SI de l'individu combat l'infection en maintenant constant le nombre de virus mais en épuisant petit à petit les taux de LT CD4⁺. Le nombre de variants dû aux mutations augmente fortement. Une symptomatologie mineure peut apparaître 10 à 12 ans après la contamination : amaigrissement rapide, herpès extensif, sinusites ou infections pulmonaires inhabituelles, diarrhée persistante. La CV augmente parallèlement à la chute du taux de LT CD4⁺.

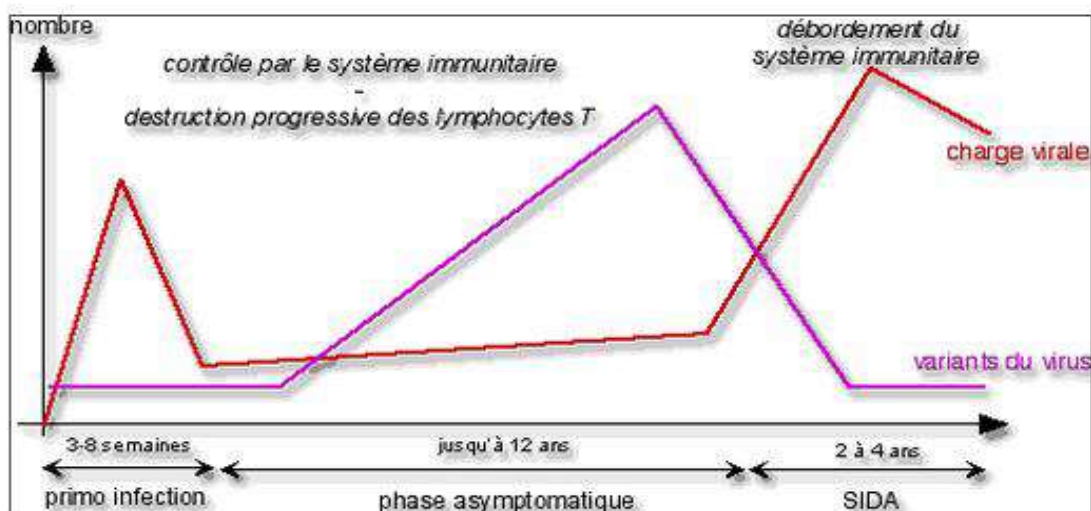


Figure 5: Évolution de la charge virale et des variants de l'infection à VIH (<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/le-virus-du-sida>)

❖ *Stade SIDA*

Il s'agit de la phase symptomatique majeure de la maladie caractérisée par un SI débordé.

Le nombre de virus augmente fortement avec une déplétion profonde de l'immunité cellulaire (moins de 200 LTCD4⁺/mm³), avec comme conséquence directe la survenue d'infections opportunistes (candidoses, herpès, zona, tuberculose, pneumocystose, toxoplasmose...) et de prolifération cellulaire malignes responsables de syndromes tumoraux (Sarcome de Kaposi, lymphome B...) (Figure 6).

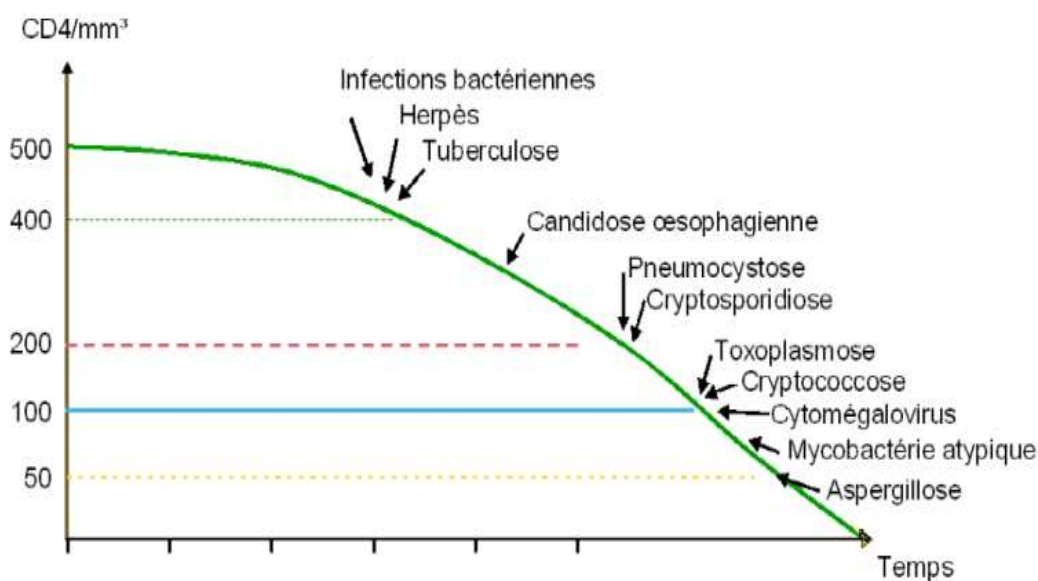


Figure 6: Infections opportunistes en fonction du nombre de lymphocytes T CD4⁺ (Girad *et al.*, 2004)

I-5.2. Diagnostic biologique (Simpore *et al.*, 2006)

❖ **Diagnostic indirect**

Les protéines virales sont immunogènes donc inductrices d'Ac chez le sujet infecté. De nombreuses méthodes existent pour le dépistage de ces Ac dans les laboratoires. On peut citer :

- L'immunofluorescence ;
- Les techniques immuno-enzymatiques : ce sont des techniques *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA)*, elles regroupent deux techniques à savoir la technique ELISA sandwich et compétition, les tests de diagnostics rapides ;
- La *radio immunoprécipitation Assay (RIPA)* ;
- Le *western-blot* (immuno-transfert);

❖ **Diagnostic direct (Tang *et al.* , 2016)**

- La détection des Ag du VIH par les techniques immuno-enzymatiques ;

- L'isolement viral en culture. ;
- La détection des acides nucléiques viraux (quantification de l'ARN viral plasmatique par *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*, amplification de l'acide désoxyribonucléique (ADN) proviral par réaction de polymérisation en chaîne).

I-6. Prise en charge antirétrovirale des infections à VIH

I-6.1. Généralités sur les antirétroviraux

Les cibles des traitements aujourd'hui disponibles sur le marché sont en lien direct avec le cycle de réplication du VIH. Ils sont virostatiques et n'entraînent donc pas la mort du virus, ce qui justifie qu'aujourd'hui nous ne guérissons pas du SIDA. Les ARV sont des médicaments qui agissent sur le VIH en interférant avec le cycle de réplication du virus (Figure 7). Les molécules antirétrovirales disponibles depuis 2010 (Annexe 18) peuvent être regroupées en 4 groupes suivant leurs modes d'action : les inhibiteurs de la transcriptase inverse subdivisés en deux classes d'inhibiteurs : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase (IP) et les inhibiteurs de fusion (IF), les inhibiteurs de l'intégrase (IIN) (Figure 7). Leur finalité est l'optimisation de la restauration immunitaire, en rendant la CV indétectable permettant une diminution de la morbidité et la mortalité (Ozanne, 2017; Rodriguez *et al.*, 2021).

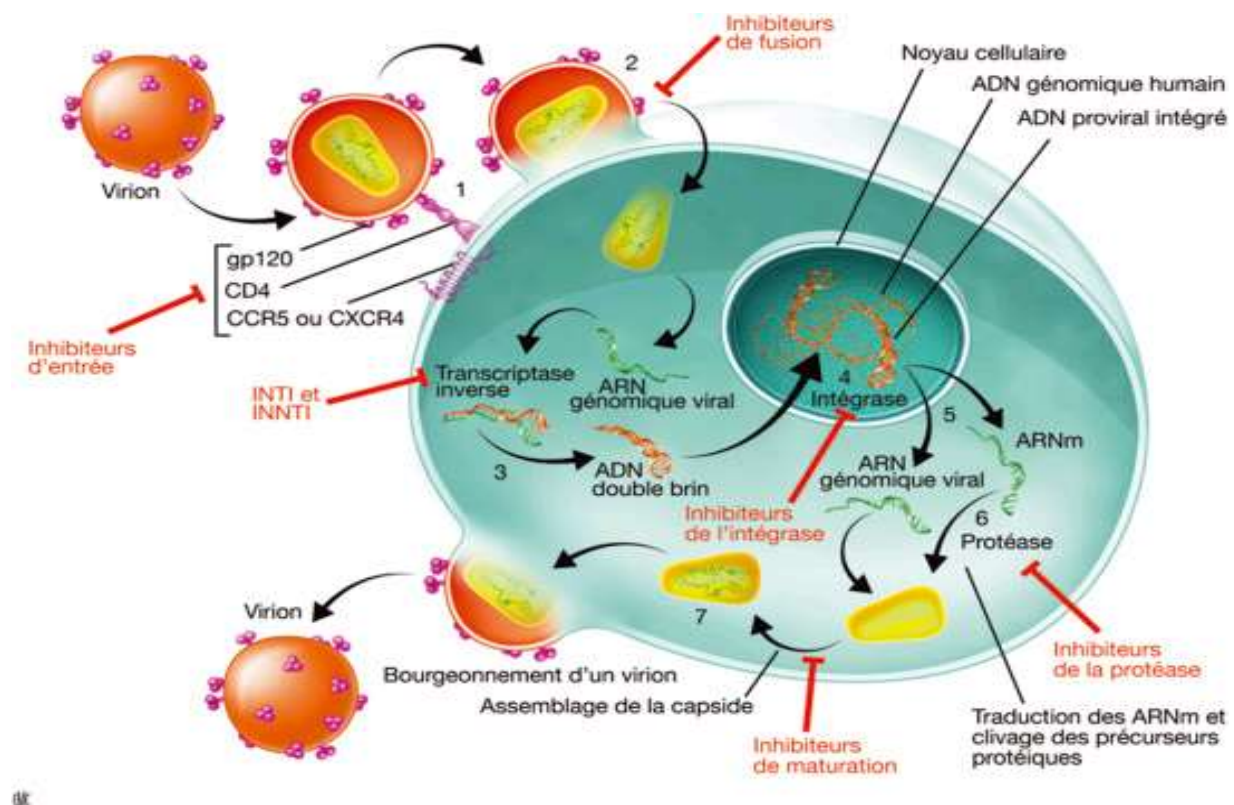


Figure 7: Cycle de réplication du VIH et cible des ARV (Furtado, 1999)

I-6.2. Choix thérapeutiques

En 2016, l'organisation *Treatment Access Watch* a émis de nouvelles recommandations en faveur de l'initiation du TARV pour tous PVVIH quel que soit son état clinique et/ou son niveau de LT CD4⁺ (Treatment Access Watch, 2016; WHO, 2016). Les nouvelles recommandations qui évoquaient un bénéfice clinique et préventif étaient largement influencées par les résultats d'essais cliniques (Insight Start Study Group, 2015).

I-6.3. Schéma thérapeutique

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il existe des schémas de première ligne, ceux de secondes et de troisième lignes (OMS, 2006 a) dont le choix varie selon différents éléments que sont : les caractéristiques individuelles, les interactions médicamenteuses, les effets secondaires, la disponibilité des médicaments. On considère comme schéma de première ligne tout protocole thérapeutique chez un patient naïf de tout TARV. Toute substitution en cas d'intolérance est aussi considérée comme schéma thérapeutique de première ligne (Khonkarly et al., 2004; Natogoma, 2014). Les schémas thérapeutiques sont regroupés dans le tableau I ci-après.

a) Schéma thérapeutique de première ligne

La liste des protocoles thérapeutiques de premières lignes est présentée dans le tableau I, page 15 (Natogoma, 2014).

Le protocole thérapeutique de première ligne préférentiel pour les patients infectés par le VIH-2 ou co-infectés par le VIH-1 et le VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O) est : Azidovudine (AZT)+ Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) ; AZT+ 3TC + Névirapine (NVP). Les protocoles thérapeutiques alternatifs sont : Ténofovir (TDF) +3TC+ EFV ; TDF +3TC+ NVP ; Stavudine (D4T)+3TC+Indinavir (IDV/r) ; Abacavir (ABC) +3TC+IDV/r; AZT+3TC+ABC) (Arts et Hazuda, 2012; Khonkarly et al., 2004).

Certains patients qui ont reçu un TARV dans le passé mais l'ont interrompu pourraient se représenter dans les structures de santé. Une prise en charge effective leur sera assurée afin de leur proposer le meilleur traitement. En l'absence de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initialement reçu pourra être reconduit. S'il y a suspicion de résistance, il faut la considérer comme un échec thérapeutique et proposer un schéma de deuxième ligne (Arts et Hazuda, 2012; Ozanne, 2017). Pour la prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou co-infectés par le VIH-1 et le VIH-2 (ou les patients infectés par le VIH-1 du groupe O), le choix thérapeutique doit exclure les INNTI qui sont uniquement efficaces sur le VIH-1 excepté pour

le groupe O. On utilisera les schémas thérapeutiques associant 2 INTI et 1 IP (Khonkarly *et al.*, 2004).

b) Schéma thérapeutique de deuxième ligne

Il est indiqué chez un patient en cas d'échec thérapeutique prouvé avec les médicaments de la première ligne, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager toute nouvelle ligne thérapeutique (Natogoma, 2014; Ozanne, 2017). Le protocole thérapeutique de deuxième ligne préférentiel pour les patients infectés par le VIH-2 ou co-infectés par le VIH-1 et le VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O) est : AZT+ 3TC + Lopinavir (LTR/r). Les protocoles thérapeutiques alternatifs sont : AZT+3TC+ IDV/r ; D4T+3TC+IDV/r ; ABC +3TC+IDV/r (Arts et Hazuda, 2012).

c) Schéma thérapeutique de troisième ligne

Il est recommandé chez un patient en cas d'échec thérapeutique prouvé avec les médicaments de première et deuxième ligne. En cas d'échec pour causes diverses telles que l'inobservance, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout traitement par des combinaisons diverses (Natogoma, 2014).

Tableau I: Récapitulatif des schémas thérapeutiques de 1^{ère} et 2^{nde} lignes (Arts et Hazuda, 2012)

Schéma de la première ligne INTI+ INNTI		Schéma de la deuxième ligne INTI+IP			
Protocole thérapeutique de première ligne		Protocole thérapeutique de seconde ligne			
TDF+3TC	EFV ou NVP	AZT+3TC		AZT+3TC	DTG
AZT+3TC	EFV ou NVP	TDF+3TC	LPV/r	TDF+3TC	
ABC+3TC	EFV ou NVP	TDF+3TC	ATV/r	TDF+3TC	RAL
		AZT+3TC		AZT+3TC	

Légende : AZT : Azidovudine ; 3TC : Lamivudine ; LTR/r : Lopinavir ; IDV/r : indinavir ; D4T : Stavudine ; ABC : Abacavir ; TDF :Tenofovir ; NVP : Nevirapine ; ATV/r : Atanavir ; DTG : Dolutogravir ; INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; RAL : Raltegravir.

I-6.4. Effets secondaires associés à la prise des antirétroviraux contre l'infection à VIH

Également connu sous le terme effets indésirables. Il s'agit de toute réaction nocive et non recherchée (éruptions, diarrhées, fatigue, vertiges) survenant de façon fortuite chez certaines personnes soumises à un traitement par un ou plusieurs médicaments à des fins thérapeutiques prophylactiques ou diagnostiques. (OMS, 2012).

Les TARV ont entraîné une diminution spectaculaire de la mortalité et de la morbidité liées à l'infection par le VIH. Cependant l'administration sur le long terme de ces médicaments entraîne des effets indésirables qui peuvent même compromettre la vie du patient. Il est donc important de connaître les effets secondaires qui peuvent être immédiats ou apparaître à court et long terme. On peut schématiquement distinguer les effets toxiques propres des ARV (toxicité mitochondriale, troubles du métabolisme glucido-lipidique, effets sur la différenciation cellulaire et la réaction d'hypersensibilité) et les effets indirects des associations des ARV avec d'autre type de médicament (accidents cardiovasculaires liés aux troubles métaboliques) (OMS, 2012).

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements et quelque fois altérer la survie en raison de la morbidité associée. Ces risques sont à l'origine d'une réflexion nouvelle sur les stratégies thérapeutiques :

- ❖ Le délai de mise en route des traitements ;
- ❖ Le débat sur les traitements séquentiels.

La prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'histoire « virale » mais aussi les antécédents métaboliques et des facteurs de risque cardiovasculaire du patient (Euro Guidelines, 2003; OMS, 2006b).

On distingue : Les troubles digestifs, la lipodystrophie et anomalie de la répartition des graisses, les troubles métaboliques, les toxicités mitochondriales, les atteintes cardiovasculaires, les atteintes ostéo-articulaires et le syndrome de reconstitution immunitaire.

a) Effets secondaires digestifs

Ils sont les plus fréquents et précoces

- **Nausées et vomissements** : tous les ARV peuvent entraîner les nausées et vomissements.

Conduite à tenir : Eliminer d'abord d'autres causes de nausées et vomissements. Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement. Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus d'un mois.

- **Diarrhée** : le Ritonavir et la DDI sont les plus incriminés.

Conduites à tenir : Eliminer d'abord d'autres causes de diarrhée. Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement. Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus de six selles par jour. Si la diarrhée est importante avec plus de 6 selles/jour il faut changer la molécule en cause.

- **Douleurs abdominales :** peuvent être dues à une pancréatite. Les médicaments en cause sont : la DDI, le ritonavir, et la DDC. Sa mortalité reste très élevée. Certains facteurs prédisposent à la survenue de cette pancréatite (alcool, tabac, antécédents de pancréatite, obésité, certains médicaments).

Conduite à tenir : changer la ou les molécules incriminées.

- **Hépatite médicamenteuse :** les molécules les plus incriminées sont la NVP, l'EFV, l'ABC et l'IDV

Conduite à tenir : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire ; le pronostic est mauvais si ALAT >5N.

b) Effets secondaires cutanéomuqueux

- **Sécheresse de la peau et des muqueuses :** elle est très fréquente avec le traitement comportant l'IDV

Conduite à tenir : maintenir une hydratation suffisante.

- **Syndrome d'hypersensibilité :** il peut être modéré (six à huit semaines) et marqué par un rash, une éruption maculo-papuleuse, une fièvre ou une atteinte des muqueuses (conjonctive, muqueuse buccale, œdème laryngé avec dyspnée). Parfois il est grave et se traduit par le syndrome de Lyell. Les médicaments les plus incriminés sont la NVP, l'EFV, l'ABC.

Conduite à tenir : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire (Guedj, 1999; Murphy et Gazzard, 2003).

c) Effets secondaires neurologiques

- **Les manifestations centrales :** elles sont à type de vertiges, trouble du sommeil, cauchemars, altération de la concentration et de la mémoire, hallucinations. Ils sont dus le plus souvent à l'EFV.

Conduite à tenir : dans les cas mineurs, il faut continuer le traitement sous surveillance. Ces effets dépassent rarement les quatre premières semaines. L'arrêt du traitement s'impose dans les cas sévères.

- **Neuropathies périphériques :** elles sont souvent fréquentes entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois du traitement et peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. Le D4T, DDI et la DDC en sont les plus grandes pourvoyeuses.

Conduite à tenir : substitution des médicaments en cause par d'autres en fonctions du schéma thérapeutique.

d) Effets secondaires hématologiques

Tous les éléments figurés du sang peuvent être atteints. Ils sont dosés et de durées dépendantes (quatre à six premières semaines). Ils se manifestent en général par : une **anémie centrale macrocytaire** (AZT) ou **périphérique** (IDV), une **leuconéutropénie** après 12 à 24 semaines (AZT), une **thrombopénie** (AZT), une **hémolyse** (IDV).

Conduite à tenir : arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères.

e) Effets secondaires néphro-urologiques :

- **Lithiase urinaire :** elle est surtout favorisée par les IP (IDV), cliniquement on note une douleur du flanc, une hématurie et plus tard une insuffisance rénale.

Conduite à tenir : boire en moyenne 1,5l d'eau par jour et acidifier les urines.

- **Néphrite interstitielle :** elle peut être induite par l'AZT.

f) Effets métaboliques

Ce sont les anomalies de la répartition des graisses. Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

- **Lipodystrophie :** Les médicaments responsables sont les IP, L'AZT, la DDI). Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques. Elle semble rare chez la race noire. Il y a quatre formes cliniques : la **lipoatrophie** (atrophie du visage, des fesses et des membres), la **lipohypertrophie** (abdomen, dos, sein, viscères), l'**hypotrophie** et l'**hypertrophie**.

Conduite à tenir : Remplacer l'IP par la NVP ou l'ABC en cas d'hypertrophie. Chirurgie esthétique, technique médicale : *new fil* (acide polylactique).

- **Troubles glucidiques :** Les IP sont les plus incriminés. Ils associent une intolérance au glucose, un hyperinsulinisme et un diabète secondaire dans 10 % des cas.

Conduite à tenir : elle est identique à celle du diabète sans VIH.

- **Troubles lipidiques :** Ils se manifestent par une élévation du taux des triglycérides et du cholestérol total. Les molécules incriminées sont les IP, d'où le dosage du taux des lipides avant inclusion et une fois par an sous IP. S'il y a un facteur de risque (Hypertension artérielle, diabète, sédentarité, obésité, tabagisme), il faut faire le bilan lipidique tous les six mois.

Conduite à tenir : Adopter un régime hypocalorique et associer les fibrates, faire de l'exercice physique, éviter le tabac et l'alcool.

- **L'acidose lactique :** Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les IN. Elle est une altération du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction du cycle de Krebs. Le tableau clinique comprend souvent des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées conduisant à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillance multi viscérale (cardiaque, rénale, hépatique, ou neurologique). Dans ces acidoses lactiques sévères, la valeur du taux de lactate se situe au-delà de 5 mmol/l et le pH est inférieur à 7,37 mmol/l. Le diagnostic d'acidose lactique impose l'interruption du traitement et le transfert en unité de soins intensifs pour un traitement symptomatique.

g) Atteintes osseuses :

- **L'ostéoporose :** Le rôle des ARV reste controversé. La prévalence de l'ostéoporose chez les patients VIH positif est supérieure à celle de la population générale : 2 à 10 % chez les patients VIH positif et inférieure à 2 % chez les patients non infectés. Aucun cas de fracture pathologique n'a été notifié dans la littérature.

Conduites à tenir : Apporter du calcium, lutter contre la dénutrition, faire une activité physique raisonnable.

II. ACTIVATION IMMUNITAIRE AU COURS DE L'INFECTION À VIH

Le terme « activation immunitaire » décrit l'activation des éléments cellulaires du SI, qui peut à son tour conduire à une inflammation généralisée. Elle est actuellement caractérisée par l'expression des marqueurs cellulaires ou solubles issue des réponses immunitaires innées ou adaptées (Assane, 2018).

II-1. Processus d'activation immunitaire

Lorsqu'un pathogène pénètre dans l'organisme, la 2nde ligne de défense du SI fait appel, entre autres, aux LT. Les LT proviennent des cellules souches présentes dans la moelle osseuse, au cours du processus appelé hématopoïèse. La maturation des LT dans le thymus conduit à la production de LT naïfs qui vont gagner la circulation sanguine. L'Antigène (Ag) étranger, en association avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, est présenté par les cellules professionnelles présentatrices d'Ag aux LT naïfs. Si le *T cell receptor* du LT naïfs reconnaît l'Ag, le processus d'activation est initié et consiste en la différenciation des LT naïfs et en leur prolifération en cellules effectrices spécifiques (LT effecteurs) et en cellules mémoires (Figure 8). Ces LT activés sont alors capables d'éliminer les cellules infectées par le pathogène (LT CD4⁺ auxiliaires et LT CD8⁺ cytotoxiques pour la réponse antivirale) (Ozanne, 2017).

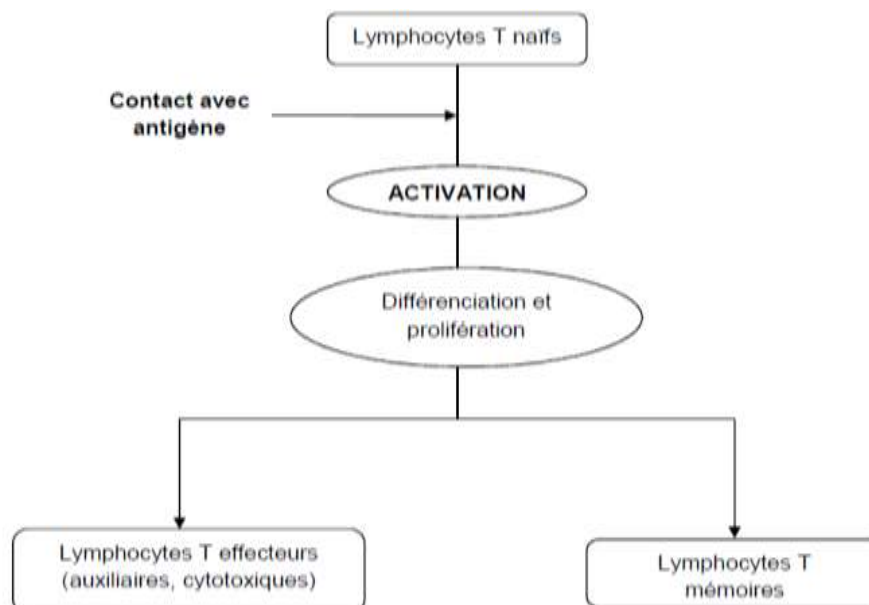


Figure 8: Activation des lymphocytes T (Ozanne, 2017)

II-2. Activation immunitaire lors de l'infection par le VIH

Aujourd'hui, la thérapie de combinaison antirétrovirale ou *combination antiretroviral therapy* (cART) a permis une augmentation considérable de l'espérance de vie des PVVIH (Smiley *et al.*, 2021). Ce passage à la chronicité de l'infection à VIH traitée a montré une AI résiduelle et persistante (Assane, 2018).

Les causes de cette activation ainsi que sa persistance sont multifactorielles, mais les principales causes documentées sont :

- ***L'impact direct de l'infection par le VIH (réplication résiduelle) et les ARV (niveau d'immunodépression lors de l'initiation des ARV)*** : En effet, il existe une production occasionnelle de virions par les cellules réservoirs, ce qui entraîne une virémie résiduelle qui peut soit dépendre de l'infection de *novo* d'une cellule, même abortive, par ces virions (l'accumulation de rétrotranscrits même l'introduction de 40 copies lors d'un cycle d'infection incomplet, induit l'apoptose ou la pyroptose *via* la voie des caspases), soit de la cART du patient ;
- ***La toxicité des ARV*** : En effet, l'augmentation de la survie a pour conséquence l'augmentation de la durée d'exposition à ces thérapeutiques, et donc à leur potentielle toxicité à long terme. Des études ont montré de fortes associations entre certains traitements et la survenue de comorbidités non liées au VIH ;
- ***La translocation microbienne (persistante sous traitement ARV efficace) est également très décrite comme cause de l'AI*** : La translocation microbienne est le passage d'un agent microbien commensal ou d'une partie de celui-ci d'une muqueuse dans la circulation générale en l'absence d'infection manifeste. Elle peut ainsi induire une activation du SI pouvant se traduire par des taux circulants de CD14 soluble, de protéine intestinale de liaison aux acides gras (I-FABP) et de *lipopolisaccharide-binding protein* (LBP) élevés. La présence de LPS circulant est un autre marqueur de translocation microbienne ;
- ***Les réactivations et coinfections virales (CMV, EBV, HTLV-1 et 2, VHB, VHC) favorisée par la lymphopénie des LT CD4⁺*** : En effet, la baisse du niveau de LT CD4⁺ au cours de l'infection à VIH peut induire la réactivation et la réplication de certains virus comme le VHC, le CMV et le EBV (Ozanne, 2017; Kundura *et al.*, 2021).

II-3. Marqueurs de l'activation immunitaire au cours de l'infection à VIH

II-3.1. Lymphocytes T CD4⁺

C'est l'un des paramètres immunologiques utilisés pour la prise en charge et le suivi des patients infectés par le VIH. Le nombre absolu de LT CD4⁺ circulants dans le sang périphérique est utilisé à cet effet. Pour les distinguer des autres lymphocytes, on pratique un immuno-marquage avec des Ac anti-CD4 et des Ac anti-CD3 fluorescents, on compte les cellules marquées par cytométrie de flux (technique de numération automatique) (Huraux, 2007).

La baisse du niveau de CD4⁺ au cours de l'infection à VIH peut induire la réactivation et la réplication de certains virus comme le VHC, le CMV et EBV, et en réponse à la prolifération persistante des cytokines IL-2 par exemple, ce qui mènera à la différenciation de cellules T effectrices pro-inflammatoires, contribuant ainsi à l'AI (Assane, 2018).

II-3.2. Ratio lymphocytaire T CD4/CD8

Au cours de l'évolution de l'infection par le VIH, il survient une lymphopénie T CD4⁺ responsable d'une diminution du ratio lymphocytaire T CD4/CD8. Avant l'avènement de la gigathérapie, un *ratio* lymphocytaire T CD4/CD8 abaissé était associé à la progression de la maladie (Mbakam *et al.*, 2020). Il a été montré une association entre ce ratio lymphocytaire et l'AI systémique (immuno-activation) chez des patients ayant une CV indétectable (Serrano-Villar, 2013; Alexandre, 2015). Une inversion du ratio lymphocytaire T CD4/CD8 chez des patients avec une CV indétectable, était associée à des marqueurs de maladies associées à l'âge (comorbidités) : athérosclérose, infra-clinique (Augmentation de l'épaisseur *intima-media*), diminution du débit de filtration glomérulaire (ONUSIDA, 2009; Serrano-Villar, 2014).

La persistance d'un *ratio* lymphocytaire T CD4/CD8 abaissé était associée à une augmentation de la mortalité non liée au VIH (Serrano-Villar, 2014). Il semble donc qu'au cours de l'infection à VIH, la persistance de ce *ratio* CD4/CD8 abaissé soit prédictive d'évènements morbides indépendants du virus, ainsi que d'une activation chronique lymphocytaire T. Cela suggère la nécessité de surveillance de ce paramètre en plus des paramètres habituellement contrôlés (LT CD4⁺) dans la mesure où ce *ratio* CD4/CD8 représente l'unique marqueur pronostique de la maladie (Assane, 2018; Rodriguez *et al.*, 2021).

Valeurs normales des lymphocytes T CD4/CD8 : Il y a normalement 1500 à 4000 lymphocytes/μl dont 70% de LT (soit 60% de LTCD4⁺ et 40% de LTCD8⁺). Ainsi, le taux de LT CD4⁺ est normalement supérieur à 600 cellules/mm³. Le taux de LT CD4⁺ et LTCD8⁺ peut varier d'une mesure à l'autre en raison de la variabilité du nombre de lymphocytes circulants.

La numération de ces cellules est le paramètre irremplaçable du déficit immunitaire (Huraux, 2007).

II-3.3. Réplication virale

La CV désigne la quantité d'ARN plasmatique du VIH, réalisée par *RT-PCR*. Elle mesure la virémie et/ou l'indétectabilité, si le TARV est efficace. Elle s'exprime en nombre de copies/ml ou en Log (base 10). Il existe, comme dans tout système de quantification biologique, un seuil en dessous duquel la *RT-PCR* ne peut quantifier le virus, on dit alors que la CV est indétectable. Ce seuil varie d'un appareil et/ou d'un kit à un autre (Tang *et al.*, 2016). En dessous de ce seuil, l'indétectabilité ne signifie pas que le virus ne soit pas présent dans l'organisme et qu'il ne soit pas infecté, mais juste qu'il est présent en quantité infime. La mesure de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH évalue l'intensité de la réplication du virus dans l'organisme qui se situe en fait non dans le sang mais dans les organes lymphoïdes. Le niveau de réplication du virus, évalué par la CV, est le paramètre le plus précis et le plus précoce pour prédire l'évolution clinique ultérieure (Simpore *et al.*, 2006).

II-3.4. Anomalies hématologiques (Hie, 2017)

Au cours de l'infection à VIH, les anomalies hématologiques peuvent concerner toutes les lignées sanguines. Les plus fréquentes correspondent cependant à des cytopénies qui sont quasi constantes à un stade évolué de l'infection.

❖ Cytopénies d'origine centrales par insuffisance médullaire

Leurs causes sont multiples et souvent multifactorielles : infections opportunistes, infiltration de la moelle, toxicité médicamenteuse, atteinte spécifique du VIH, comme le suggère certaines anomalies médullaires. L'anémie est la complication hématologique la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH. Elle est habituellement normochrome normocytaire (61 %) et macrocytaire dans 6 % des cas et a régénérative. L'anémie même modérée est considérée comme un véritable facteur de risque de surmortalité chez les patients VIH positifs. La leuconéutropénie est la deuxième manifestation hématologique la plus rencontrée. Elle concerne plus la lymphopénie et la neutropénie.

❖ Cytopénies périphériques

Parmi les cytopénies périphériques observées chez les personnes infectées par le VIH, les thrombopénies immunologiques sont les plus fréquentes et correspondent à une destruction périphérique accélérée des plaquettes.

II-3.5. Co-infections et réactivations d'infections

L'infection par le VIH favorise les infections exogènes ou la réactivation d'infections jusqu'ici contrôlées, avec la lymphopénie CD4⁺. Les co-infections les plus retrouvées sont celles à hépatites virale B et C, à candida, à CMV, la pneumocystose, la toxoplasmose. Avec l'affaiblissement du SI, les réactivations concernent plus la tuberculose, et les virus oncogènes que sont les herpes virus, responsables de la maladie de Kaposi, des lymphomes non hodgkiniens, et les virus du papillome humain pour les cancers de l'utérus et de l'anus (Kundura, 2021).

III. INFLAMMATION AU COURS DE L'INFECTION À VIH

Malgré le succès des TARV dans le contrôle de l'infection à VIH et la possibilité pour les PVVIH de vivre longtemps et en bonne santé, beaucoup d'entre elles (en particulier celles qui commencent un TARV après l'apparition d'une infection chronique) ont un SI stimulé qui entraîne une inflammation persistante dans l'organisme (Ozanne, 2017).

III-1. Inflammation

La réponse immunitaire est l'ensemble des mécanismes biologiques mis en place par l'organisme afin de maintenir la cohérence des cellules et des tissus qui le constituent et d'assurer son intégrité. L'inflammation compte parmi les réponses orchestrées par le SI face à une agression. En effet, le SI met en place des mécanismes de défense que sont l'immunité innée, réaction immédiate mais non spécifique, et l'immunité adaptative, plus tardive mais spécifiquement dirigée comme l'Ag à éliminer. L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme. Le premier mécanisme mis en place est la barrière que constitue le revêtement cutanéomuqueux dont l'efficacité physique est renforcée par des facteurs mécaniques d'expulsion, la production de facteurs bactéricides et une barrière biologique constituée de la flore bactérienne saprophyte non pathogène en compétition métabolique et physique avec les pathogènes externes. En cas de dommage du revêtement cutanéomuqueux, il y'a passage des agents infectieux dans l'organisme et instauration d'une réponse inflammatoire (Febvre-James, 2019).

L'inflammation est la réponse immédiate de l'organisme à une lésion de ses tissus et cellules causée par des pathogènes, des stimuli dangereux ou une blessure physique (Aureau, 2019). Le processus inflammatoire se manifeste par de la rougeur, de l'enflure, une augmentation de la température, une perte des fonctions physiques normales et de la douleur. Et pourtant, l'inflammation est essentielle à la santé. Sans elle, les plaies et les infections n'auraient aucune chance de guérir (Institut de Recherche en Santé du Canada). La réaction inflammatoire qui est observée dans le phénomène de défense de l'organisme est marquée par une cascade d'événements biochimiques qui s'associe à une modification du profil immunologique synonyme d'activation cellulaire (Bricaire et Valantin, 2011).

L'inflammation se présente sous forme aiguë ou chronique. L'inflammation temporaire qui a lieu pendant les infections de courte durée utilisée pour mobiliser la réponse immunitaire et les ingrédients servant à la création de millions (voir de milliards dans certains cas) de

nouvelles cellules. Toutefois, l'inflammation chronique associée à une infection persistante, comme celle causée par le VIH, peut nuire aux systèmes organiques et provoquer leur lente dégradation (Figure 9) (Institut de Recherche en Santé du Canada). Au cours de l'infection à VIH, une activation forte du SI se met en route dès la primo-infection afin de faire face à l'infection, aboutissant à la production des multiples cytokines, pro- et anti-inflammatoires. En effet, l'association de l'infection par le VIH avec un environnement pro-inflammatoire est décrit depuis le début de l'épidémie, avec des taux plasmatiques augmentés d'IL-6, de TNF- α , de sCD14, de sCD163, de la *C-réactive protein*... faisant suite à la reconnaissance du virus par des « senseurs », situés à la surface ou dans le cytoplasme des cellules de l'immunité innée (Aureau, 2019).

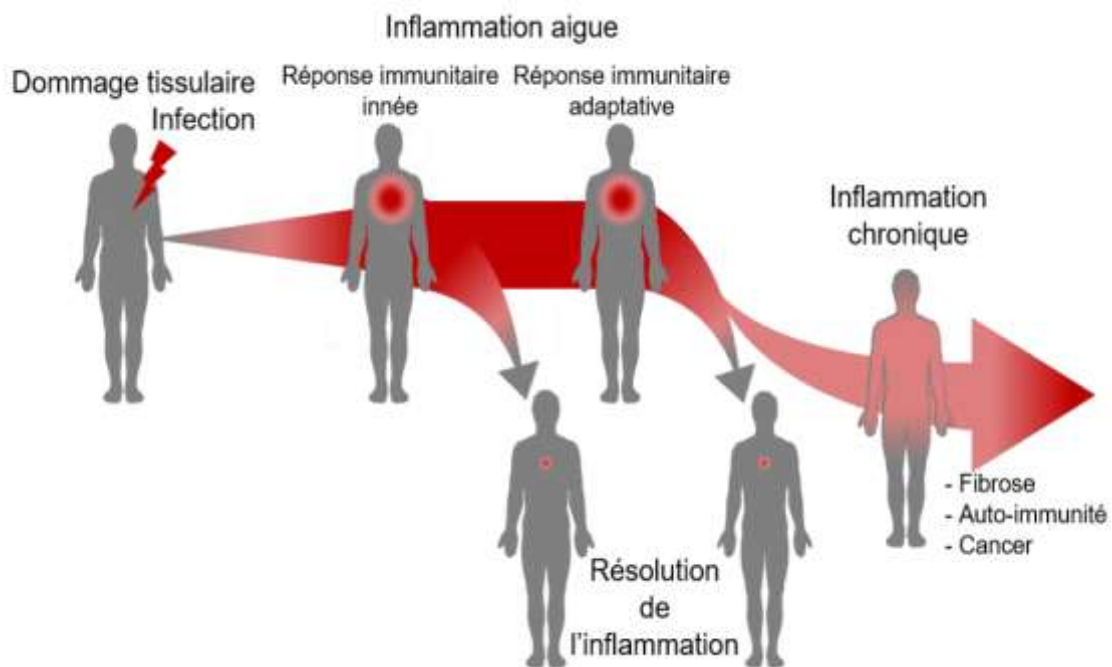


Figure 9: Installation de l'infection chronique (Febvre-James, 2019)

III-2. Cytokines

Les cytokines sont de petites protéines sécrétées et utilisées principalement pour réguler le SI. Elles peuvent être produites par plusieurs types de cellules, bien que faisant généralement partie du SI, comme les macrophages, les LT, mais aussi les cellules stromales. Les cytokines sont des messagers solubles qui assurent les communications entre les cellules du SI. Il existe de nombreux sous-groupes de cytokines, comme les interleukines, les chimiokines, les IFN ou encore les lymphokines (Abbas *et al.*, 2014)

La phase aiguë de l'infection est marquée par une activation des macrophages et des LT CD4⁺ qui vont produire une quantité importante de molécules pro-inflammatoires. Celles-ci

comprennent IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, LPS, TNF- α , INF- γ et diverses chimiokines (notamment CXCL10). La production de ces médiateurs inflammatoires est responsable d'une AI soutenue (Aureau, 2019).

III.2.1. TNF- α

Le TNF- α est produite par les macrophages, les cellules dendritiques résidentes et les mastocytes. Sa synthèse favorise l'activation du SI et la réplication virale. Le TNF- α stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sanguins (neutrophiles, éosinophiles, monocytes ou les Natural Killer (NK)) vers le foyer inflammatoire. Il active aussi les systèmes microbicides des phagocytes et est mitogène pour les LT et B (pour la mise en place de la réponse adaptative si la réponse innée n'est pas suffisante à la résolution de l'inflammation). Enfin, le TNF- α active la production des facteurs de croissance, qui seront indispensables à la réparation du tissu endommagé (Ozanne, 2017).

III.2.2. IL-6

Essentiellement sécrétées par les macrophages, mais aussi les lymphocytes, les fibroblastes, les monocytes et les cellules endothéliales, son action se situe sur plusieurs niveaux (activation des lymphocytes, activation de la coagulation, induction de la synthèse des protéines hépatiques agissant lors de la phase aiguë de l'inflammation, modulation de l'hématopoïèse, régulation de la température, régulation du métabolisme osseux, induction de la reconstruction nerveuse après une lésion). L'IL-6 s'élève aussi au cours des infections virales et des syndromes inflammatoires non infectieux. Elle favorise le recrutement de monocytes sanguins vers les tissus et la production des protéines de la phase aiguë par les hépatocytes (Resch *et al.*, 2003).

III.2.3. IL-2

Lors de la réponse immunitaire, les cellules présentatrices d'Ag activent les LTCD4⁺. Une fois activés, les LTCD4⁺ sécrètent l'IL-2 et se différencient en lymphocytes auxiliaires de Th1 ou Th2 ainsi que la différenciation en LT mémoires effectrices. L'IL-2 est utilisée principalement entre les lymphocytes. L'IL-2 est utilisée pour traiter certaines immunodéficiences comme celles causées par le VIH ou pour amplifier les réponses immunitaires trop faibles contre certains cancers ou infections (Rosenberg, 2014).

III.2.4. INF- γ

Lorsque des cellules sont infectées par un virus, bactérie, un champignon ou même un protozoaire, elles produisent des IFN, de puissantes molécules antivirales qui protègent les cellules avoisinantes de l'infection et permettent ainsi de limiter la propagation du virus dans l'organisme. L'interféron de type II ou INF- γ est synthétisé principalement par les LT activés (Th1 et CD8⁺), et les cellules NK. L'INF- γ est impliqué dans la régulation des réponses immunes et inflammatoires. Il possède des propriétés antivirales et anti-tumorales et potentialise les effets des interférons de type I. Lors de sa production par le Th1, l'INF- γ participe au recrutement des leucocytes au site de l'infection, concourant ainsi à la réaction inflammatoire (Maarafi *et al.*, 2020).

L'AI et l'inflammation chronique entraînent, à terme, un épuisement des capacités du SI et son vieillissement prématuré chez les PVVIH. La senescence immune représente une détérioration progressive du SI caractérisée essentiellement par un dysfonctionnement des cellules lymphocytaires T à travers un changement de leur statut d'activation et de leur profil sécrétoire par les cytokines pro-inflammatoires. Cette détérioration du SI est fortement associée au vieillissement et à l'infection par le VIH (Ozanne, 2017).

IV. IMMUNOSÉNESCENTE AU COURS DE L'INFECTION À VIH

L'immunosénescence est une altération croissante du SI liée à l'âge, qui se caractérise par une perte d'efficacité du SI (immunité innée et/ou adaptative) (Berrut *et al.*, 2015).

Le SI subit des altérations fonctionnelles avec l'âge concomitant de la diminution de volume de tous les organes lymphoïdes. Ce déclin du SI avec l'âge (vieillessement du SI), appelé immunosénescence, correspond à un état de dérégulation affectant de multiples niveaux de réponses immunitaires et contribuant à une augmentation de la susceptibilité des sujets âgés aux maladies infectieuses, à l'auto-immunité, au cancer et à la baisse de la réponse vaccinale. L'immunosénescence n'est pas une détérioration immunitaire inévitable et progressive mais plutôt un remodelage où certaines fonctions sont réduites alors que d'autres sont conservées voire augmentées (Crétel, 2010).

Dans la population générale, l'immunosénescence semble débiter chez les personnes âgées de 70 ans et plus. Elle est caractérisée par :

- Une diminution du nombre de LT CD8⁺ effecteurs
- Une absence d'expression du CD28, témoignant de LT CD8⁺ sénescents
- Un raccourcissement des télomères et une perte de l'activité télomérase
- Une sécrétion majorée de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF- α ...) (Aureau, 2019).

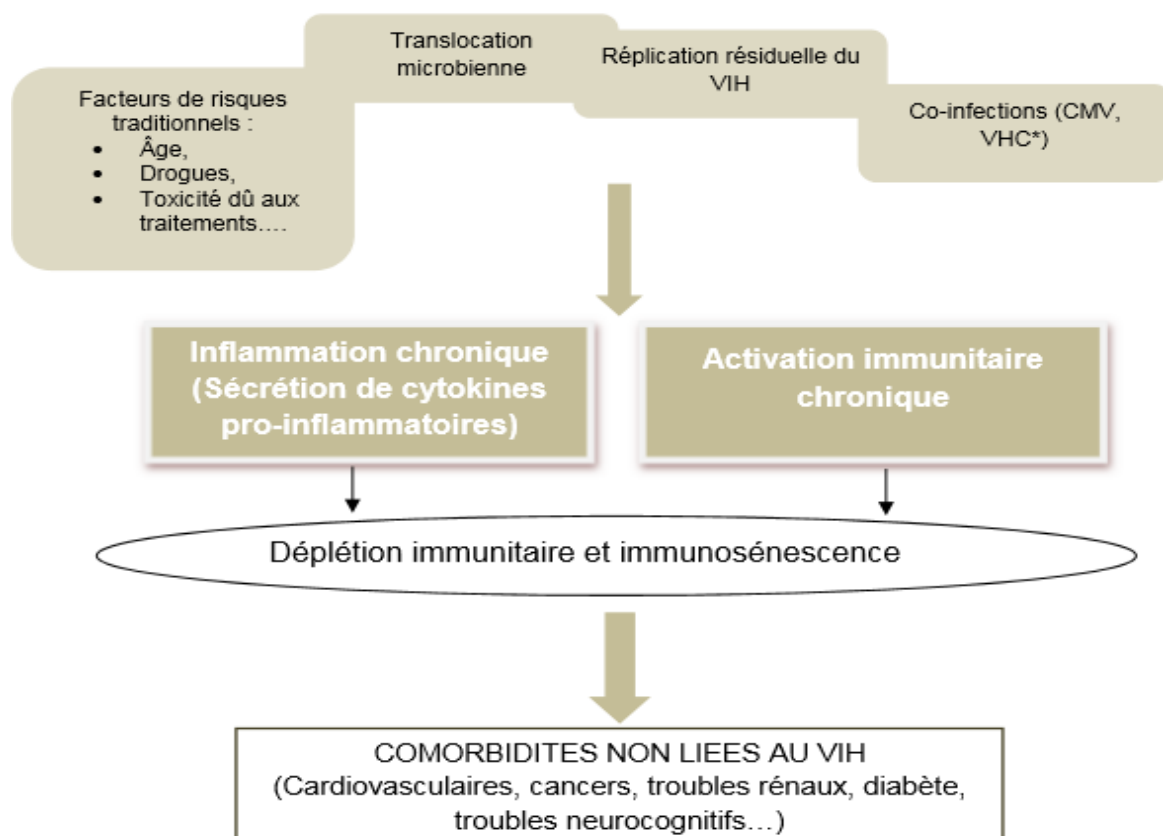
C'est ainsi que l'étude de nombreux paramètres immunitaires a permis d'identifier comme facteurs prédictifs de vieillissements du SI une plus grande fréquence de LTCD8⁺CD28⁻, une faible réponse proliférative, un rapport CD4/CD8 (<1), un nombre de lymphocytes B2 diminué et une séropositivité pour le CMV(Poli *et al.*, 2016).

Ces dernières années, avec l'introduction des TARVs, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique et la population VIH montre de plus en plus une fragilité et un vieillissement précoce du SI, avec une incidence élevée de syndromes gériatriques. Plusieurs facteurs, spécifiques aux patients VIH-positifs, semblent prédisposer cette population à un excès de fragilité : - Les effets de l'inflammation chronique de l'infection par le VIH (même en cas de contrôle virologique optimal). - L'initiation retardée des cART- La toxicité des premiers TARV - La poly-comorbidité -Les co-infections -Le tabagisme -Le bas niveau socio-économique et éducatif (Aureau, 2019).

IV-1. Physiologie de l'immunosénescence chez les PVVIH

L'AI et l'inflammation chronique entraînent, à long terme, un épuisement des capacités du SI et son vieillissement prématuré. La sénescence immune, qui représente une détérioration progressivement du SI, est marquée essentiellement par un dysfonctionnement des LT à travers un changement de leur statut d'activation (déplétion du pool de LT naïfs et l'inflation du pool de LT mémoires, de différenciation terminale) et de leur profil sécrétoire par les cytokines pro-inflammatoires (INF- γ , l'IL-6 et TNF- α) (Pinti *et al.*, 2016). Cette détérioration du SI est fortement associée au vieillissement et à l'infection par le VIH (Rolland *et al.*, 2011). Le vieillissement des PVVIH et la diminution de la mortalité liée au SIDA ont conduit à l'augmentation de la proportion du nombre de décès des PVVIH imputables aux comorbidités non liées au VIH.

Comme le présente la figure 10 ci-dessous, les dysfonctionnements du SI que sont l'activation, l'inflammation ne peuvent être identifiés par des marqueurs (Ozanne, 2017).



*CMV : Cytomégalovirus / HCV : Virus de l'Hépatite C

Figure 10: Interactions entre l'activation immunitaire, la sénescence et l'inflammation (Ozanne, 2017)

IV-2. Aspects cliniques de l'immunosénescence chez les PVVIH

L'efficacité des TARV a transformé l'infection à VIH en une maladie chronique caractérisée par un état persistant d'inflammation et d'AI. Les PVVIH deviennent ainsi plus susceptibles de développer des événements non liés au VIH, malgré une CV indétectable, tels que l'athérosclérose, l'ostéoporose, le syndrome métabolique, les troubles neurocognitifs, la stéatose hépatique, l'insuffisance rénale et certains types de cancers (Assane, 2018). Des études ont montré que l'inflammation chronique et l'AI, lors de l'infection par le VIH contrôlée, ont été retrouvées impliquées dans plusieurs de ces comorbidités non liées au VIH (Aureau, 2019).

❖ Maladies cardio-vasculaires

Les PVVIH semblent présenter un risque augmenté de développer une MCV en comparaison avec la population générale, et ce malgré la présence d'un TARV. C'est l'une des causes les plus fréquentes de décès chez les PVVIH sous ARV prolongé (Ozanne, 2017 ; Aureau, 2019). L'infection VIH en elle-même semble être à l'origine d'une augmentation du risque de MCV chez les patients séropositifs. En effet, le VIH lui-même et l'inflammation qu'il induit sont des facteurs de risque des MCV, après ajustement des autres facteurs connus (Althoff et *al.*, 2014).

❖ Syndromes métaboliques

Le syndrome métabolique est caractérisé par l'association d'une augmentation du périmètre abdominal, d'une hypertension artérielle, d'une intolérance au glucose et d'anomalies métaboliques telles qu'une dyslipidémie. Les principaux facteurs de risque favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique dans la population générale sont constitués de l'insulino-résistance, de l'obésité mais aussi de la présence de facteurs génétiques, d'une sédentarité, de l'âge, de modifications hormonales et d'un état pro-inflammatoire. Le diabète est une maladie chronique affectant 9% de la population mondiale en 2014 et dont la prévalence chez les personnes infectées par le VIH se situe entre 2 et 14% (Ozanne, 2017 ; Aureau, 2019).

Certaines études ont montré que la prévalence du diabète chez les PVVIH se situait à 6 % au Cameroun (CAMPRIA, 2017). La plupart des études ont montré que la prévalence et l'incidence du diabète étaient plus élevées chez les PVVIH sous ARV par rapport aux personnes non infectées par le VIH (CAMPRIA, 2017; Mbaga *et al.*, 2022). L'exposition aux ARV particulièrement les IP ou les INRT est un facteur de risque, même s'il reste encore très discuté (Echecopar-Sabogal *et al.*, 2018).

❖ *Troubles de la fonction rénale*

La détérioration de la fonction rénale est courante chez les PVVIH. L'expérience clinique a montré que les personnes infectées par le VIH présentent souvent un ou plusieurs facteurs de risque concomitants de néphropathie chronique tels que l'hypertension, le diabète sucré, la co-infection par le VHC. L'activation immune et l'inflammation chronique ainsi que l'immunosénescence, participent également à l'atteinte rénale dans cette population de façon plus spécifique (Ozanne, 2017 ; Aureau, 2019).

❖ *Troubles cognitifs*

Les pathologies neurologiques dans la population VIH positive étaient principalement représentées par des complications infectieuses dues au SIDA, sous forme de démence associée au VIH, de myélopathie et neuropathie périphérique. Le système nerveux central est une cible importante du VIH, cependant la biodisponibilité des antirétroviraux réduite au niveau du système nerveux central, peut y expliquer la persistance d'une certaine réplication virale active (Aureau, 2019).

❖ *Cancers*

Une augmentation significative du risque de cancer a été observée chez les PVVIH malgré un contrôle efficace de l'infection sous ARV, et les cancers classant et non classant SIDA sont même devenus la principale cause de décès chez les PVIH par rapport à la population générale (Ozanne, 2017). Les patients atteints du VIH sont plus exposés aux cancers notamment le sarcome de Kaposi (cancer des vaisseaux sanguins cutanés et des muqueuses de la bouche, du nez et de l'anus) (Njiki *et al.*, 2015), et les lymphomes (Njiki *et al.*, 2022). Plusieurs études ont rapporté des associations significatives entre des niveaux élevés des marqueurs d'activation lymphocytaires B et le risque de lymphomes non-hodgkiniens non liés au VIH, incluant les cytokines, chimiokines et les récepteurs solubles (Vatic *et al.*, 2020).

Les facteurs de risque les plus importants dans le développement de cancers non classant SIDA sont l'âge, le délai par rapport au diagnostic, le tabagisme et les co-infections avec certains virus oncogéniques comme l'EBV, *Human Papillomavirus*, *Human Herpes Virus 8* et les VHB et C (Aureau, 2019).

❖ *Infections*

Plusieurs études ont suggéré une association entre vieillissement immunitaire, morbidité et mortalité infectieuse chez le sujet âgé. Les infections des personnes âgées sont plus sévères, souvent létales, les présentations cliniques atypiques avec des symptômes non spécifiques

rendant le diagnostic difficile et souvent retardé. Ce sont surtout les micro-organismes à développement intracellulaire qui font appel à la protection par immunité cellulaire qui sont impliqués avec plus particulièrement des réactivations d'infections chroniques virales (herpès virus, varicelle-zona-virus), bactériennes (tuberculose), parasitaires ou mycosiques (candidose) et plus rarement d'infections opportunistes (Crétel, 2010).

IV-3. Anomalies biologiques de l'immunosénescence chez les PVVIH

Compte tenu de la chronicité de la maladie et des incidences biologiques du traitement, l'OMS recommande un suivi biologique régulier des patients VIH positifs. Le bilan biologique constitue le témoin en temps réel d'une part de l'efficacité et de la tolérance du traitement et d'autre part de l'évolution de l'infection (Talom, 2005).

IV-3.1. Anomalies hématologiques

Les anomalies hématologiques au cours du VIH surviennent chez presque tous les patients en cours d'évolution. Elles sont la résultante des conséquences de l'immunodéficience et/ou de la dérégulation du SI, des complications des infections (bactériennes, virales ou fongiques), des effets secondaires des traitements multiples et du rôle direct du virus sur certains progéniteurs hématopoïétiques et les cellules sanguines (Diakité *et al.*, 2017; Keita *et al.*, 2022). Classiquement l'évolution par le VIH s'accompagne de la diminution progressive des chiffres d'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes. Ces anomalies sont non seulement dues à l'action directe du VIH lui-même, mais aussi à de nombreuses drogues anti-infectieuses (Talom, 2005) :

❖ Anémie

C'est la complication hématologique la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH. De nombreuses études au monde rapportent une fréquence de 63 % à 95 % au stade SIDA déclaré et 15 à 20 % chez les patients séropositifs. L'incidence de l'anémie augmente avec l'aggravation du déficit immunitaire. Elle est habituellement normochrome normocytaire (61%), microcytaire (31%) et macrocytaire dans 6 % des cas ; et arégénérative.

❖ Leuconutropénie

C'est la deuxième manifestation la plus rencontrée : 60 à 75 % des patients stade SIDA déclaré et 20 à 40% des séropositifs. La lymphopénie est le témoin de l'évolutivité de l'infection. Elle peut être précédée au stade de primo-infection par un syndrome mononucléosique.

La lymphopénie CD4⁺ est un marqueur de la progression du déficit immunitaire. Elle permet de prédire la survenue d'infections opportunistes ou de néoplasies et d'orienter leur diagnostic (par exemple la toxoplasmose cérébrale ou la cryptococcose méningée apparaissent lorsque le taux de cellules CD4⁺ est inférieur ou égal à 100 cellules/mm³. La neutropénie est surtout d'origine toxique médicamenteuse. Elle est sans signification clinique sauf en cas de maladie maligne associée qui nécessitera une chimiothérapie. La neutropénie peut être due à l'atteinte de la production et/ou à l'augmentation de la destruction des leucocytes (Talom, 2005).

❖ **Thrombopénie**

Fréquemment rencontrée au cours de l'infection à VIH : 5 à 15 % des patients séropositifs. Elle apparaît très tôt au cours de l'évolution et semble cependant n'avoir pas d'influence notable sur l'évolution clinique. Elle est souvent isolée et peut être transitoire. Le plus souvent d'origine périphérique (auto-Ac anti-plaquettes et complexes immuns circulants) elle est associée à la présence d'immunoglobulines liées aux plaquettes (Talom, 2005).

IV-3.2. Anomalies biochimiques

Les analyses biochimiques sont d'une importance capitale dans le dépistage, le diagnostic et le suivi des malades. Il s'agit d'un ensemble de procédures chimiques permettant d'estimer les quantités des constituants des liquides biologiques (sang, urines, épanchements, sécrétion, etc..). Les paramètres biochimiques sont très nombreux et varient suivant les organes et les pathologies à explorer (Kone, 2018) :

❖ **Créatinémie**

Le dosage de la créatinine plasmatique est très utilisé pour apprécier la fonction rénale. La créatinémie dans l'organisme provient de la dégradation de la créatine qui est d'une part contenue dans l'alimentation, d'autre part produite par l'organisme (principalement localisée dans les muscles) (Kone, 2018).

En pratique, peu de médicaments antirétroviraux sont éliminés exclusivement par le rein. Dans l'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques sont généralement augmentées. Cette augmentation peut être responsable d'une majoration des effets pharmacologiques et cliniques et de l'apparition de phénomène toxique ; d'où la nécessité d'une adaptation de posologie selon la clairance de la créatinine, si possible en fonction du poids du malade. La surveillance de la créatinémie tous les trois à quatre mois au cours du traitement est donc indispensable (Soussoubie, 2013).

❖ **Urémie**

C'est la concentration de l'urée dans le plasma. Elle est comprise entre 2,5 et 7,5 mmol/l chez le sujet adulte normal. Le dosage de l'urée est l'un des dosages les plus fréquemment effectués. Il permet en une première approximation de rechercher une insuffisance rénale avec le dosage concomitant de la créatininémie (Kone, 2018).

❖ **Transaminases (ALAT/ASAT)**

La fonctionnalité du foie peut être mesurée par les enzymes appelés transaminases (ASAT/ALAT) qui sont des enzymes intracellulaires intervenant dans le métabolisme des acides aminés et des acides cétoniques, et dont le rôle est de transférer un groupe amine lors de nombreux processus chimiques se déroulant au niveau hépatique.

Les transaminases glutamo-oxaloacétique encore appelées aspartate amino-transférase (ASAT) ; elles se retrouvent principalement, par ordre décroissant, dans les organes suivants : cœur, foie, muscle squelettique, reins, pancréas, globules rouges et plaquettes. Les transaminases glutamo-pyruvique ou alanine amino-transférase (ALAT) retrouvée principalement, par ordre décroissant, dans les organes ci-après : foie, reins, cœur, muscles squelettiques. L'augmentation des transaminases dans le sang signale une cytolysse, c'est-à-dire une destruction cellulaire, principalement dans le cœur ou le foie. Leur activité s'élève au cours de l'infarctus du myocarde et de façon très importante, au cours de toutes les hépatites (d'origine virale, médicamenteuse ou toxique). Leur activité s'élève également en cas de maladie atteignant les voies biliaires et au cours des cancers du foie (Soussoubie, 2013).

IV-4. Scores

Chaque jour, un praticien utilise dans sa routine des scores cliniques. Ces scores sont souvent des aides à la décision médicale. Tout médecin est confronté à des scores cliniques (SC) qui sont des outils sur lesquels s'appuie le praticien et qui guident sa démarche diagnostic. Encouragé par la médecine préventive et de la médecine fondée sur les preuves. Leur usage est facilité par le recours à des interfaces de plus en plus attractifs qui permettent de les calculer avec une facilité déconcertante (Guessous and Durieux-Paillard, 2010).

Les scores se sont avérés être pour de nombreux médecins un outil pour la confirmation d'un diagnostic ou pour établir un diagnostic différentiel. Dans certains cas, les scores ont permis une prise de conscience du niveau de sévérité d'une pathologie chez un patient (Decaux, 2023).

De nombreux scores cliniques sont accessibles sur internet. Il faut savoir après analyse les critiquer et prouver par des critères de validations qu'ils sont valides et utilisables en médecine générale (Robleda, 2015).

a) Validation des scores cliniques

Un SC se construit sur la base d'un échantillon de population. La validation interne consiste à déterminer ses qualités lorsqu'il est appliqué à l'échantillon en question. La validité externe consiste à déterminer ses qualités lorsqu'il est appliqué à un autre échantillon de la même population (Tripepi *et al.*, 2010).

❖ Validation interne

On distingue deux aspects dans la validation interne : la discrimination et la calibration.

- La discrimination d'un test est la capacité d'un score à séparer les sujets qui présentent ou non la maladie. Elle est liée à la sensibilité et à la spécificité d'un test. C'est donc une qualité fondamentale des scores diagnostiques, puisqu'ils visent à déterminer l'absence ou la présence d'une maladie (Guissous et Durieux-Paillard, 2010; Robleda, 2015).

Avec la discrimination, le score distribue dichotomiquement (malades/pas malades) les patients de façon correcte, il faut déterminer la calibration.

- La calibration est la comparaison entre le nombre d'événements prédits et le nombre réellement observé. Cela consiste à déterminer dans quelle mesure le risque prédit est proche du risque réel (Guissous et Durieux-Paillard, 2010; Robleda, 2015).

❖ Validation externe

Elle consiste à déterminer les qualités du score clinique lorsqu'il est appliqué à un autre échantillon de la même population (reproductibilité du score) ou d'une population différente (transportabilité) (Guissous et Durieux-Paillard, 2010).

b) Autres critères statistiques utilisés pour évaluer un score clinique

- *Les valeurs prédictives* qui dépendent à la fois de la sensibilité et de la spécificité du SC, mais aussi de la prévalence de la maladie.
- *Le degré de signification de la p value* : permet d'affirmer avec plus ou moins de conviction qu'il y a une différence, mais en aucun cas il ne nous renseigne sur l'importance de cette différence. La valeur de *p* dépend de la différence observée entre

les deux groupes et de la taille d'échantillon. Un $p \leq 0,05$ signifie que la différence constatée entre les deux groupes n'est pas due au hasard. On parle de différence significative. $p \leq 0,05$ signifie qu'il y'a une différence significative, $p > 0,05$ signifie qu'il n'existe pas de différence significative.

- **L'indice de reproductibilité « Kappa »** : Le test statistique non paramétrique Kappa (K) de Köhen est utilisé dans les études de reproductibilité qui nécessitent d'estimer l'accord entre deux ou plusieurs cotations lorsqu'on étudie une variable discontinue. Le coefficient Kappa est un nombre réel, sans dimension, compris entre -1 et 1. La reproductibilité du score sera d'autant plus élevée que la valeur de Kappa est proche de 1. L'interprétation sera la suivante : Faible = 0,21- 0,40 ; Moyen = 0,41- 0,60 ; Bon = 0,61- 0,80 ; Excellent $> 0,81$ (Robleda, 2015).

c) Les scores cliniques diagnostiques de l'infection à VIH

Des scores ont été développés afin d'obtenir un pronostic sur les comorbidités et la mortalité des patients âgés infectés par le VIH.

❖ Score VACS

Dans la population infectée par le VIH, comme il a été décrit précédemment un score d'évaluation de la vulnérabilité spécifique à la population VIH-positif a été établi en 2015 : le VACS Index, qui inclut certains critères spécifiques comme le taux de LT CD4⁺, la CV du VIH, la présence d'une co-infection par le VHC, des marqueurs hépatiques, rénaux et hématologiques, les D-dimères, et le taux de CD14 soluble (Aureau, 2019).

❖ Score IRP

Dans la population non infectée par le VIH, un score a été développé pour prédire la mortalité et la morbidité des personnes en bonne santé : le score IRP. Ce score a été créé à partir d'un *cluster* de paramètres incluant le rapport CD4/CD8, le taux de lymphocytes naïfs, l'expansion des CD3⁺CD28⁻ circulants et la sérologie positive pour le CMV. L'IRP a été défini chez des personnes âgées de 85 ans qui ont été suivies pendant 2,4 ou 6 ans afin d'observer la survenue du décès (Ozanne, 2017).

❖ Z-score

Les praticiens convertissent souvent les scores bruts en Z-scores, une échelle de scores standardisée connue de tous. Au-delà de leur aspect standardisé, les Z-scores intéressent les

praticiens parce qu'ils leur permettent de distinguer, en comparant le score du patient à un score seuil (« *cut-off score* »), les performances « normales » des performances « pathologiques ».

Il permet donc de dichotomiser la distribution de patients en deux catégories de score, à l'aide de l'interprétation de la performance et en la classant de manière binaire : performance normale vs. performance pathologique ou déficitaire (Aguert & Capel, 2018).

Plusieurs critères permettent de dire qu'une personne est fragile aux VIH parmi lesquels : la perte de poids, une instabilité de la tension artérielle, une susceptibilité aux infections.

Au Cameroun, en pratique courante, ces paramètres ne sont que très peu considérés pour le suivi des patients. Aussi bien qu'il n'existe en pratique courante, aucun score de vulnérabilité pour les PVVIH appliqué, réunissant les paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques.

CHAPITRE II :

MATÉRIEL ET MÉTHODES

MATÉRIEL

I-1. Matériel biologique et de collecte des données socio-démographiques et cliniques

Pour la présente étude, du sang total veineux a été collecté dans des tubes contenant l'anticoagulant Ethylène Diamine Tétra Acétique (EDTA).

Une fiche technique (Annexe 4) était utilisée pour chaque participant, dont la première partie permettait de collecter les données socio-démographiques, la seconde les données cliniques et la troisième les données biologiques. Le dossier médical permettait de compléter certaines informations.

I-2. Matériel de prélèvement et d'analyse au laboratoire

- ❖ Des tubes EDTA, des aiguilles, une glacière, une centrifugeuse, un spectrophotomètre ((UV/Visible Kenza-Max), un minuteur, Le kit de dépistage des VHB 5 en 1 *Combtest (S/P)* (Nantong, Diagnostic Biotechnologyco., China) pour le dépistage de l'infection à VHB, Le kit *One Step Rapid Test HCV AB Test Cassettes (S/P)* (Hightop Boitech, China) pour le dépistage de l'infection à VHC.
- ❖ Le Kit *Diagnostic Rapid Epstein Barr (EB)-IgM antibody* (Bioneavan co.LTD., Beijing) pour le dépistage de l'infection à EBV.
- ❖ Le kit *One Step TORCH IgM/IgG (TOX IgM/IgG, RV IgM/IgG, CMV IgM/IgG, HSV-I/-II IgM/IgG)* (Bioneavan co.LTD., NO.18 Ke YuanLu, GongYeKaiFaQu, HuangCunZhen AaXing County, Beijing) pour la séroprévalence des co-infections.
- ❖ Les kits *ELISA* de *RayBiotech* pour le dosage des cytokines.
- ❖ Une perforeuse, un vortex, un cytomètre à flux et son équipement de type *Becton Dickinson*, pour le phénotype des lymphocytes T.
- ❖ Un agitateur magnétique, portoir, un automate Mindray BC-30 et son équipement pour le comptage des éléments figurés du sang.
- ❖ Pour le dosage de l'ALAT/ASAT le kit *Cromatest Linear ALAT/GPT BR IFCC*, méthode enzymatique UV cinétique (*Linear chemicals, S.L.U. Joaquim Costa 18 2^a planta. 08390 Montgat, Barcelona, Spain*), Pour le dosage de la créatinine, le kit *Cromatest Linear Creatinin*, méthode cinétique colorimétrique temps fixe (*Linear chemicals, S.L.U. Joaquim Costa 18 2^a planta. 08390 Montgat, Barcelona, Spain*).
- ❖ Pour le dosage de l'urée, le kit *Uree/BUN BR Uréase/GIDH* Méthode enzymatique UV cinétique (*Linear chemicals, S.L.U. Joaquim Costa 18 2^a planta. 08390 Montgat, Barcelona, Spain*) a été utilisé.

MÉTHODES

II-1. Diagramme synoptique du protocole de recherche

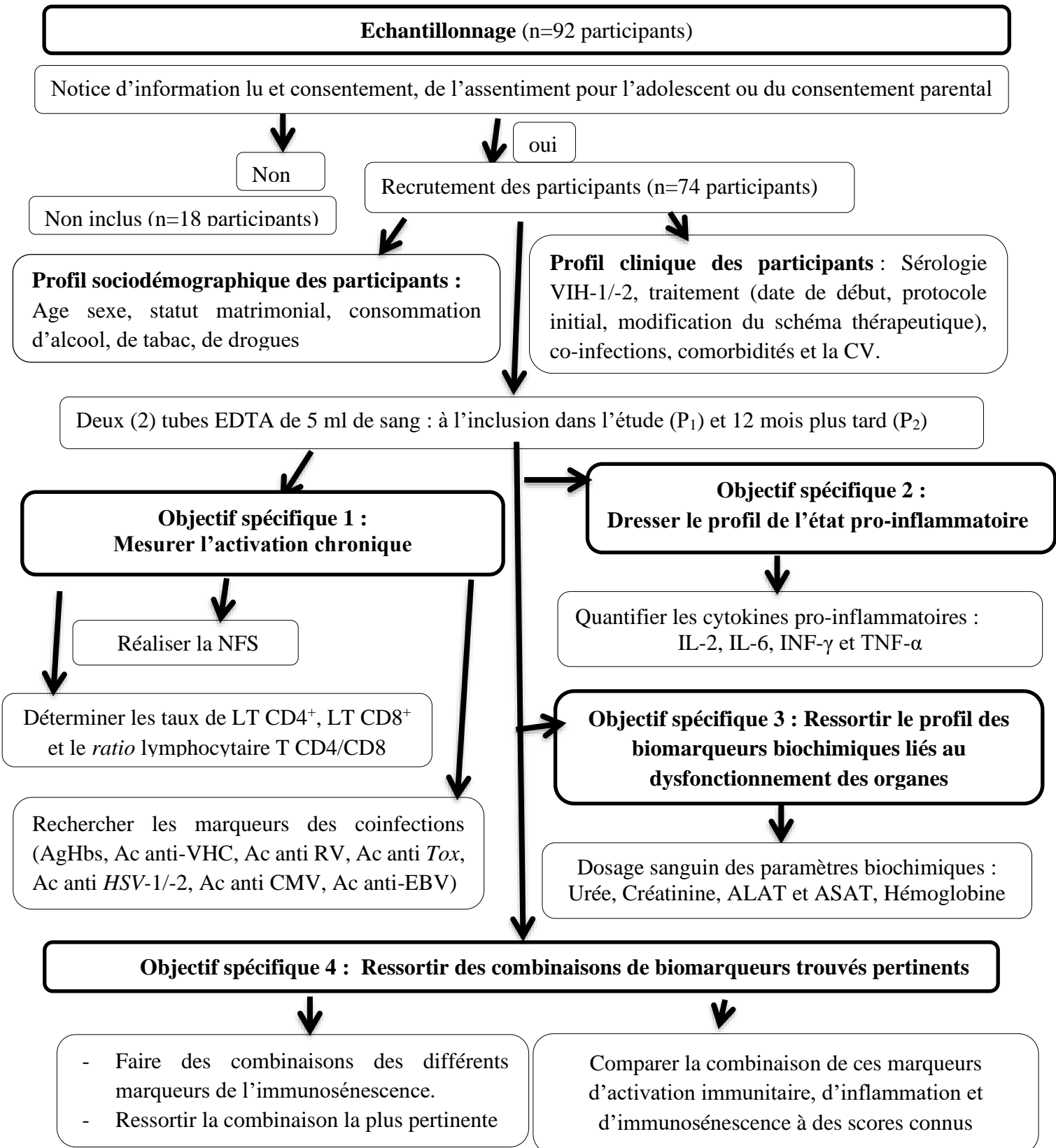


Figure 11: Diagramme synoptique du protocole de recherche

II-2. Echantillonnage

II-2.1. Type et sites de l'étude

C'était une étude longitudinale sur une cohorte dont le suivi a été réalisé sur douze mois (12 mois) allant 20 Novembre 2020 au 20 Novembre 2021 au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé (CHUY) ; les activités ont été réalisées sur différents sites :

- Le Centre de Traitement Agréé (CTA) du CHUY pour le recrutement des participants ;
- Le Laboratoire de Biochimie du CHUY pour les analyses biochimiques ;
- Le Laboratoire d'Hématologie/ Banque de sang du CHUY pour la numération formule sanguine ;
- Le Centre d'Etude et de Contrôle des Maladies Transmissibles ou *Centre for the Study and Control of Communicable Diseases* (CECMT ou CSCCD) de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I a été utilisé pour le stockage des échantillons sanguins, l'immunophénotypage et la quantification des cytokines ;
- Le Laboratoire de Microbiologie de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I pour la recherche des marqueurs viraux et parasitaire ;

II-2.2. Population d'étude

Les échantillons sanguins et les paramètres socio-démographiques et cliniques ont été obtenus des personnes nées VIH positif et venus en consultation au CTA du CHUY. Ils ont été choisis sans distinction de sexe, d'âge, et de tribu, d'après les critères suivants :

Critères d'inclusion

- Être né séropositif au VIH, sous TARV ;
- Avoir une charge virale indétectable au moment de l'inclusion à l'étude (< 50 copies d'ARN/ μ l) ;
- Donner son assentiment pour l'adolescent âgé de 12 à 20 ans ;
- Obtenir le consentement parental pour l'enfant âgé de 0 à 20 ans ;
- Donner son consentement éclairé pour les personnes âgées de 21 ans et plus ;

Critères de non inclusion

- Ne pas être né séropositif au VIH ;
- Ne pas pouvoir donner son assentiment pour l'adolescent âgé de 12 à 20 ans ;
- Ne pas pouvoir obtenir le consentement parental pour l'enfant âgé de 0 à 20 ans ;

- Ne pas avoir donné son consentement éclairé pour les personnes âgées de 21 ans et plus ;

Critères d'exclusion au cours de l'étude

- Abandonner le TARV ;
- Ne plus avoir une bonne réponse virologique (CV indétectable) 12 mois plus tard ;
- Ne pas avoir d'échantillon de plasma à 12 mois ;
- Ne pas respecter les rendez-vous de consultation ;
- Être perdu de vue.

II-2.3. Taille de l'échantillon

Un échantillonnage non probabiliste a été utilisé, afin de permettre à un grand nombre de patients remplissant les critères d'inclusion, de participer à l'étude.

II-3. Procédure de collecte des données

II-3.1. Données socio-démographiques et cliniques

A l'inclusion dans l'étude, pour chaque personne, une fiche technique a été dressée à cet effet (Annexe 4). Après que le participant ait lu la notice d'information, compris le contenu (Annexe 5 et Annexe 6) et signé la fiche du consentement éclairé (Annexe 7 et Annexe 8), de l'assentiment pour l'adolescent (Annexe 9 et Annexe 10) ou du consentement parental (Annexe 11 et Annexe 12), quelques questions lui étaient posées. Les informations manquantes étaient complétées avec le dossier médical du concerné.

Les paramètres recherchés étaient les suivants :

- ❖ Démographiques (âge, sexe) qui étaient regroupés selon la classification OMS reprise par *Elizabeth Glaser Pediatric AIDS foundation* (OMS, 2014; Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, 2018) ;
- ❖ Sociologiques : consommation d'alcool, tabac et d'autres drogues ;
- ❖ Cliniques : comorbidité, durée d'indélectabilité de la CV, date de dépistage, co-infections, stade de l'infection à VIH, type de VIH, le protocole thérapeutique ;

Pour collecter l'ensemble de ces paramètres, deux rencontres avec le participant ont été nécessaires lors des consultations au sein du service, espacées de 12 mois.

II-3.2. Prélèvements

Dans 2 tubes EDTA de 5ml chacun, du sang veineux a été prélevé, entre 7h et 11h du matin et maintenu à température ambiante (15-30° C). En fin de journée, tous les échantillons obtenus étaient transportés au CECMT, accompagnés des fiches techniques correspondantes.

Ces prélèvements et examens ont été réalisés sur les mêmes personnes à l'inclusion de l'étude (P₁) et 12 mois plus tard (P₂).

Le sang total a servi à l'immunophénotypage T, et la Numération Formule Sanguine respectivement à l'aide du système *facscout*, l'automate *Mindray BC-30*. Après centrifugation du sang total à l'aide d'une centrifugeuse de marque *Universal 320 R*, le plasma a été extrait à partir d'une micropipette et aliquoté. Une partie a servi au dépistage des infections à travers la recherche des marqueurs infectieux telques l'AgHbs, les Ac anti-EBV, Ac anti-VHC, Ac anti-RV, Ac anti-*Tox*, Ac anti-HSV-1/-2, Ac anti-CMV, Ac anti-EBV à partir des cassettes de diagnostic suivant le principe d'immunochromatographie et à l'analyse biochimique par le spectrophotomètre. L'autre partie était congelée pour des analyses ultérieures notamment le dosage des cytokines par la technique ELISA (IL-2, IL-6, INF- γ et TNF- α), des marqueurs biochimiques que sont l'urée, créatinine et les transaminases par spectrophotométrie.

II-3.3. Détermination du taux de lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺

❖ *Principe de l'immunophénotypage*

L'immunophénotypage des LT a été réalisé en utilisant le système *facscout*. Ce système a été conçu spécifiquement pour le comptage absolu des LTCD3⁺, LTCD4⁺ et LTCD8⁺ dans le sang total non lavé et non lysé. Ce système a nécessité des tubes de réactifs de types *twin-tubes* prêts à l'emploi. Le premier tube a déterminé le nombre absolu de LT auxiliaires/inducteurs (CD4/CD3 vert) en utilisant une combinaison de deux couleurs d'Ac, un Ac anti-CD3 humain monoclonal couplé à un colorant en tandem phycoérytrine et un Ac monoclonal anti-CD4 humain conjugué à de la phycoérytrine. Le second tube a déterminé le nombre absolu de cellules T cytotoxiques/suppresseurs les deux tubes ont donnés aussi le nombre absolu des cellules T CD3⁺ ainsi que le ratio lymphocytaire T CD4/CD8 (Mbakam *et al.*, 2020). Le nombre de LT CD4⁺, CD8⁺ et le ratio lymphocytaire T CD3⁺ CD4⁺ / CD3⁺CD8⁺ ont été déterminés par le *Facscout* (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, California, USA) représenté à l'annexe 21.

❖ Procédure de l'immunophénotypage

La procédure utilisée a été décrite par Okomo et collaborateurs en 2011 (Okomo *et al.*, 2011). Les échantillons de sang ont été recueillis dans les tubes EDTA puis ont été homogénéisés pour mélanger convenablement le sang. Pour chaque échantillon, le kit de réactif a été codé et placé dans le poste de travail à la température ambiante. Ensuite les tubes de réactifs ont été homogénéisés en position renversée pendant 5 secondes et en position droite pendant 5 secondes. Puis les tubes de réactifs ont été ouverts à l'aide de la station de perçage, refermés et maintenus en position verticale. Dans chacun des tubes de réactifs (CD4/CD3 et CD8/CD3) 50 µl de sang total ont été introduit, les tubes ont été fermés et passés à l'agitateur pendant 5 secondes après quoi, le mélange a été incubé dans la station de travail pendant 60 minutes au moins, à 25°C à l'obscurité pour permettre le marquage au fluorochrome. Une fois l'incubation terminée, les tubes ont été décapuchonnés et 50 µl de solution de fixation (5 % de formaldéhyde) ont été pipetés dans chaque tube de réactif. Les tubes de réactifs ont été de nouveau encapuchonnés, et passés verticalement à l'agitateur pendant 5 secondes (Dambaya *et al.*, 2019). Après être passés à l'agitateur, le comptage des cellules a été réalisé par le passage des tubes dans l'appareil *Facscout* d'abord le tube CD4/CD3 puis le tube CD8/CD3 (Okomo *et al.*, 2011).

❖ Interprétation des résultats

Il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection VIH, fondées sur les manifestations cliniques et les anomalies biologiques mais celle qui a été utilisé pour interpréter les résultats de la présente étude est celle de l'OMS, 2006 et est consigné dans le Tableau II (OMS, 2006a).

Tableau II: Interprétation des résultats des paramètres de l'immunophénotypage (OMS, 2006 a)

Cellules	Valeur (Cellules/mm ³)	Indications
Lymphocytes TCD4⁺	500-1600	Pas de déficit
	350-499	Immunodépression modérée
	200-349	Immunodépression avancée
	< 200	Immunodépression sévère
Lymphocytes TCD8⁺	100-1200	Pas de trouble
	>1200	Inflammation
	< 100	Lymphopénie T CD8 ⁺
Ratio lymphocytaire CD4/CD8	< 1	Trouble
	≥1	Pas de trouble

II-3.4. Détermination de la population cellulaire sanguine

❖ *Principe de l'hémogramme*

L'hémogramme a été réalisé à l'aide de l'automate *Mindray BC-30* (Annexe 21) qui utilise le principe par impédance, méthode de référence. Une suspension de sang dans un diluant conducteur était aspirée et passée entre deux électrodes, chaque cellule sanguine qui n'était pas conductrice, entraînait une baisse de la conductivité électrique, la chute de tension est proportionnelle à la taille de la cellule et ces impulsions sont comptées (BD Biosciences 2350 Qume Drive San Jose, CA, 2000; Hien, 2010).

❖ *Procédure*

C'est celle décrite par Bernard et collaborateurs en 1998 (Bernard *et al.*, 1998). Le tube contenant l'échantillon était placé sur un agitateur magnétique puis décapuchonné, par la suite les identifiants du participant étaient introduits dans la machine. Ensuite le tube contenant l'échantillon était introduit dans un cylindre pendant une dizaine de minutes après quoi retiré et décapuchonné (Bernard *et al.*, 1998).

❖ *Interprétation des résultats*

Les valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes hématologiques utilisées sont illustrées dans le tableau III (page 45) ont été utilisés (Bernard *et al.*, 1998).

Tableau III: Valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes décrites par Bernard *et al.*, 1998

Paramètres	Nouveau-nés	Enfants	Hommes	Femmes
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	5-6,2	3,6-5	4,5-6	4-5, 4
HG (g/100ml)	14-20	12-16	13-18	12-16
Hte (%)	44-62	36-44	40-54	35-47
VGM (μ^3 , fl)	100-120	79-93	85-95	85-95
TCMH (pg)	31 -37	26-32	27-32	27-32
CCMH (%)	32-36	32-36	32-36	32-36
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	10-25	4-10	4-10	4-10
PNN ($10^3/\text{mm}^3$)	1,5-7	1,5-7	1,5-7	1,5-7
PNE ($10^3/\text{mm}^3$)	<1	<0,5	<0,5	<0,5
PNB ($10^3/\text{mm}^3$)	0-0,1	0-0,1	0-0,1	0-0,1
Monocyte ($10^3/\text{mm}^3$)	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
PQ ($10^3/\text{mm}^3$)	150-400	150-400	150-400	150-400

Légende : GR : Globules Rouges ; HG : Hémoglobine ; Hte : Hématie ; VGM : volume globulaire moyen ; GB : Globules blancs ; PNN : Polynucléaires Neutrophiles ; PNE : Polynucléaires Eosinophiles ; PNB : Polynucléaires Basophiles ; PQ : Plaquettes

II-3.5. Dépistage des infections virales et parasitaire

La liste du matériel utilisé pour la réalisation du dépistage a été consignée à l'Annexe 19.

a) Sérologie du VHB (Patassi *et al.*, 2015).

Selon les instructions du fabricant du VHB 5 en 1 *Combtest (S/P)* (Nantong, *Diagnos Biotechnologyco., China*) pour le dépistage de l'infection à VHB, *One Site HBV- 5 Rapid Test* est un test immunochromatographique qualitatif basé sur la détection des marqueurs de l'hépatite virale B qui inclut l'AgHBs, l'Ac de surface du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBs), l'Ag de l'enveloppe du virus de l'hépatite B (AgHBe), l'Ac de l'enveloppe du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBe), l'Ac de la capside du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBc) dans le plasma de l'échantillon.

❖ *Principe du test*

One site HBV-5 Rapid Test est un test immunochromatographique contenant 5 bandelettes assemblées dans une cassette. Chaque bandelette est composée d'un échantillon, d'une particule d'or colloïdale conjuguée, une membrane de nitrocellulose pré-codée avec une ligne contrôle (C) et une ligne test (T), et une zone absorbante. C'est un test qualitatif qui repose sur la méthode sandwich et comportant deux Ac. Lorsqu'un volume adéquat de l'échantillon est mis dans le puits de la bandelette, l'échantillon migre par capillarité.

❖ *Réalisation du test*

Ce test a été réalisé par la procédure décrite par Patassi et collaborateurs en 2015 (Patassi *et al.*, 2015). Un test permettant la détermination des cinq (5) marqueurs sériques du VHB était utilisé, la procédure était la suivante : les plasmas étaient ramenés à la température ambiante (15°C à 30°C), retirer la cassette de son emballage et l'étiqueter en fonction du code de chaque participant puis déposé 2 à 3 gouttes de sérum dans les zones de dépôt de l'échantillon à l'aide des compte gouttes provenant du kit. Ensuite, les résultats étaient lus après un intervalle de temps de 10 à 15 min à l'aide d'un minuteur.

❖ *Interprétation des résultats*

Résultat positif : des lignes rouges apparaissent dans la zone-contrôle (C) et la zone-test (T) de la bandelette. Toute couleur rouge visible apparaissant dans la zone test doit être interprétée comme un résultat positif.

Hépatite aiguë : si le résultat du test était positif pour l'AgHBs, AcHBc (IgM), l'AgHBe et l'ADN

Hépatite guérie : si le résultat du test était positif pour l'AcHBc (IgG) uniquement ;

Porteur inactif de l'AgHBs : si le résultat du test était positif uniquement pour l'AgHBs, AcHBc et AcHBe ;

Hépatite Chronique avec un VHB sauvage : si le résultat du test était positif uniquement pour AgHBs, AcHBc, AgHBe, et ADN

Hépatite Chronique mutant Pré-C : si le résultat était positif uniquement AgHBs, AcHBc, AcHBe, ADN

Hépatite chronique occulte : si le résultat était positif uniquement AcHBc, ADN

Cirrhose active : si le résultat était positif uniquement pour AgHBs, AcHBc, ADN

Cirrhose inactive : si le résultat était positif uniquement pour AcHBc, AcHBe

Sujet vacciné : si le résultat était positif uniquement pour l'AcHBs

Immunisation naturelle : si le résultat était positif uniquement l'AcHBs et l'AcHBc

Résultat négatif : Une ligne rouge apparaît dans la zone-contrôle (C). La barre rouge de la zone test (T) n'apparaît pas sur la bandelette

Résultat non validé : Si la barre rouge n'apparaît pas dans la zone-contrôle (C) de la bandelette et même si une barre rouge apparaît dans la zone-test (T), le résultat n'est pas valide et le test doit être recommencé.

b) Sérologie du VHC (Saillour *et al.*, 2005; Depierreux *et al.*, 2007)

Le kit de dépistage du VHC utilisé était le *One Step Rapid Test HCV AB Test Cassettes (S/P) (Hightop Boitech, China)*. Il a été question de rechercher la présence ou l'absence d'Ac anti-VHC.

❖ Principe du test

Le test de recherche de l'Anticorps anti-virus de l'hépatite C (Ac anti-VHC) est un test d'immunochromatographie. La cassette est préenrobée d'Antigène du Virus de l'Hépatite C (Ag-VHC) de capture au niveau de la zone test et de l'Ac anti-immunoglobuline G de chèvre au niveau de la zone contrôle. Pendant le test l'échantillon de plasma contenant les Ac recherchés réagit avec le conjugué colloïdal préenrobé avec l'Ac de chèvre anti-Ag-VHC de capture. L'échantillon se déplace sur la membrane chromatographique de nitrocellulose et forme en cas de réaction positive une ligne rouge lors de la formation du complexe immun Ac anti-VHC- Ag VHC.

❖ *Procédure du test*

Ce test a été réalisé par la procédure décrite par Saillour et collaborateurs en 2005 (Saillour *et al.*, 2005). Les cassettes, les échantillons des patients et les témoins étaient amenées à température ambiante (15-30°C) afin d'éviter la condensation d'humidité sur la membrane, ensuite la cassette était enlevée de son récipient desséché. Lorsqu'on était prêt à exécuter le test, une cassette était étiquetée avec le code d'identification du participant, puis on déposait 2 à 3 gouttes de plasma dans les zones de dépôt de l'échantillon de la cassette et l'on attendait pour la lecture après un délai de 5-20 minutes.

❖ *Interprétation des résultats*

Résultat négatif : l'apparition d'un seul témoin de couleur rouge dans la zone control en l'absence de ligne de couleur dans la zone test indique un résultat négatif.

Résultat positif : l'apparition de deux bandes rouges, une au niveau de la zone témoin et l'autre au niveau de la zone control indique un résultat positif.

c) Sérologie de détection d'EBV

La sérologie pour la recherche du statut virologique à EBV des échantillons a été réalisée par une méthode qualitative utilisant des Tests de *Diagnostic Rapid Epstein Barr* (EB)-IgM *antibody*, selon les instructions du fabricant du kit (*Biocare co.LTD.*, Beijing) (Njiki *et al.*, 2021).

❖ *Principe du test*

C'est un test de dépistage d'immunochromatographie rapide. La cassette est pré-enrobée d'Ag-EBV de capture au niveau de la zone test et de l'Ac anti immunoglobuline G de chèvre au niveau de la zone contrôle. Pendant le test l'échantillon de plasma réagit avec le conjugué colloïdal pré-enrobée avec l'Ac de chèvre anti-Ag-EBV de capture. L'échantillon se déplace sur la membrane chromatographique de nitrocellulose et forme en cas de réaction positive une ligne rouge lors de la formation du complexe immunitaire Ac anti-Ag EBV- Ag EBV.

❖ *Procédure du test*

Ce test a été réalisé par la procédure décrite par Patassi et collaborateurs en 2015 (Patassi *et al.*, 2015). Les cassettes, les échantillons des patients et les témoins étaient amenées à température ambiante (15-30°C) afin d'éviter la condensation d'humidité sur la membrane, ensuite la cassette était enlevée de son récipient desséché. Lorsqu'on était prêt à exécuter le test, une

cassette était étiquetée avec le code d'identification du participant, ensuite on déposait 2 à 3 gouttes de plasma dans les zones de dépôt de l'échantillon de la cassette et l'on attendait pour la lecture après un délai de 15-20 minutes.

❖ *Interprétation des résultats*

Résultat négatif : l'apparition d'un seul témoin de couleur rouge dans la zone control en l'absence de ligne de couleur dans la zone test indique un résultat négatif.

Résultat positif : l'apparition de deux bandes rouges, une au niveau de la zone témoin et l'autre au niveau de la zone control indique un résultat positif

IgM positif : indique une infection récente (Patassi *et al.*, 2015)

d) Sérologie de détection de CMV, HSV 1/2, Tox et le virus de la rubéole

Le kit *One Step TORCH IgM/IgG (TOX IgM/IgG, RV IgM/IgG, CMV IgM/IgG, HSV-1/2IgM/IgG (Bioneavan co.LTD., NO.18 Ke YuanLu, GongYeKaiFaQu, Huang Cun Zhen AaXing County, Beijing)* a été utilisé à cet effet. Ce test a servi à déterminer le statut viral aigu/diagnostiqué envers les Ac TORCH, en détectant les Ac dirigés contre cinq micro-organismes qui causent des infections suivantes : *Tox*, *RV*, *CMV*, le *HSV -1/- 2* (Njiki *et al.*, 2022).

❖ *Principe du test*

Sérologie a été faite à l'aide de la technique d'immunochromatographie sur cassette (Camara *et al.*, 2022). La détection rapide d'Ag parasitaires, ou viraux par immunochromatographie sur membrane consiste à déposer l'échantillon à tester (sang, urines, selles, LCR, pus) à l'une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support plastique ou carton. Si l'Ag recherché est présent, il se lie avec un Ac marqué le plus souvent à l'or colloïdal. Sous l'effet d'un tampon lyse migration, les complexes Ag-Ac migrent par capillarité et sont arrêtés par des Ac de capture fixés sur la membrane. L'apparition des bandes est rapide en 15 à 20 mn (Aubry et Gauzene, 2018).

❖ *Procédure du test*

Ce test a été réalisé par la procédure décrite par Audrey et Gauzene en 2018 (Aubry et Gauzene, 2018). Les cassettes, les échantillons des patients et les témoins étaient amenées à température ambiante (15-30°C) afin d'éviter la condensation d'humidité sur la membrane, ensuite la cassette était enlevée de son récipient desséché. Lorsqu'on était prêt à exécuter le test, une

cassette était étiquetée avec le code d'identification du participant, puis on déposait 2 à 3 gouttes de plasma dans les zones de dépôt de l'échantillon de la cassette et l'on attendait pour la lecture après un délai de 15-20 minutes.

❖ **Interprétation des résultats**

Résultat négatif : l'apparition d'un seul témoin de couleur rouge dans la zone control en l'absence de ligne de couleur dans la zone test indique un résultat négatif

Résultat positif : l'apparition de deux bandes rouges, Un résultat positif se traduit par l'apparition d'une ligne colorée. L'excès de complexe conjugué continue à migrer et est immobilisé par un Ac (anti-lapin ou anti-souris), l'accumulation des complexes colorés entraîne l'apparition d'une ligne colorée, cette seconde ligne ou ligne de contrôle valide le bon fonctionnement de la réaction une au niveau de la zone témoin et l'autre au niveau de la zone contrôle indique un résultat positif

IgM positif : indique une infection récente

IgG positif : indique un infection ancienne (Aubry et Gauzene, 2018).

II-3.6. Quantification des paramètres biochimiques

a) Quantification de l'Alanine Aminotransférase et de l'Asparagine Aminotransférase

Cet examen a servi à quantifier les volumes de ces transaminases dans le plasma.

C'était une technique enzymatique réalisée à l'aide du *kit cromatest linear ALAT/GPT BR IFCC* (fédération internationale de chimie clinique) méthode enzymatique UV Cinétique (*Linear Chemicals, S.L.U. Joaquim Costa 18 2^a planta. 08390 Montgat, Barcelona, Spain*) et à partir d'un spectrophotomètre (semi-automate UV/Visible (Kenza-Max) (Kone, 2018; Young, 2000).

D'après le fabricant du réactif, les quantifications sont basées sur une mesure cinétique des transaminases sériques dans un système réactionnel dont la finalité est l'oxydation du coenzyme nicotinamide adénosine dinucléotide (NADH, H⁺). L'ASAT catalyse la transformation de l'aspartate en oxaloacétate. L'oxaloacétate formé est réduit en malate en présence d'une quantité connue de coenzyme NADH, H⁺ et du malate déshydrogénase, cette procédure est résumée dans la figure 12. La cinétique de cette dernière réaction est déterminée par les mesures successives de l'absorbance du coenzyme NADH, H⁺ à 340 nm. De cette cinétique est déduite la concentration de l'ASAT. Tandis que la transamination de l'alanine en pyruvate est réalisée en présence de l'ALAT. Le pyruvate obtenu est réduit en lactate en

présence du coenzyme NADH, H⁺ et du lactate déshydrogénase, cette procédure est résumée dans la figure 13. La cinétique de cette dernière réaction permet de déterminer la concentration de l'ALAT à 340 nm (Annexe 22).



Figure 12: Equation de dégradation la réaction de l'ALAT (Young, 2000)

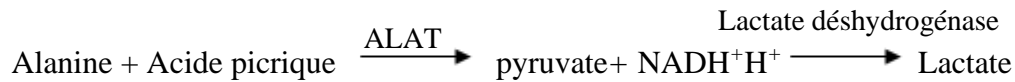


Figure 13: Equation de dégradation la réaction de l'ASAT (Young, 2000)

❖ **Mode opératoire du spectrophotomètre** (Kone, 2018)

Le laboratoire de biochimie du CHUY utilise un semi-automate de spectrophotométrie UV/Visible (Kenza-Max). Après avoir allumé l'appareil, l'autotest et la calibration étaient réalisées, 1,5 ml d'eau distillée était introduite, puis aspirée à l'aide du bouton *PUSH*. Après que la page d'accueil ai été affichée, la température de 37°C était atteint après un délai de 15 min et vérifiée sur le tableau pour une optimisation des composantes optiques. Par la suite les réactifs étaient portés à température ambiante. En paramétrant manuellement, le test et la longueur d'onde étaient choisis après les calibrations et les contrôles par la suite les tests de séries étaient réalisés, en introduisant les échantillons pour analyser et juste après, la lecture de la densité optique. Le résultat obtenu était introduit dans un automate manuellement à partir d'un logiciel AGMSOFT-v-10.

❖ **Procédure**

La procédure utilisée a été décrit par Young en 2000 (Young, 2000). Elle a consisté à ramener les réactifs et les échantillons à température ambiante (15-30°C), introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique un réactif 1 de 1000 µl puis laisser la température s'équilibrer à 37°C. Ensuite un volume de 100 µl du calibrateur du control ou de l'échantillon a été ajouté, le mélange était homogénéisé pendant une minute et l'absorbance initiale à 340 nanomètres était lue puis toutes les 60 secondes pendant 3 minutes. Enfin la moyenne des variations d'absorbance était mesurée par minutes. Pour le matériel utilisé, voir Annexe 23.

Validation des résultats

La validation technique était réalisée à partir des échantillons contrôles normales et pathologiques qui étaient passés régulièrement en début de série. Les résultats contrôles étaient relevés sur un cahier de contrôle dans le tableau de Levys. La validation biologique était assurée par un médecin biologiste qui vérifiait régulièrement la validité des résultats sur le plan clinique.

❖ *Interprétation des résultats*

Les taux d'ALAT normaux sont compris entre 17-59 unités par litre. Les taux d'ASAT normaux sont compris entre 10-50 unités par litre (Kone, 2018).

b) Dosage de la créatinine

Une méthode enzymatique a été utilisée pour déterminer les niveaux de créatinine dans le plasma. C'est une dégradation enzymatique de la créatinine qui aboutit en fin de chaîne à la production d'eau oxygénée. Cette production d'eau oxygénée est ensuite quantifiée par une dernière réaction enzymatique. Le *kit cromatest linear* créatinine méthode cinétique colorimétrique temps fixe (*linear chemicals, S.L.U. Joaquim Costa 18 2^a planta. 08390 Montgat, Barcelona, Spain*) a été utilisé, avec un semi-automate de spectrophotomètre UV/Visible (Kenza-Max) (Kone, 2018).

❖ *Principe du dosage de la créatinine*

Cette méthode est basée sur une modification de la réaction d'origine au picrate (Jaffé, 1886) dont l'équation est sur la figure 14. La créatinine en milieu alcalin réagit avec les ions picrate formant un complexe rougeâtre. Le taux de formation du complexe mesuré par l'augmentation de l'absorbance dans un intervalle de temps prédéfini, est proportionnel à la créatinémie dans l'échantillon. Elle est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 510 nanomètres. Les échantillons de sérum et de plasma contiennent des protéines qui réagissent de manière non spécifique dans la méthode de Jaffé (Kone, 2018).

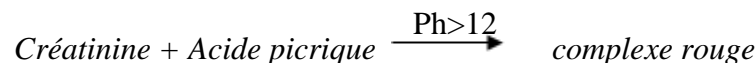


Figure 14: Equation de la réaction de Jaffé (Jaffé, 1886)

❖ **Procédure**

La procédure a été décrite par Tietz en 1995 et a consisté à préincuber les réactifs, les échantillons et contrôles à la température de réaction (15-30°C). A partir de l'eau distillée le zéro du photomètre a été ajusté, par la suite 1ml du réactif et 10 µl de l'échantillon étaient mélangés délicatement, enfin la cuve était insérée dans la cellule à lecture à température contrôlée, et le chronomètre était lancé (Tietz, 1995). Pour le matériel utilisé, voir annexe 23.

L'absorbance était notée à 510 nm après 30 secondes (A1) et après 90 secondes (A2) de l'ajout de l'échantillon ou du standard. Comme le présente la formule de la figure 15 ci-dessous.

$$\frac{(A_2-A_1) \text{ échantillon}}{(A_2-A_1) \text{ standard}} \times C \text{ standard} = \text{mg/dl de créatinine}$$

Figure 15: Formule de la concentration pondérée de la créatinémie (Tietz, 1995).

❖ **Contrôle qualité du test**

L'usage d'un standard pour calculer les résultats a permis d'obtenir une précision indépendante du système ou de l'instrument utilisés. Pour assurer un contrôle de qualité approprié, chaque test a inclus un ensemble de contrôles (normal et anormal), traités comme ayant des valeurs inconnues. Quand les valeurs étaient hors de la plage définie, on vérifiait l'instrument, les réactifs et la procédure. Chaque laboratoire doit établir ses propres plans de contrôle de qualité interne et les mesures correctives, dans le cas où les résultats des contrôles sont hors des tolérances acceptables (Tietz, 1995).

Méthodes enzymatiques (Kone, 2018; Tietz, 1995)

L'équation de dégradation enzymatique de la créatinine est décrite par la figure 16.

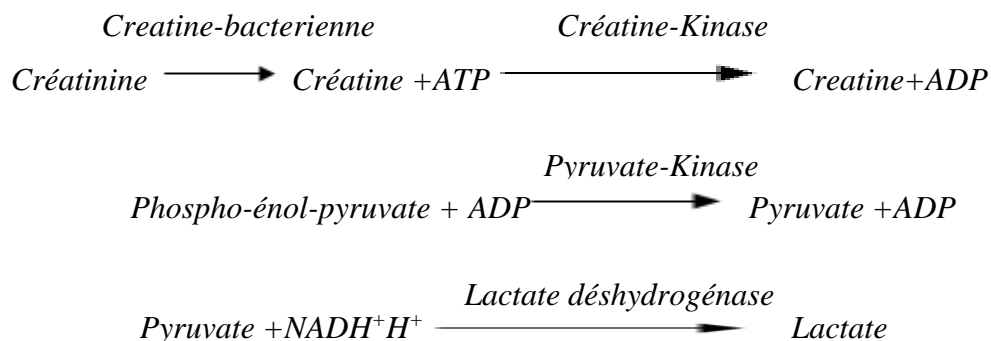
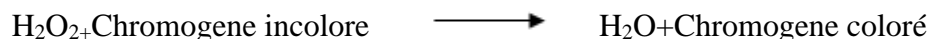
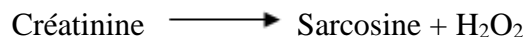


Figure 16: Equation de la dégradation enzymatique de la créatinine (Tietz, 1995)

Legende : ATP :Adenosine Triphosphate ; ADP : Adenosine Diphosphate ; NAD⁺ : nicotinamide adénosine dinucléotide ; NADH.H⁺ : nicotinamide adénosine dinucléotide La cinétique décroissante de disparition du NADH.H⁺ suivant une densité optique de 340 nm est proportionnelle à la quantité de créatinine initiale présente

Action d'une oxydase spécifique (Figure 17, page 54)



Chromogène incolore : 4-aminophenazone+acide 3-5 dicholo 2 hydroxy benzène sulfonique ;

Chromogène coloré : Complexe quinone-imine rouge (absorbe une 520 nm)

Figure 17: Equation de la dégradation par oxydation spécifique de la créatinine (Tietz, 1995)

Tableau IV: Réactifs utilisés dans le dosage de la créatinine sérique et leurs concentrations

Réactifs	Concentration	Dosage
Etalon	La créatinémie 136,2 µmol/l (15 mg/l)	-Mélanger 250µl du réactifs
Réactif R1 (1vol)	Acide picrique 8 ; 8 mmol/l (2,01g/l)	R1+50µl de l'échantillon à 37°C
Réactif alcalin		puis ajouter 250µl du réactifs R2
Réactif R2 (1vol)	Soude 0,4 mmol/l (16 g/l)	-Mesurer l'absorbance à 492
Réactif alcalin		nanomètres

Legende : **Stabilité à l'abri de la lumière** : Un (1) mois à 20-25°C. **Limite de linéarité** : 1326 µmol/l. **Valeur usuelle** : H=71-115 µmol/l et F=53-106 µmol/l

c) Dosage de l'urée

C'est une technique enzymatique au cours de laquelle l'uréase hydrolyse l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone. Le kit Uree/BUN BR Uréase/GIDH méthode enzymatique UV Cinétique (*Linear Chemicals, S.L.U. Joaquim Costa 18 2^a planta. 08390 Montgat, Barcelona, Spain*) a été utilisé, avec un semi automate de spectrophotomètre UV/Visible (Kenza-Max) (Kone, 2018).

❖ Principe

Elle repose sur l'hydrolyse de l'urée par l'uréase en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac ainsi produit s'est changé en glutamate par le glutamate déshydrogénase (GIDH) en présence de la NADH et de l'oxoglutarate. La diminution d'absorbance de la réaction mesurée à 340 nm résultant de l'oxydation de la NADH en NAD⁺, est proportionnelle à l'urémie présente dans l'échantillon comme le présente la formule de la figure 18 (Young, 2000; Kone, 2018).

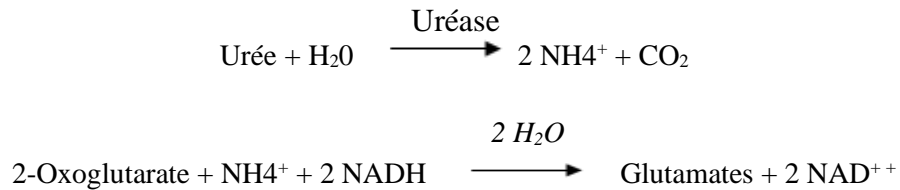


Figure 18: Equation de la dégradation de l'Urée (Young, 2000)

❖ **Procédure**

Elle a été décrite par Young en 2000 et a consisté à préincuber le réactif de travail, les échantillons et le standard étaient mis à la température de réaction. Avec de l'eau distillée, le zéro du photomètre était ajusté, en suite 1 ml du réactif de travail et 10 µl de l'échantillon étaient pipeté dans des cuves puis mélangé doucement par retournements. Par la suite la cuve était mise dans le compartiment de lecture de l'appareil et chronométrer enfin l'absorbance était lu à 340 nm exactement après 30 secondes (A₁) et exactement 90 secondes plus tard (A₂). Pour le matériel utilisé, voir annexe 22 comme le présente la formule de la figure 19.

Calculer la différence d'absorbances.

$$\frac{(A_2 - A_1) \text{ échantillon}}{(A_2 - A_1) \text{ standard}} \times C \text{ standard} = \text{mg/dl de l'urée}$$

Figure 19: Formule de la concentration pondérée de l'urée (Young, 2000)

Les échantillons dont les concentrations étaient supérieures à 500 mg/dl étaient dilués à la proportion de 1/2 avec l'eau physiologique ; puis retestés. Multiplier les résultats par 2.

❖ **Contrôle qualité du test**

L'usage d'un standard pour calculer les résultats a permis d'obtenir une précision indépendante du système ou de l'instrument utilisés. Pour assurer un contrôle de qualité approprié, chaque test doit inclure un ensemble de contrôles (normal et anormal), traités comme ayant des valeurs inconnues. Quand les valeurs étaient en dehors du seuil défini, on vérifiait l'instrument, les réactifs et la procédure. Chaque laboratoire doit établir ses propres plans de contrôle de qualité interne et les mesures correctives, dans le cas où les résultats des contrôles sont hors des tolérances acceptables (Young, 2000).

Solution de travail : Les deux réactifs sont prêts à l'emploi. En cas d'utilisation de la technique en mode Mono réactif mélanger 5 volumes du réactif 2 (solution tampon) + 1 volume du réactif 1 (solution d'enzyme).

Tableau V: Réactifs utilisés dans le dosage de l'urée et leurs concentrations

Réactifs	Concentrations	Dosage
Réactif tampon 1	Tris HCL Ph=7,6 100 mmol/l	Mélanger 480 µl du réactif R1+
Réactif tampon 2	α-Cetoglutarate de sodium 9 mmol/l ADP 0,7mmol/l NADH 0,18 mmol/l Urease ≥ 7000U/I GLDH ≥ 2000 U/l	6 µl de l'échantillon pendant 5 nm d'incubation à 37°C puis ajouter 120 µl réactif R2 pendant 2 nm ; Mesurer l'absorbance à 340 nm

Stabilité : un jour à température ambiante ; sept jours à 4°C ; au moins six 6 mois congelé à -20°C. Limite de linéarité : 67 mmol/l et valeur usuelle : 2,14-11,07 mmol/l

II-3.7. Quantification des cytokines

Le dosage de l'IL-2, IL-6, INF- γ et TNF- α a été réalisé à partir d'un kit ELISA de *RayBiotech*, et la lecture des densités optiques grâce à l'automate *de Human Reader (RayBiotech, Wiesbaden, Germany)* (Annexe 23).

❖ *Principe*

C'était un ELISA sandwich qui reposait sur la fixation spécifique d'un Ag à son Ac. Il consiste à piéger, entre un Ac de capture incorporé sur la plaque et un Ac de détection conjugué à la biotine, les Ag d'intérêt. L'Ac de détection va fixer un complexe Streptavidine+Peroxydase, et la révélation du complexe immun est faite par addition du substrat de l'enzyme (*RayBiotech, 2021*).

❖ *Procédure*

Préparation des réactifs : Après avoir ramené tous les réactifs et échantillons à température ambiante (18 - 25 °C). Le diluant de dosage B (élément E), était dilué 5 fois avec de l'eau déminéralisée ou distillée avant utilisation pour obtenir un diluant de dosage B de 1X. Le diluant de test A (article D), était utilisé pour la dilution du sérum et échantillons de plasma. La dilution suggérée pour le sérum/plasma normal était de 2 fois.

Préparation de l'étalon (IL-2, IL-6 ; TNF- α , IFN- γ) : a été réalisée selon la procédure décrite dans la figure 20. L'étalon a été préparé selon la procédure décrite par *RayBiotech* dans sa notice en 2021. A partir de 400 µl de diluant de test A (pour échantillons de plasma) dans le flacon des protéines standard de cytokine (élément C) pour préparer un standard de 100 ng/ml. La poudre était dissoute soigneusement par un mélange doux où 60 µl d'étalon de cytokine du flacon de l'élément C, était ajouté dans un tube contenant 940 µl de diluant de test A pour préparer une solution standard de 6000 pg/ml. Par la suite, 300 µl de diluant de dosage A était

pipeté dans chaque tube. La solution d'étalon mère a servi à réaliser une série de dilutions (Figure 20).

Avant chaque transfert, les tubes étaient bien homogénéisés. Le diluant de dosage A a servi d'étalon zéro (0 pg/ml).

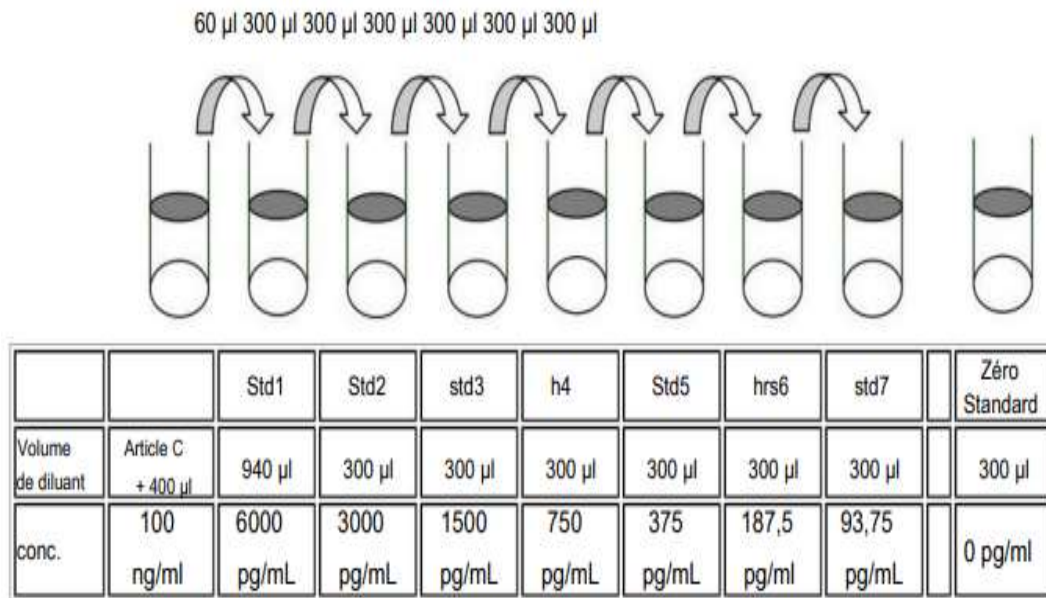


Figure 20: Préparation de la gamme étalon

Un tampon de lavage concentré de 20 ml a été dilué (élément B) dans de l'eau déminéralisée ou distillée pour obtenir 400 ml de tampon de lavage 1X. Par la suite 100 µl de dosage 1X Diluant B (élément E) était ajouté dans le flacon pour préparer un concentré d'Ac de détection (élément F). Après homogénéisation du mélange, le concentré d'Ac de détection était dilué 80 fois avec le diluant de dosage B 1X (élément E) avant d'être utilisé. Ensuite avant d'utiliser le concentré HRP-streptavidine (élément G), il a été homogénéisé, car des précipités peuvent se former pendant le stockage. Le concentré de HRP-streptavidine était dilué 120 fois avec 1X assay Diluent B (Elément E).

Procédure de dosage : la procédure utilisée était décrite par le fabricant comme suite, les barrettes de 8 puits amovibles étaient étiquetées puis 100 µl d'étalon et échantillon étaient ajoutés dans chacun les puits. Par la suite, les puits étaient couverts et incubés pendant 2h30 minutes à température ambiante en agitant doucement. La solution était jetée et chaque puit était lavé 4 fois en utilisant un laveur automatique avec la solution de lavage 1X (300 µl). Après le dernier lavage, tout le tampon de lavage restant était retiré par aspiration. Après avoir retourné la plaque et l'épongé contre des serviettes en papier propres, 100 µl d'Ac biotinylée préparé était introduit à chaque puits, en suite incubé pendant 1 heure à température ambiante en agitant

doucement le reste de la solution était jeté et le lavage était répété. Ensuite 100 µl de solution de streptavidine+peroxydase préparée était introduit dans chaque puits et l'ensemble était incubé pendant 45 minutes à température ambiante en agitant doucement. Le reste de la solution était jeté et le lavage répété. Par la suite 100 µl de réactif de substrat de TMB (élément H) était introduit dans chaque puits et l'ensemble était incubé pendant 45 minutes à température ambiante en agitant doucement. Enfin, 50 µl de solution d'arrêt (élément I) était introduit dans chaque puits et immédiatement, la lecture s'est faite au spectrophotomètre à 450 nm.

❖ *Obtention des résultats*

Le calcul de l'absorbance moyenne pour chaque ensemble d'étalons a été fait, puis la courbe étalon était tracée à l'aide du logiciel de tracé Sigma, avec la concentration standard sur l'axe des x et l'absorbance sur l'axe des y. Ensuite, la ligne droite la mieux ajustée a été tracée passant par les points standards. Ainsi, en projetant les différentes densités optiques obtenues des échantillons sur la droite, nous avons obtenu la concentration en cytokine dans chaque tube.

II-3.8. Combinaison des marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immunosénescence

La méthodologie du Z-score en santé

Le Z-score est un score seuil, généralement utilisé en pédiatrie dont l'objectif est de détecter si le sujet est « sain » ou « pathologique », relativement à une pathologie (Aguert et Capel, 2018).

En considérant la présente étude,

$$\text{Z-score} = \frac{\text{Valeur usuelle du biomarqueur de l'individu} - \text{Valeur moyenne de la cohorte}}{\text{Ecart-type de la cohorte}}$$

Figure 21: Formule pour calculer le Z-score d'un patient (Aguert et Capel, 2018)

Le Z-score déterminé ici a été la mesure numérique décrivant la relation entre la valeur (chez un participant) et la moyenne des valeurs des participants, le pourcentage d'inertie du Z-score correspond au pourcentage capturant l'essentiel de l'information des biomarqueurs. Le Z-score ainsi calculé, a permis de catégoriser les participants en 2 groupes : les individus ayant un

système immunitaire restauré à ceux avec un système immunitaire sénescence, calculé avec un intervalle de confiance à 90%.

II-4. Analyses statistiques

Les données obtenues étaient saisies sur Excel 2010 puis analysées avec le logiciel *XLSTAT version 2019*. La médiane et les moyennes des biomarqueurs (avec interquartile) étaient calculées. Une comparaison de ces caractéristiques au moyen de tests : du test de Kruskal-Wallis pour les variables qualitative ou d'ANOVA pour les variables quantitatives. P value $< 0,01$ ont été considérées comme fortement statistiquement significatives et lors que P value $< 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. La corrélation entre biomarqueurs était positive et forte avec un coefficient de corrélation de Spearman $\geq 0,5$ et positive et faible si avec un coefficient de corrélation de Spearman compris entre 0 et 0,499 et négative si le coefficient de corrélation de Spearman < 0 .

II-5. Considérations éthiques

Avant le début de cette étude, nous avons eu besoin de :

- L'attestation de recherche des Directeurs de thèse (Annexe 14) ;
- Une autorisation délivrée par le responsable du Centre pour l'Etude et Contrôle des Maladies Transmissibles de la Faculté des Sciences Biomédicales de l'UYI pour le laboratoire (Annexe 15) ;
- Une Clairance éthique délivrée par le Comité Régional d'Ethique de la Région du Centre (Cameroun) pour la Recherche en Santé Humaine (Annexe 16) ;
- Une autorisation délivrée par Monsieur le Directeur Général du Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé (Annexe 17).

Les participants n'ont pas été identifiés dans les publications scientifiques et/ou dans les présentations liées à cette étude. La participation à l'étude était libre et volontaire. Toutes les personnes ayant acceptées de participer à l'étude ont eu la possibilité de se retirer librement.

Risques potentiels : Les enjeux éthiques soulevés par cette étude, peuvent être confrontés aux dommages physiques liés au prélèvement (hématome), psychologiques (gêne liée au questionnaire) et le risque d'infection et de temps.

Précautions : Pour pallier à cela, les prélèvements étaient faits par des personnes compétentes et autorisées dans une salle de prélèvement appropriée, suivant une procédure standard répondant aux normes et à l'aide des appareillages avec le moins de risque de traumatisme. Les personnes les plus

à risque et les plus vulnérables au traumatisme étaient exclues. En cas d'hématome, le participant recevait les soins appropriés relatifs à l'incident. S'il arrivait qu'il se sente inconfortable à répondre à certaines questions, il pouvait être retiré de l'étude sans représailles.

Bénéfices potentiels : Pour cette étude longitudinale, les retombés n'ont pas profité directement aux participants. Toutefois, les résultats de cette étude ont été publiés pour servir à la communauté scientifique. Ils ont permis à l'hôpital et aux autorités compétentes concernées de mesurer l'ampleur du problème d'immunosénescence chez les personnes VIH positif nées de mères séropositives.

Mesures prises pour la confidentialité des données et le respect de la vie privée des participants : Pour limiter ces risques, les mesures suivantes ont été respectivement observées: l'administration d'un formulaire de consentement éclairé s'est faite à chaque participant (Annexes 8,9,10,12,13), un accès restreint aux données à travers des barrières physiques et électroniques; les échantillons ainsi que les outils de collectes des données ont été anonymes pour respecter la confidentialité des participants.

CHAPITRE III :

RÉSULTATS ET DISCUSSION

I. RÉSULTATS

La présente étude a permis de caractériser quelques biomarqueurs d'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable et sous ARV au CHU de Yaoundé.

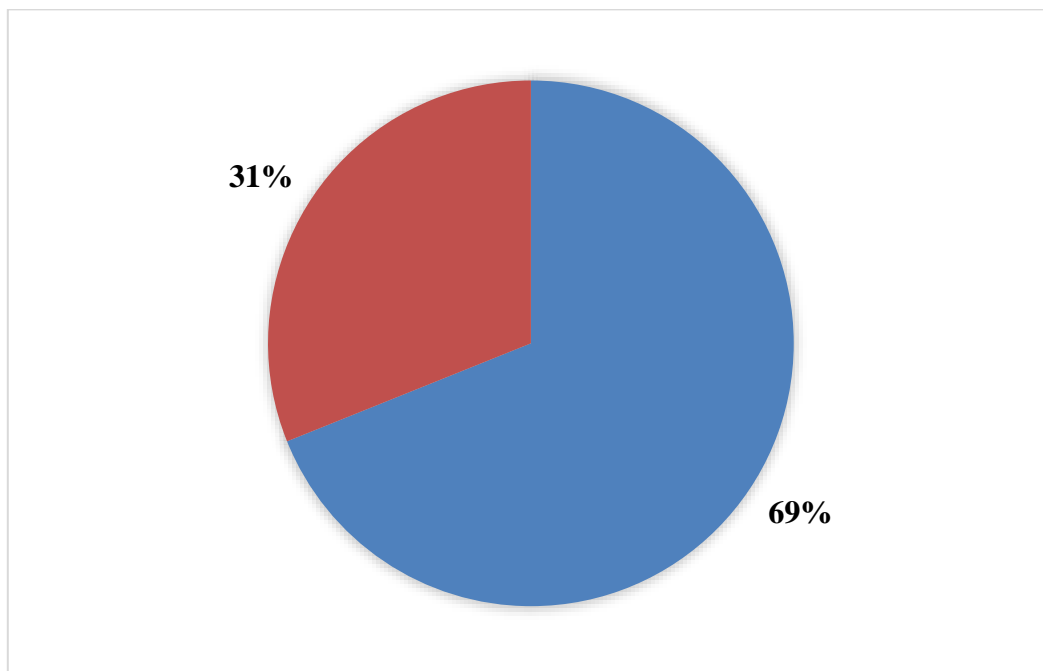
Un total de 74 participants (100 %) étaient inclus dans l'étude.

I-1. PROFIL DES PARTICIPANTS A L'ETUDE

I-1.1. Paramètres démographiques

a) Répartition des participants en fonction du sexe

La figure 22 ci-dessous représente les données démographiques, où le sexe féminin a représenté la grande majorité des participants infectés par le VIH avec 68,92 % (n=51) alors que le genre masculin n'a représenté que 31,08 % (n=23), soit un *sex ratio* de 0,45.



Légende : F : Féminin ; M : Masculin

Figure 22: Répartition des participants en selon du sexe

b) Répartition des participants en fonction des tranches d'âge

Les 74 participants inclus avaient un âge compris entre 3 et 19 ans. L'âge moyen au sein de l'étude a été $9,054 \pm 5,096$ ans. La figure 23 ci-dessous montre que la tranche d'âge la plus représentée était celle de [5-10[soit 33,78% (n=25). En se basant sur la classification proposée par l'OMS (2014), qui stipule qu'une personne est considéré comme un enfant s'il a un âge compris entre 0 à 14 ans et comme adolescent s'il a un âge compris entre 15 ans à 19 ans. Il ressort de cette population que les enfants étaient les plus infectés à 56,76% (n=42 enfants) et avaient un âge compris entre 0 à 9 ans contre 43,24% d'adolescents (n=32) donc l'âge était compris entre 10 ans et 19 ans.

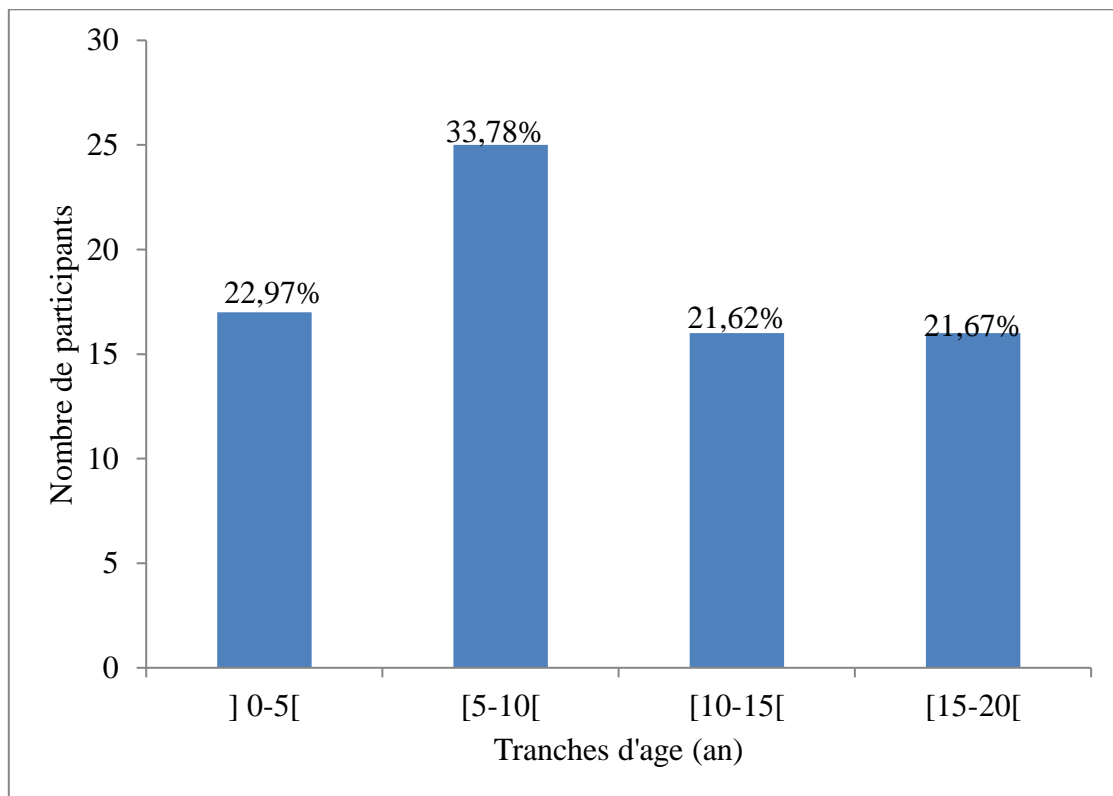


Figure 23: Répartition des participants en fonction des tranches d'âge

c) Répartition des participants en fonction des tranches d'âge et du sexe

Selon la distribution des données en fonction du sexe, il ressort de la figure 24 que quel que soit la tranche d'âge le sexe féminin était le plus affectée. La tranche d'âge la plus affectée dans l'étude était celle de [5-10 [soit 33,78 % (n=25) participants dans cette tranche d'âge le sexe féminin était plus affecté avec 27,02 % (n=20) participants et le sexe masculin seulement 6,76 % (n=5) participants. Dans les tranches d'âge de [0-5[et [15-20[, le sexe féminin était le plus affectée, ses tranches d'âge avec respectivement 13,51 % (n=10) participants chacun. La tranche d'âge où le sexe masculin était le plus infectée étaient celle de [0-5[avec soit 9,45 % (n=7) participants.

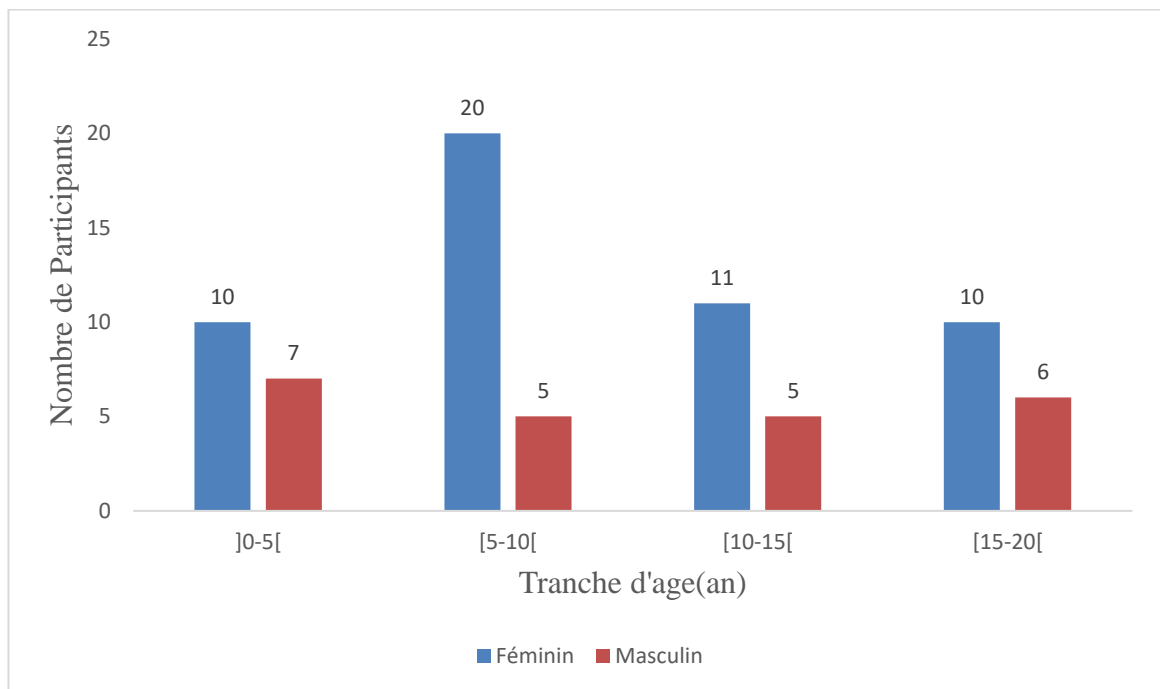


Figure 24 : Répartition des participants en fonction des tranches d'âge et du sexe

I-1.2. Paramètres sociologiques des participants à l'étude

Les paramètres présentés ici ont été trouvés dans la revue de la littérature comme facteurs de risque de l'immunosénescence.

Sur les 74 participants à cette étude, à l'inclusion (Premier prélèvement= P_1), 23 prenaient du tabac (31%), 17 consommaient de l'alcool (22,97%) et 18 d'autres drogues (24%).

Au second prélèvement (P_2), 29 prenaient du tabac (39,19%), 27 consommaient de l'alcool (36,49%) et 31 d'autres drogues (41,9%) (Tableau VI).

Tableau VI: Répartition des participants en fonction de la consommation des drogues

	P_1				P_2			
	<i>n</i> (%)				<i>n</i> (%)			
Tranches d'âge (an)]0-5[[5-10[[10-15[[15-20[]0-5[[5-10[[10-15[[15-20[
Alcool	0	2(8)	2(12,5)	1(6,25)	0	10(40)	0	1(6,25)
Autre drogues	0	0	0	0	0	0	2(12,5)	2(12,5)
Autres drogues +Alcool	0	0	1(6,25)	4(25)	0	0	2(12,5)	4(25)
Autres drogues + Tabac	0	0	4(25)	3(18,75)	0	5(20)	7(43,75)	3(18,75)
Autres drogues + Tabac + Alcool	0	0	1(6,25)	6(37,5)	0	0	1(6,25)	6(37,5)
Tabac	0	0	7(43,75)	1(6,25)	0	1(4)	3	0
Tabac + Alcool	0	0	1(6,25)	0	0	2(8)	1(6,25)	0
Absence de drogue	17(100)	23(92)	0	1(6,25)	17(100)	7(28)	0	0

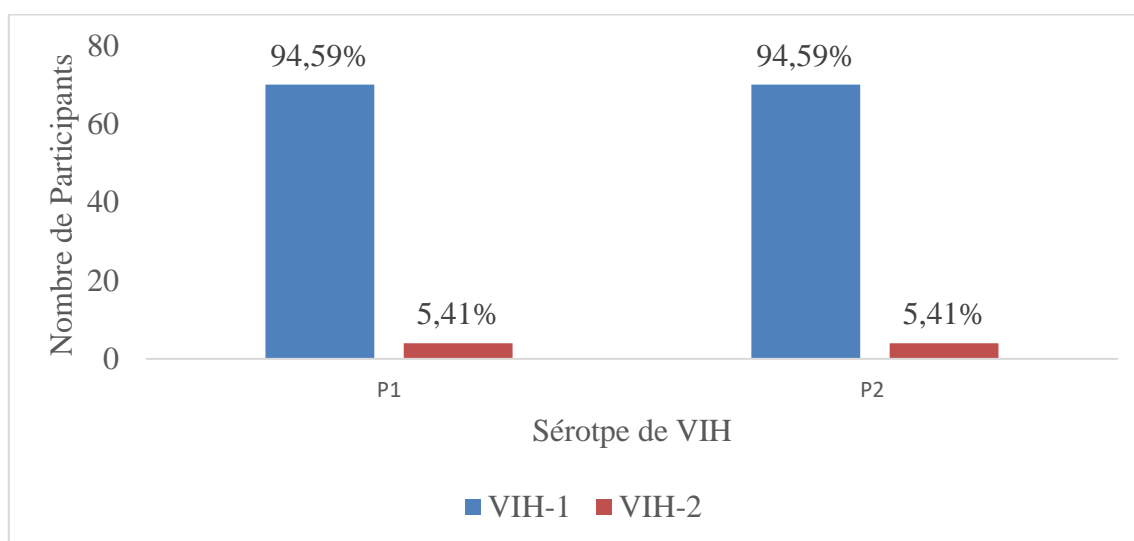
Légende : L'alcool : C'est un produit à potentiel additif important au même titre que les drogues illicites entraînant des dépendances psychiques et physiques en cas de consommation prolongée. (OMS, 2021). Tabac : C'est une plante (*Nicotiana tabacum* et *Nicotiana rustica*) qui contient de la nicotine, une drogue qui entraîne une dépendance et a des effets à la fois stimulants et déprimeurs (OMS, 2021). Drogue : Toute substance d'origine naturelle ou synthétique qui peut modifier la conscience et le comportement de l'utilisateur (OMS, 2021). Autres drogues : Cannabis, mariouina, Metahmphétamine, Kétamine

I-1.3. Paramètres cliniques des participants à l'étude

Les paramètres cliniques présentés ici ont été considérés comme représentatif de la chronicité de l'infection à VIH et/ou facteurs de risque de l'immunosénescence chez les PVVIH.

a) Répartition des participants en fonction du profil sérologique du type de VIH

En utilisant un Test de Diagnostic Rapide (*Combo test*). Il ressort de la figure 25 ci-dessous, que des 74 participants inclus dans cette étude, 94,59% (n=70) étaient infectés par le sérotype VIH-1 contre 5,41% (n=4) participants infectés par le sérotype VIH-2.



Légende : P1 : Premier prélèvement ; P2 : Second prélèvement

Figure 25: Répartition des participants en fonction du type de VIH

b) Répartition des participants en fonction du stade de l'infection à VIH

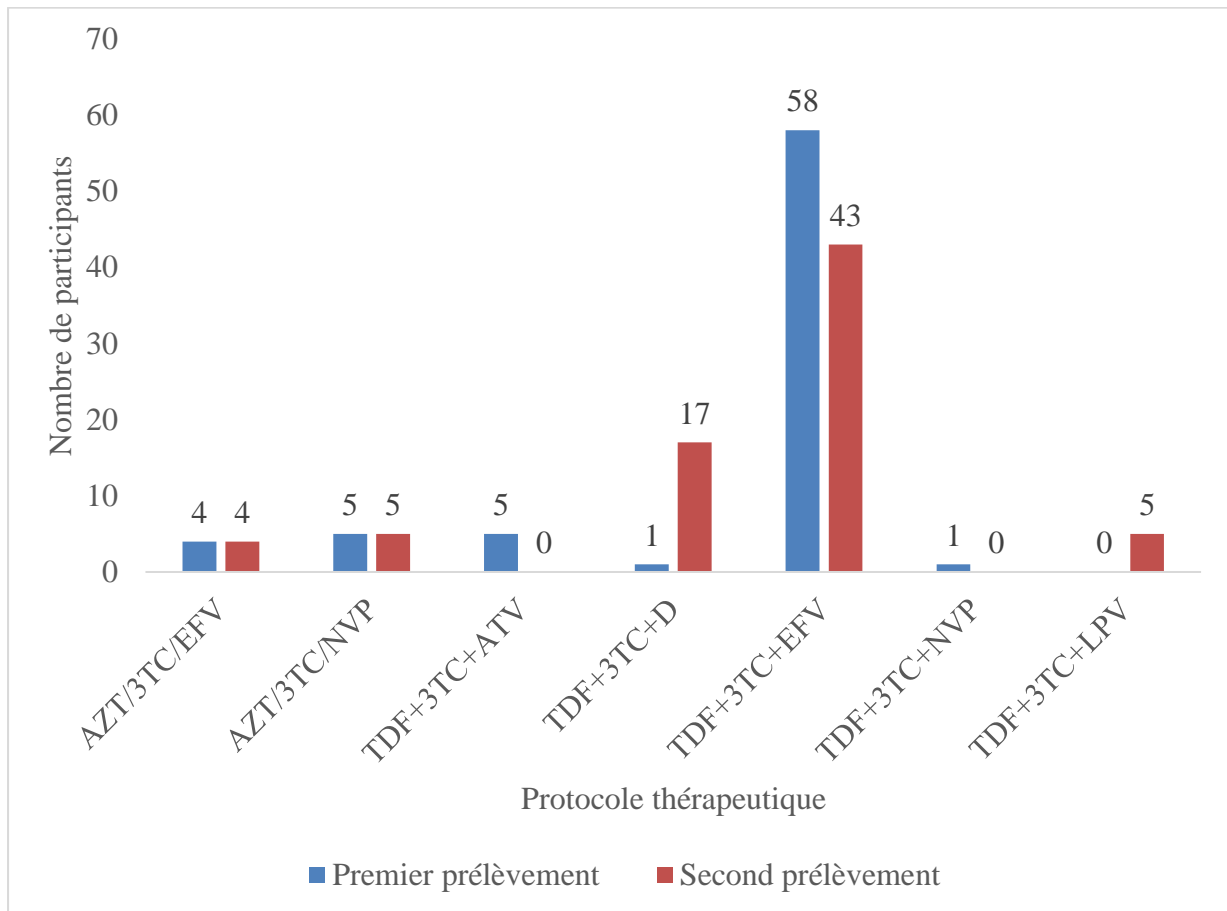
La classification OMS (2006) basée sur les manifestations cliniques de l'infection à VIH, a permis de classer les participants à cette étude. Il ressort du tableau ci-dessous, que durant le suivie 94,59% (n=70) participants infectés par le VIH étaient au stade I de l'infection et 5,41% (n=4) participants au stade II.

Tableau VII: Répartition des participants en fonction du stade de l'infection à VIH

Stade de l'infection à VIH	P1 n(%)	P2 n(%)
I	70(94,59)	70(94,59)
II	4(5,41)	4(5,41)
III	0	0
IV	0	0

c) Répartition des participants en fonction du protocole thérapeutique

En regroupant les participants en fonction du protocole thérapeutique, à P₁ il a été constaté que la ligne la plus utilisée était la première ligne avec 93,24% (n=69) participants. Dans cette ligne le protocole le plus utilisé était TDF/3TC avec 86,96 % (n=60) participants 98,33% (n=59) sous EFV et 1,67% (n=1) sous NVP). Sous AZT/3TC, nous avons un total de 13,04 % (n=9) (dont plus de la moitié sous NVP). A P₂, nous n'avions que 29,73 % (n=22) participants sont passés à un protocole de seconde ligne (Figure 26).



Légende : Ténofovir : TDF ; Lamivudine : 3TC ; Efavirenz : EFV ; Névirapine : NVP ; Azidovudine : AZT ; Atanavir ; ATV ; Dolutogravir : D ; Lopinavir : LPV

Figure 26: Répartition des participants en fonction du protocole thérapeutique

d) Répartition des participants en fonction de la durée du traitement

Selon les résultats sur la durée du traitement, il ressort que la durée moyenne de traitement était de $6,66 \pm 4,16$ ans. La figure 27 ci-dessous montre que 32,43 % (n=24) participants avaient une durée de traitement comprise entre 2 à 4 ans.

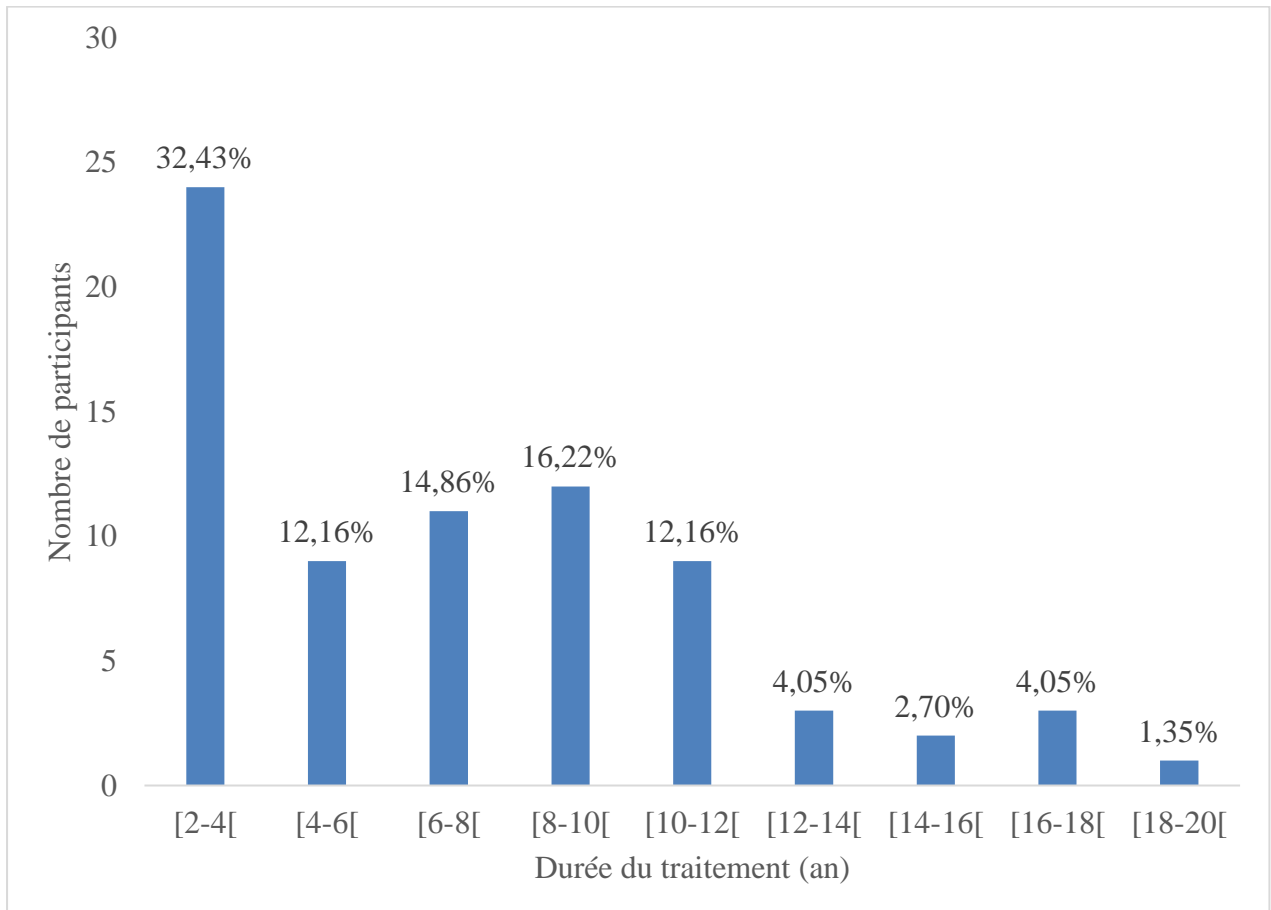
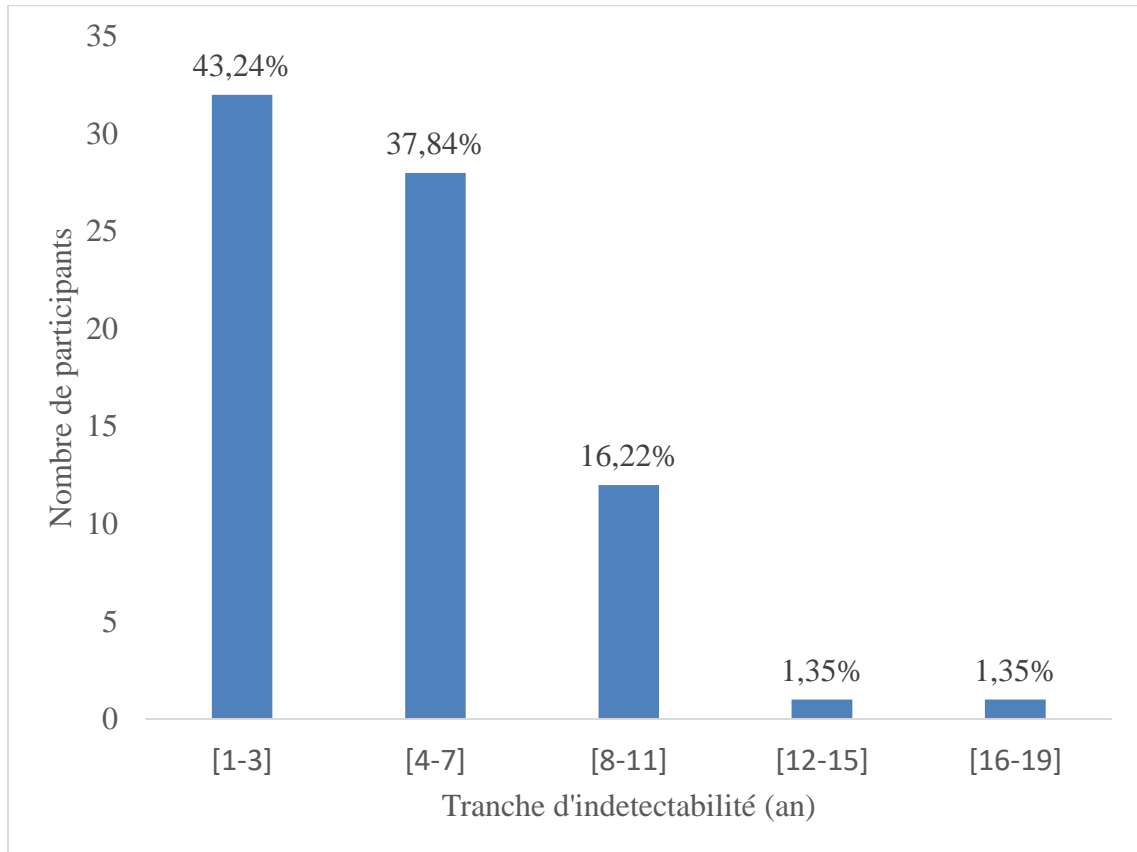


Figure 27: Répartition des participants en fonction de la durée du traitement en an

e) Répartition des participants en fonction de la durée de l'indétectabilité

En observant la répartition des participants sur la durée du maintien d'une charge virale indétectable présenté par la figure 28 ci-dessous, il en ressort que la durée moyenne d'indétectabilité était de $4,67 \pm 3,39$ ans et la tranche de durée la plus représentée était celle allant de 1 à 3 ans, soit 43,24% (n=32) participants



. Figure 28: Répartition des participants en fonction de la durée d'indétectabilité par année

f) Comorbidités non liées au VIH

La figure 29 ci-dessous, présente les comorbidités identifiées non liées à l'infection à VIH. Il ressort que des 74 participants à l'étude, à P₁ 5 participants (4,05 %) ont présenté le diabète de type I, 1 participant (1,35 %) a présenté une prostatite, 1 participant (1,35 %) a présenté l'insuffisance rénale et 42 participants (56,76%) n'ont pas présenté de comorbidités. À P₂, 8 participants (10,81 %) ont présenté le diabète de type I, 1 participant (1,35 %) a présenté une prostatite, 1 participant (1,35 %) a présenté l'insuffisance rénale et 37 participants (50 %) n'ont pas présenté de comorbidités.

Les patients avec une multi morbidité présentaient également plus fréquemment un diabète, et le paludisme (P<0.01).

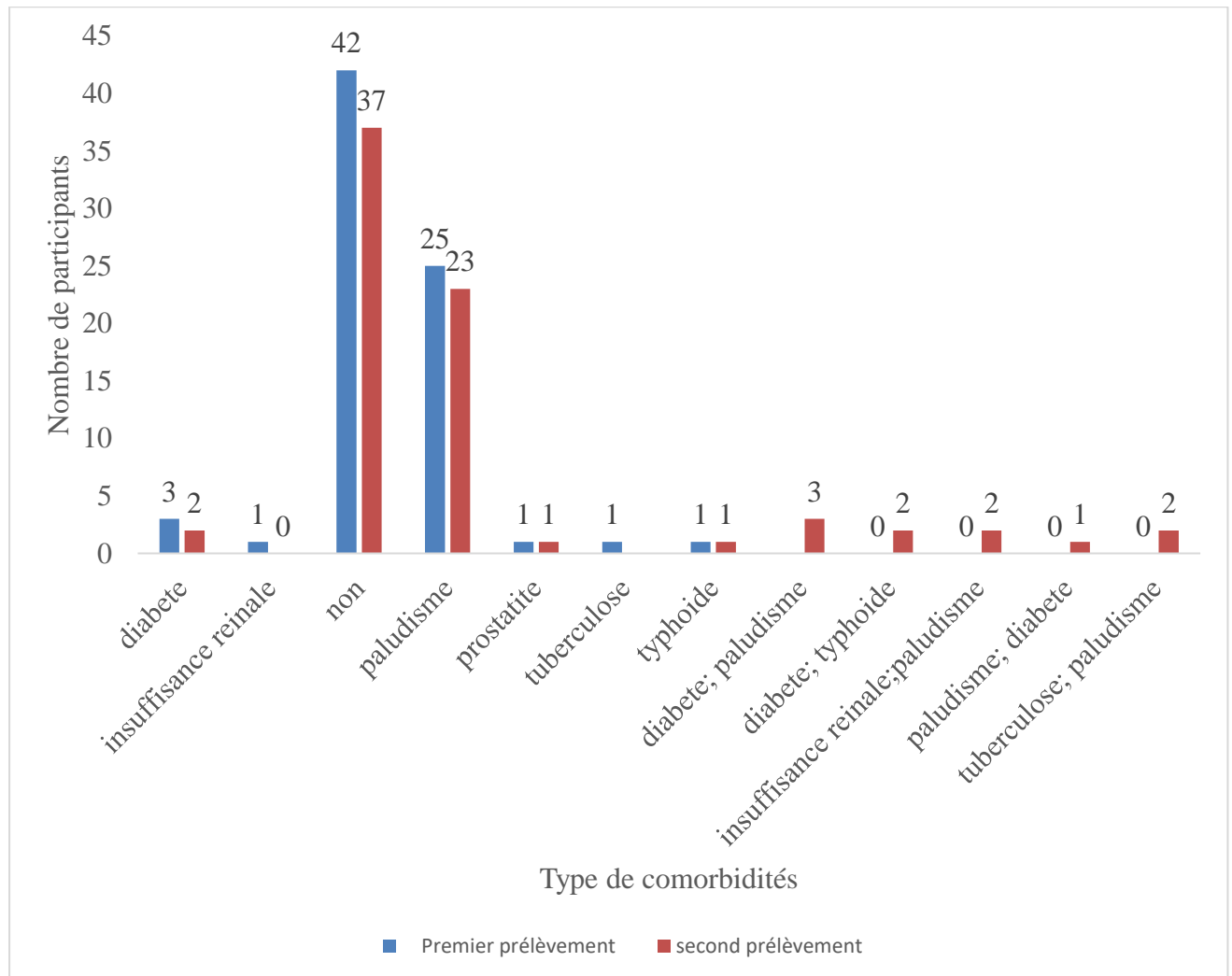


Figure 29: Répartition des participants en fonction des comorbidités

I-2. ACTIVATION IMMUNITAIRE AU SEIN DE LA COHORTE

Cette partie de l'étude a permis de décrire :

- Le profil lymphocytaire T déterminé dans un premier temps, à l'aide des valeurs des LTCD4⁺, LTCD8⁺ et du *ratio* CD4/CD8.
- Le profil des cellules sanguines à l'aide des valeurs des Leucocytes totaux, Neutrophiles, Monocytes, Plaquettes.
- Le profil co-infectieux à l'aide des valeurs de la sérologie à TORCH, VHB, VHC, EBV.

I-2.1. Profil des lymphocytes T

a) Répartition des participants par rapport au taux des lymphocytes T CD4⁺

Les 74 participants de cette étude ont été répartis par groupe selon les taux de LT CD4⁺ suivant la classification de l'OMS (OMS, 2006).

À P₁ 60,8% des participants (n=45) ont eu une médiane de LT CD4⁺ = 660 cellules/mm³ (Quartiles : 345 et 700 cellules/mm³).

A P₂, la totalité des participants avait une médiane de 908 cellules/mm³ (Quartiles 896 et 916 cellules/mm³) (voir Tableau VIII).

Il ressort de ce tableau VIII que les valeurs zéro obtenues dans les autres classes de LT CD4⁺, montrent une restauration du nombre de LT CD4⁺ sous traitement ARV douze mois plus tard.

Tableau VIII: Répartition des participants en fonction des niveaux des lymphocytes T CD4⁺

Classe de lymphocytes T CD4 ⁺ (cellules/mm ³)	P ₁		P ₂	
	Médiane (cellules/mm ³)	Effectif (%)	Médiane (cellules/mm ³)	Effectif n(%)
[500-1600]	660	45 (60,8)	908,30	74 (100)
[350-499]	359,50	2(2,7)	0	0
[200-349]	345,00	24 (32,4)	0	0
] 0-200[105	3 (4,1)	0	0

b) Répartition des participants par rapport au taux des lymphocytes T CD8⁺

À P₁ 100 % des participants (n=74) ont eu une médiane de LT CD8⁺ = 800 cellules/mm³.

À P₂, 100 % des participants (n=74) ont eu une médiane de LT CD8⁺ = 1001 cellules/mm³ (voir Tableau IX).

Il ressort de ce tableau IX que les valeurs de LT CD8⁺, montrent une augmentation du nombre de LT CD8⁺ sous traitement ARV douze mois plus tard.

Tableau IX: Répartition des participants en fonction des niveaux des lymphocytes T CD8⁺

Classe de lymphocytes T CD8 ⁺ (cellules/mm ³)	P ₁		P ₂	
	Médiane (cellules/mm ³)	Effectif (%)	Médiane (cellules/mm ³)	Effectif n(%)
[1200-2000]	0	0	0	0
]100-1200[800	74 (100)	1001	74 (100)

c) Répartition des participants par rapport au ratio lymphocytaire CD4/CD8

Les 74 participants, de cette étude ont été classés en fonction du *ratio* lymphocytaire CD4/CD8.

À P₁, 08 participants (10,08%) ont eu un *ratio* lymphocytaire CD4/CD8 ≥ 1 contre 66 participants (89,02%) avec ce *ratio* < 1 (Tableau X).

À P₂, 09 participants (12,2%) avaient un *ratio* lymphocytaire CD4/CD8 ≥ 1 contre 65 participants (87,8 %) pour un *ratio* < 1 (Tableau X).

Il ressort du tableau ci-dessous que le *ratio* lymphocytaire CD4/CD8 inférieur à 1 reste majoritaire dans cette étude, même après douze mois (12 mois) de suivi sous ARV.

Tableau X: Répartition des participants en fonction du ratio lymphocytaire CD4/CD8

Classe de ratio lymphocytaire TCD4/CD8	P ₁		P ₂	
	Moyenne	Effectif n(%)	Moyenne	Effectif n(%)
Ratio CD4/CD8 < 1	0,850	66 (89,02)	0,900	65 (87,8)
Ratio CD4/CD8 ≥ 1	1,160	8 (10,08)	1,010	9 (12,2)

Légende : n : effectif ;

Ratio lymphocytaire ≥ 1 : système immunitaire restauré ;

Ratio lymphocytaire < 1 : système immunitaire sénescence

I-2.2. Profil des éléments figurés du sang

Il a été dressé en tenant compte des composants du sang, et en particulier de la lignée leucocytaire.

a) Profil des cellules sanguines au cours des deux prélèvements

À P₁, la moyenne des valeurs des cellules sanguines a été normale, sauf pour les neutrophiles où une forte polynucléose ($>7/mm^3$) a été observée.

À P₂, un an plus tard, il a été constaté une persistance de cette polynucléose, mais aussi une thrombocytose (taux des plaquettes $> 300/mm^3$) (Tableau XI).

Tableau XI: Profil des cellules sanguines au cours des deux prélèvements

Type de cellules sanguines (10^3 cellules/ μ l)	P ₁ Moyenne±Ecart type	Valeurs normales des cellules	P ₂ Moyenne± Ecart type
Leucocytes totaux	4,39±1,98	4-10	9,59±2,02
Monocytes	0,38±0,27	0,1-1	0,39±0,2
Plaquettes	309,28±70,84	150-300	370,57±136,45
Neutrophiles	41,41±13,34	2,5-7	42,22±9,1

Légende : leucocytose : Taux des leucocytes $> 10/mm^3$; Leucocytopenie : Taux des leucocytes $< 4/mm^3$; Thrombopénie : Taux des plaquettes < 150 cellules/ mm^3 ; Thrombocytose : Taux des plaquettes $> 300/mm^3$; Neutropénie : Taux des neutrophiles $< 1,7/mm^3$; Polynucléose Neutrophiles : Taux des neutrophiles $> 7/mm^3$; Monocytose : Taux de monocytes $> 1/mm^3$; Monocytopenie : Taux de monocytes $< 0,1/mm^3$; Premier prélèvement : P₁ ; Second prélèvement : P₂

b) Répartition des participants en fonction des principaux composants sanguins

Le tableau ci-dessous montre que à P₁, 32,43% de nos participants avaient une leucocytopenie 55% avaient une anémie et 42% présentaient une thrombopénie.

À P₂, douze mois plus tard et toujours sous ARV, ces anomalies restaient observées, avec une légère hausse pour l'anémie (60%), et la thrombopénie (45%).

Tableau XII: Répartition des participants en fonctions des paramètres sanguins

Eléments figurés	Valeur	P ₁		P ₂	
		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Leucocytes totaux (10 ³ cellules/ μ l)	Leucocytopenie	24 (32,43)	[38,0-63,3]	24 (32,43)	[38,0-63,3]
	Normale	50 (67,57)	[36,7-62,0]	50 (67,57)	[36,7-62,0]
Hémoglobine (g/dl)	Anémie	55 (74,0)	[64,7-86,0]	60 (81,08)	[69,7-81,0]
	Normale	19 (26,0)	[14,0-35,5]	14 (18,91)	[28,0-53,3]
Plaquettes (10 ³ cellules/ μ l)	Thrombopénie	42 (56,0)	[38,0-70,0]	45 (62,81)	[38,2-70,4]
	Normale	32(44,0)	[30,0-62,0]	29 (37,19)	[14,0-35,3]

Légende : n : effectif des participants ; IC 95% : Intervalle de confiance ; Leucocytopenie : Taux des leucocytes < 4.000/mm³ ; Thrombopénie : Taux des plaquettes < 150 cellules/mm³ ; Anémie : taux d'hémoglobine < 12 g/dl

I-2.3. Profil co-infectieux des participants à l'étude

Il a été dressé sur la base de la positivité aux infections TORCH (*Tox*, RV, CMV, HSV-1/--2), et de la présence des infections à EBV, VHB et VHC.

a) Répartition des participants en fonctions des différentes co-infections recherchées

Durant le suivi des participants, il a été observé une corrélation positive entre la survenue des co-infections et le temps de traitements ($P < 0,005$)

À P₁, la co-infection ayant le plus atteint les participants à l'étude est celle liée au HSV-1/-2 à 93,24 % (n=69) suivie de celle à EBV à 22,97 % (n=17) et à CMV à 12,2 % (n=9). La positivité la moins élevée a été retrouvée associée au virus de la rubéole (RV) à 5,41 % (n=4). Selon ces résultats, seules les co-infections associées au VHB, VHC, RV, *Tox* ont été trouvées significatives.

À P₂ seule la prévalence du CMV a augmenté passant de 9 à 95,95 % (n=71) (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des participants en fonctions des différents infections recherchés

Agents infectieux	P ₁		P ₂	
	n (%)	IC _{95%}	n (%)	IC _{95%}
HSV-1/-2	69 (93,24)	[84,93-97,77]	69 (93,24)	[84,93-97,77]
VHC	7 (9,46)	[3,89-18,52]	7 (9,46)	[3,89-18,52]
VHB	14 (18,92)	[10,75-29,70]	14 (18,92)	[10,75-29,70]
CMV	9 (12,2)	[5,6-22,6]	71 (95,95)	[88,61-99,16]
EBV	17 (22,97)	[13,99-34,21]	17 (22,97)	[13,99-34,21]
RV	4 (5,41)	[1,49-13,27]	4 (5,41)	[1,49-13,27]
Tox	14 (18,92)	[10,75-29,70]	14 (18,92)	[10,75-29,70]

Légende : n : effectif des participants, IC_{95%} : Intervalle de confiance ; HSV-1/-2 : Herpès simplex Virus-1/-2 ; RV : Rubéole virus ; VHC : Virus de l'hépatite C ; VHB : Virus de l'hépatite B ; CMV : Cytomégalo virus ; Tox : Toxoplasma gondii

b) Répartition des participants en fonction du profil de multi-infection

Les participants à l'étude ont été regroupés selon le type de VIH (1 ou 2) impliqué et de la présence des différentes infections : la bi-infection (présence de deux infections) et la multi-infection (présence d'au moins 3 infections).

À P₁, la co-infection a concerné tous les 71 participants et le profil le plus représenté a été celui de la bi-infection VIH-1/HSV-1/-2, avec 24 participants (32,43%).

À P₂, la co-infection a concerné tous les 74 participants et le profil le plus représenté a été celui de la multi-infection VIH-1/CMV/HSV-1/-2, avec 30 participants (40,5%).

Tableau XIV: Répartition des participants en fonctions du profil de multi-infections

<i>Infections</i>	P₁		P₂	
	n (%)	IC_{95%}	n (%)	IC_{95%}
<i>Bi-infections</i>				
VIH-1/VHC	1 (1,35)	[0,03-7,3]	/	/
VIH-1/Tox	1 (1,35)	[0,03-7,3]	/	/
VIH-1/HSV-1/-2	24 (32,43)	[22-44,3]	/	/
VIH-1/CMV	/	/	2 (2,70)	[0,33-9,4]
VIH-2/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	1 (1,35)	[0,03-7,3]
<i>Multi-infections</i>				
VIH-1/CMV/EBV/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	/	/
VIH-1/CMV/HSV-1/-2	6 (8,11)	[3,03-17]	30 (40,5)	[29,3-52]
VIH-1/CMV/Tox/HSV-1/-2	/	/	7 (9,46)	[3,89-18]
VIH-1 / VHC / CMV / HSV-1/-2	/	/	4 (5,41)	[1,49-13]
VIH-1/EBV/HSV-1/-2	6 (8,11)	[3,03-17]	/	/
VIH-1/CMV/Tox	/	/	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-1/RV/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	/	/
VIH-1/Tox/HSV-1/-2	8 (10,81)	[4,8-20]	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-1/VHB/CMV/HSV-1/-2	/	/	6 (8,11)	[3,03-17]
VIH-1/CMV/EBV/HSV-1/-2	/	/	7 (9,46)	[3,89-18]
VIH-1/VHC/CMV	/	/	4 (5,41)	[1,49-13]
VIH-1/VHB/CMV/EBV/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	4 (5,41)	[1,49-13]
VIH-1/VHB/CMV/RV/Tox/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-1/VHB/EBV/HSV-1/-2	3 (4,05)	[0,84-11]	/	/
VIH-1/VHB/HSV-1/-2	7 (9,46)	[3,9-18,5]	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-1/VHB/RV/Tox/EBV/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-1/VHB/VHC/EBV/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-1/VHC/CMV	/	/	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-1/VHC/HSV-1/-2	4 (5,41)	[1,49-13]	/	/
VIH-1/VHC/Tox/EBV/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-2/CMV/Tox/HSV-1/-2	1 (1,35)	[0,03-7,3]	1 (1,35)	[0,03-7,3]
VIH-2/RV/EBV/HSV-1/-2	1(1,35)	[0,03-7,3]	/	/
VIH-2/VHB/EBV/HSV-1/-2	1(1,35)	[0,03-7,3]	/	/
Total	71/74 (100)		74 (100)	

Légende : HSV-1/-2 : Herpès simplex Virus -1/-2 ; RV : Rubéole virus ; VHC : Virus de l'hépatite C ; VHB : Virus de l'hépatite B ; CMV : Cytomégalovirus ; Tox : Toxoplasma gondii ; EBV : Epstein Barr Virus ; / : absence de données

I-3. PROFIL CYTOKINIQUE DE L'ETAT INFLAMMATOIRE DE LA COHORTE

Il s'est agi de déterminer les valeurs usuelles de certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-2), antivirales (IFN- γ) et de mort cellulaire (TNF- α).

Pour les deux prélèvements (P₁ et P₂), les moyennes des concentrations de ces cytokines étaient dans les valeurs pathologiques, traduisant un système immunitaire sénescé (Tableau XV). En associant ces concentrations de cytokines avec les paramètres démographiques, il est constaté que les concentrations d'IL-6, TNF- α , IL-2 augmentaient avec l'âge et le sexe (Tableau XVI).

Tableau XV: Moyenne des concentrations des cytokines lors des 1er et 2nd prélèvements

Cytokines	P ₁ Valeur mesurée	Valeur de senescence	P ₂ Valeur mesurée
IL-6 ng/ml	50,66±40,07	> 0,70	55,21±91,40
IL-2 ng/ml	34,10±57,11	> 0,21	36 ±56,81
INF- γ ng/ml	29,05 ±39,51	> 1,4	45,96±39,79
TNF- α ng/ml	41,09±47,74	> 38,6	53,35± 49,63

Tableau XVI: Moyennes des concentrations des cytokines en fonction du sexe, de l'âge

Paramètres démographiques	P1				P2			
	IL-6 ng/ml	INF- γ ng/ml	TNF- α ng/ml	IL-2 ng/ml	IL-6 ng/ml	INF- γ ng/ml	TNF- α ng/ml	IL-2 ng/ml
	Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET
Sexe (n)								
Féminin (51)	47,17 \pm 23,64	32,38 \pm 46,73	41,62 \pm 54,48	31,47 \pm 46,95	51,91 \pm 24,52	49,31 \pm 45,60	53,7 \pm 55,95	33,47 \pm 46,44
Masculin (23)	58,41 \pm 62,99	23,13 \pm 12,48	39,93 \pm 28,43	39,93 \pm 75,92	64,80 \pm 62,25	38,57 \pm 13,63	52,59 \pm 32,55	41,63 \pm 75,44
Intervalle d'âge (n)								
] 0-5[(17)	52,67 \pm 21,95	34,08 \pm 30,15	23,56 \pm 22,55	34,26 \pm 30,12	61,08 \pm 23,8	52,44 \pm 30,88	38,21 \pm 29,6	36,79 \pm 28,91
[5-10[(25)	50,72 \pm 24,29	38,66 \pm 61,25	44,26 \pm 75,48	38,68 \pm 61,25	56,08 \pm 24,37	55,51 \pm 59,04	55,98 \pm 77,56	39,93 \pm 60,94
[10-15[(16)	37,53 \pm 15,57	20,18 \pm 11,62	44,19 \pm 22,05	21,06 \pm 12,16	41,03 \pm 16,94	33,56 \pm 9,23	54,19 \pm 21,61	22,47 \pm 11,56
[15-20[(16)	61,56 \pm 76,15	19,6563 \pm 11,4	51,69 \pm 21,03	39,81 \pm 92,24	65,06 \pm 75,24	36,59 \pm 13,81	64,5 \pm 23,67	42,56 \pm 91,50

I-4. PROFIL DES BIOMARQUEURS BIOCHIMIQUES LIÉS AU DYSFONCTIONNEMENT D'ORGANES AU SEIN DE LA COHORTE

Pour ce faire, il s'est agi de ressortir les comorbidités et les marqueurs de dysfonctionnement des organes en déterminant les valeurs usuelles des transaminases (ALAT et ASAT), de la créatinémie et de l'urémie et de l'hémoglobine.

a) La créatinémie

De manière générale, dans notre étude, les valeurs de la créatinémie ont été les suivantes :

P₁ : La moyenne de $86 \pm 21,68 \mu\text{mol/L}$, *Valeurs normales : 14 – 104 $\mu\text{mol/L}$*

La médiane de $83 \mu\text{mol/L}$ [48–133 ; 52-123]

P₂: La moyenne de $15,72 \pm 4,85 \mu\text{mol/L}$,

La médiane de $15 \mu\text{mol/L}$ [10–97 ; 14–84].

Dans le tableau XVII ci-dessous, à P₁ il a été constaté que la créatinémie était normale que chez les enfants de tout âge.

À P₂, il a été constaté une chute de la créatinémie dont les valeurs sont devenues pathologiques, signe d'un dysfonctionnement rénal.

Tableau XVII: Comparaison des valeurs de la créatinémie selon l'âge et le sexe

Classe d'âge (n)	Créatinine (µmol/L)							
	P ₁				P ₂			
	Masculin Médiane (Min-Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min-Max)	<i>P value</i>	Masculin Médiane (Min-Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min-Max)	<i>P value</i>
] 0-5[(17)	90 (89-91)	14 – 37	80 (79-99)	<0,0001	14 (14-18)	14 – 37	19 (10-20)	<0,0001
[5-10[(25)	89 (89-90)	25 – 47	87 (72-104)	<0,0001	20 (15-21)	25 – 47	14 (5-32,4)	<0,0001
[10-15[(16)	89 (89-89)	29 – 68	87 (79-98)	<0,0001	15 (10-20)	29 – 68	18 (6-21)	<0,0001
[15-20[(16)	89 (89-90)	40 – 104	79 (70-91)	<0,0001	14 (10-24)	40 – 104	20 (10-20)	<0,0001

(Sources : Adulte Fiche technique – Enfants : Reference Ranges for Adults & Children ; Wolfgang and Volker, 2008)

b) Urémie

De manière générale, dans la série, les valeurs ont été les suivantes :

P₁ : La moyenne de 4,97±0,82 mmol/L, **Valeurs normales : 1,8 – 7,5 mmol/L**

La médiane de 4,7 mmol/L [2,72–7,22 ; 3,69 – 6,98].

P₂ : La moyenne de 4,52 ±1,4 mmol/L,

La médiane de 4 mmol/L [4,72 – 7,22 ; 3,69 – 6,98].

Le tableau XVIII ressort que seules les valeurs normales de l'urémie ont été trouvées pour les deux prélèvements, quel que soit le sexe et l'âge.

Tableau XVIII: Comparaison des valeurs de l'urémie selon l'âge et le sexe

		Urémie (mmol/L)							
Classe d'âge (n)	<i>P₁</i>				<i>P₂</i>				
	Masculin Médiane (Min-Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min- Max)	<i>P value</i>	Masculin Médiane (Min-Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min-Max)	<i>P value</i>	
] 0-5[(17)	4,85 (4,7 – 6)	1,8 – 6	4,7 (4 – 5)	<0,0001	4 (4 – 6)	1,8 – 6	4,7 (4 – 5)	<0,0001
[5-10[(25)	4,7 (4,7 – 5)	2,5 – 6	4,7 (4 - 4,9)	<0,0001	4 (4 – 7)	2,5 – 6	4,7 (4 - 4,9)	<0,0001
[10-15[(16)	4,7 (4,7 – 6)	2,5 – 6	4,7 (4,7 – 6)	<0,0001	4 (4 – 6)	2,5 – 6	4,7 (4,7 – 6)	<0,0001
[15-20[(16)	4,7 (4,7 – 6)	2,9 – 7,5	4,7 (4 - 4,9)	<0,0001	4,05 (3 – 6)	2,9 – 7,5	4,7 (4 - 4,9)	<0,0001

(Sources : Adulte Fiche technique – Enfants : Reference Ranges for Adults & Children ; Wolfgang and Volker, 2008)

c) L'ALAT

De manière générale, dans la série, les valeurs ont été les suivantes :

P₁ : La moyenne de 23,42± 6,74 IU/L, **Valeurs normales : 23 – 39 UI/L**

La médiane de 23 IU/L [8–43 ; 9 – 40].

P₂ : La moyenne de 31,29± 1,49 IU/L,

La médiane de 33 IU/L [6–43 ; 10-40].

Le tableau XIX ci-dessous représente les valeurs de l'ALAT en fonction du sexe et de l'âge. Il est constaté qu'à P₁, les valeurs étaient en dessous de la normale et à P₂, certaines se normalisaient.

Tableau XIX : Comparaison de la valeur moyenne de l'ALAT selon l'âge et le sexe

Classe d'âge (n)		ALAT (UI/L)							
		P ₁				P ₂			
		Masculin Médiane (Min- Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min- Max)	P value	Masculin Médiane (Min-Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min-Max)	P value
] 0-5[(17)	20 (20 – 30)	31 – 39	21 (12 – 33)	<0,0001	33 (27 – 34)	31 – 39	33 (18 – 33)	<0,0001
[5-10[(25)	20 (20 – 20)	31 – 39	20 (14 – 33)	<0,0001	33(16 – 33)	31 – 39	33 (31 – 49)	<0,0001
[10-15[(16)	22 (20 – 24)	23 – 26	20 (17 - 20,34)	<0,0001	17 (10 – 23)	23 – 26	23 (8 – 41)	<0,0001
[15-20[(16)	20 (20 – 20)	23 – 26	20 (20 – 26)	<0,0001	23 (23 – 23)	23 – 26	23 (17 – 42)	<0,0001

(Sources : Adulte Fiche technique – Enfants : Reference Ranges for Adults & Children ; Wolfgang and Volker,2008)

d) ASAT

De manière générale, dans la série, les valeurs ont été les suivantes :

P₁ : La moyenne de 22,58 ±7,98 IU/L, **valeurs normales : 27 – 122 IU/L**

La médiane de 20 IU/L [10 – 43 ; 11 – 40].

P₂ : La moyenne de 31,52±11,21 IU/L,

La médiane de 28 IU/L [9 – 43 ; 11– 40].

Le tableau XX ci-dessous représente les valeurs de l'ASAT en fonction du sexe et de l'âge. Il est constaté qu'à P₁, les valeurs étaient en dessous de la normale et à P₂, certaines se normalisaient.

Tableau XX: Comparaison de la valeur moyenne de l'ASAT selon l'âge et le sexe

Classe d'âge (n)	ASAT (UI/L)								
	P ₁				P ₂				
	Masculin Médiane (Min-Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min-Max)	P value	Masculin Médiane (Min- Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min-Max)	P value	
] 0-5[(17)	20 (10 – 65)	122 – 56	21 (12 – 33)	<0,0001	28 (28 – 58)	122 – 56	28 (7 – 33)	<0,0001
[5-10[(25)	20 (20 – 20)	52 – 51	20 (14 – 33)	<0,0001	28 (28 – 45)	52 – 51	28 (22 – 66)	<0,0001
[10-15[(16)	22 (20 – 41)	51 – 33	20 (17 – 20)	<0,0001	28 (28 – 66)	51 – 33	28 (20 – 44)	<0,0001
[15-20[(16)	20 (20 – 45)	33 – 27	20 (20 – 26)	<0,0001	28 (28 - 88,1)	33 – 27	29 (28 – 44)	<0,0001

(Sources : Adulte Fiche technique – Enfants : Reference Ranges for Adults & Children ; Wolfgang and Volker, 2008)

e) Hémoglobine

De manière générale, dans la série, les valeurs ont été les suivantes :

P₁ : La moyenne de 11 ± 2,3 g/dl **valeurs normales : ≥12 g/dl**

La médiane de 11 g/dl [10 – 43 ; 11 – 40].

P₂ : La moyenne de 10 ± 2,06 g/dl

La médiane de 10,5 g/dl [9 – 43 ; 11 – 40].

Le tableau XXI ci-dessous représente les valeurs de l'hémoglobine en fonction du sexe et de l'âge, où une légère anémie est observée chez les participants.

Tableau XXI: Comparaison de la valeur moyenne de l'hémoglobine selon l'âge et le sexe

Hémoglobine (g/dl)									
Classe d'âge (n)	Masculin Médiane (Min-Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min-Max)	<i>P value</i>	Masculin Médiane (Min-Max)	Valeurs normales	Féminin Médiane (Min-Max)	<i>P value</i>	
] 0-5[(17)	10 (8 – 14)	18 – 20	12,5 (4 -14)	<0,0001	10 (8 – 14)	18 – 20	12,5 (4 -14)	<0,0001	
[5-10[(25)	9 (8 – 12)	12 – 14	10 (6 – 13)	<0,0001	9 (8 – 12)	12 – 14	10 (6 – 13)	<0,0001	
[10-15[(16)	10 (9 – 14)	12 – 14	9 (6 – 16)	<0,0001	10 (9 – 14)	12 – 14	9 (6 – 16)	<0,0001	
[15-20[(16)	9,5 (9 – 14)	14 – 16	9 (8 – 12)	<0,0001	9,5 (9 – 14)	14 – 16	9 (8 – 12)	<0,0001	

(Sources : Adulte Fiche technique – Enfants : Reference Ranges for Adults & Children ; Wolfgang and Volker, 20

I-5. COMBINAISON DES BIOMARQUEURS PERTINENTS DE L'IMMUNOSÉNESCE

Cette partie de l'étude avait pour objectif de proposer des combinaisons de marqueurs connus comme immunosénescent et les comparer aux scores existant dans la littérature, afin de pouvoir identifier les biomarqueurs pertinents pour l'étude de l'immunosénescence chez les PVVIH nées de la présente cohorte.

Pour ce faire, nous avons d'abord établi des corrélations entre les différents marqueurs, puis un Z-score a été réalisée afin de combiner l'ensemble des marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immunosénescence. Pour chaque participant recruté, les 19 marqueurs suivants (pour les deux prélèvements) ont été utilisés : LTCD4⁺, LTCD8⁺, ratio CD4/CD8, Plaquettes, Monocytes, Neutrophiles, Leucocytes totaux, Hémoglobine, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, Créatinine, Urée, ASAT, ALAT, rapport ALAT/ASAT, comorbidités, co-infections.

I-5.1. Comparaison entre les caractéristiques démographiques, cytokiniques, biochimiques des participants et les comorbidités

Dans le tableau XXII, les personnes présentant une multimorbidité étaient plus âgés, plus fréquemment le sexe féminin, présentaient plus souvent un stade I de l'infection, étaient sous traitement antirétroviral depuis plus longtemps.

Tableau XXII: Comparaison entre les caractéristiques des participants et les comorbidités

Caractéristiques	P_1				P_2			
	Aucune comorbidités	< 2 comorbidités	≥ 2 comorbidités (= multimorbidité)	<i>P value</i>	Aucune comorbidités	< 2 comorbidités	comorbidités (= multimorbidité)	<i>P value</i>
<i>Sexe n (%)</i>								
Féminin (51)	29 (56,86)	22 (43,14)	/	0,04	29 (56,86)	19(37,25)	3(5,9)	
Masculin (23)	13 (56,52)	10 (43,47)	/		13(56,52)	7(30,43)	3(13,04)	0,01
<i>Classe d'âge n (%)</i>								
]0-5[(17)	13 (76,47)	4 (23,53)	/	0,33	11 (64,71)	4 (5,4)	2 (2,7)	
[5-10[(25)	19 (76)	6 (24)	/		15 (0,6)	8 (32)	2 (2,7)	
[10-15[(16)	10 (62,5)	6 (37,5)	/		9 (56,25)	7 (43,75)	0 (0)	0,01
[15-20[(16)	14 (87,5)	2 (12,5)	/		0 (0)	9 (56,25)	7 (43,75)	
<i>Profil de cytokines (moyenne et ET)</i>								
IL-2	38,75±50,41	28 ± 65,21	/	0,0001*	29,9 ±14,71	31,48±57,8	70,75±117	0,02
IL-6	53,25±22,34	47±55,68	/	0,002	55±19,4710	42,5±23,6	96,75±86,9	0,0005*
INF- γ	39,07±50	16,95±6,8	/	0	45,05±17,8	46,21±55	48,6±40,6	0,03
TNF- α	32,5±58,94	52,37±23,15	/	0	36,58±27,2	73,3±68,6	57,85±25	0,0001*
<i>Profil biochimique (moyenne et ET)</i>								
ALAT	24±5,9	22,5±7,6	/	0,5	29,4 ±8,79	30,14±7,33	41,2±21,9	0,07
ASAT	21,8±8,7	23,7±6,9	/	0,05	31,3±11,8	30,6±6	34,91±19	0,7
Créatinine	88,3±6,7	84,63±6	/	0,04	16,8±5	14,8±5	14,2±5	0,13
Urée	4,85±0,6	5,09±1	/	0,9	4,6±1,5	4,27±1,1	4,78±1,8	0,4

Légende : $P < 0,05$ * alors il y'a une significativité et $P \geq 0,05$ alors il n'y'a pas une significativité, $P < 0,01$ ** alors il y'a une forte significativité, // : absence de données

I-5.2. Comparaison entre la population lymphocytaires T et les comorbidités

Dans le tableau XXIII, il a été constaté que quel que soit le prélèvement, les patients ne présentant aucune comorbidité avaient un *ratio* CD4/CD8 inversé malgré une médiane en LTCD4⁺ normale. Et le ratio lymphocytaire n'était pas associé aux comorbidités, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif ($P > 0,05$).

Tableau XXIII: Comparaison entre les médianes des paramètres lymphocytaires et les comorbidités

Comorbidités	P ₁				P ₂							
	Médiane CD4 Cellules/mm ³	P value	Médiane CD8 Cellules/mm ³	P value	Ratio CD4/CD8	P value	Médiane CD4 Cellules/mm ³	P value	Médiane CD8 Cellules/mm ³	P value	Ratio CD4/CD8	P value
Diabète de type I	600		700		0,850		978		2033		0,97	
Diabète ; paludisme	//		//		//		890		1005		0,88	
Diabète ; typhoïde	//		//		//		854		899		0,95	
Insuffisance rénale	687		706		0,970		//		//		//	
Insuffisance rénale; Paludisme	//		//		//		957		1477		0,99	
Paludisme	//	0,76	//		//		885,65		980		0,96	
Paludisme; diabète	//		//		//	0,428	916	0,02*	1010	0,03*	0,9	0,35
Prostatite	245		1001	0,019*	0,240							
Tuberculose	345		800		0,430							
Tuberculose; Paludisme	//		//		//		946		1517		0,94	
Typhoïde	//		//		//		908		1001		0,9	
Aucune	600		800		0,850		920,73		1312,3		0,91	

Légende : P > 0,05 : il y'a une significativité et P ≥ 5 : il n'y'a pas de significativité, P < 0,01** : il y'a une forte significativité*

I-5.3. Comparaison entre les autres infections et les valeurs de LTCD4⁺

Dans le tableau XXIV ci-dessous, les valeurs de LTCD4⁺ ont été significativement corrélées à la présence d'une sérologie positive au CMV et à HSV-1/-2 ($P < 0,01$).

Tableau XXIV: Comparaison entre les infections et les médianes des LTCD4⁺

Agent infectieux	Médiane LT CD4 ⁺ (cellules/mm ³)									
	P ₁					P ₂				
	660	359,5	345	105	P value	908,3	0	0	0	P value
CMV	44	1	23	3	<0,01**	71	0	0	0	
VHB	8	/	5	1	0,03*	14	/	/	/	0,6
VHC	5	/	2	/	0,05	7	/	/	/	
HSV1/2	41	2	23	3	<0,01**	69	/	/	/	
EBV	11	/	5	1	0,04*	17	/	/	/	
RV	2	/	1	1	0,07	4	/	/	/	
Tox	7	1	4	2	0,02*	14	/	/	/	

Légende : HSV-1/-2 : Herpès simplex Virus-1/-2 ; RV : Rubéole virus ; VHC : Virus de l'hépatite C ; VHB : Virus de l'hépatite B ; CMV : Cytomégalovirus ; Tox : Toxoplasma gondii ; $P < 0,05^*$ alors il y'a une significativité et $P \geq 0,05$ alors il n'y'a pas une significativité, $P < 0,01^{**}$ alors il y'a une forte significativité

I-5.4. Corrélation entre les biomarqueurs de l'inflammation et les biomarqueurs de dysfonctionnement d'organes

Avec le test de Spearman, une corrélation négative entre deux variables indique que la valeur d'une variable tend à augmenter lorsque celle de l'autre variable diminue.

Lors du 1^{er} prélèvement, la variation des concentrations des cytokines IL-2 et INF- γ était corrélée aux paramètres biochimiques, alors que le rapport ALAT/ASAT était inférieur à 1 (0,91). Cependant, sur la base du Chi carré, seule l'association Urée/TNF- α était statistiquement significative ($P=0,03$). Lors du second prélèvement la variation des concentrations des cytokines IL-2 et TNF- α était corrélée aux paramètres biochimiques, alors que le rapport ALAT/ASAT était égal à 1. Cependant, sur la base du Chi carré, seule l'association ASAT/TNF- α était statistiquement significative ($P=0,02$) (Tableau XXV). Seules les variations des concentrations d'IL-2, d'INF- γ et de TNF- α étaient corrélées avec les paramètres biochimiques. Seule l'association Urée/TNF- α était statistiquement significative ($P=0,03$).

Tableau XXV: Cytokines en fonction des paramètres biochimiques

<i>Paramètres biochimiques</i>	Cytokines (Rs(P value))							
	P₁				P₂			
	IL-2 ng/ml	IL-6 ng/ml	INF-γ ng/ml	TNF-α ng/ml	IL-2 ng/ml	IL-6 ng/ml	INF-γ ng/ml	TNF-α ng/ml
Créatinine $\mu\text{mol/l}$	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,03 (0,8)	0,02 (0,8)	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,03 (0,8)	0,02 (0,8)
Urée mmol/l	0,01 (0,9)	-0,1 (0,4)	0,2 (0,1)	-0,3 (0,03)	0,1 (0,2)	-0,1 (0,3)	0,03 (0,8)	-0,02 (0,8)
ALAT (GPT) IU/L	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,03 (0,8)	0,02 (0,8)	0,1 (0,2)	-0,09 (0,5)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
ASAT (GOT) IU/L	0,1 (0,2)	-0,09 (0,5)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,01 (0,9)	-0,1 (0,4)	0,2 (0,1)	-0,2 (0,02)

Légende : Rs <0 alors la corrélation est négative ; Rs=0 : la corrélation est nul ; Rs > 0 et compris entre 0,1 et 0,49 alors la corrélation est positive mais faible ; Rs*> 0 et compris entre 0,5 et 1 alors la corrélation est positive mais forte. P<0,05* alors il y'a une significativité et P \geq 0,05 alors il n'y'a pas une significativité, P<0,01** alors il y'a une forte significativité*

I-5.5. Corrélation des paramètres de l'étude en fonction du Z-score

Le Z-score est un score seuil dont l'objectif est de détecter si le sujet est « sain » ou « pathologique », relativement à une pathologie.

L'équation est la suivante : $Z\text{-score} = (\text{valeur observée} - \text{valeur de référence médiane}) / \text{écart type de la population de référence}$. Le pourcentage d'inertie du Z-score correspond au pourcentage capturant l'essentiel de l'information des biomarqueurs.

Pour la présente étude,

$$Z\text{-score} = \frac{\text{Valeur usuelle du biomarqueur de l'individu} - \text{Valeur moyenne de la cohorte}}{\text{Ecart-type de la cohorte}}$$

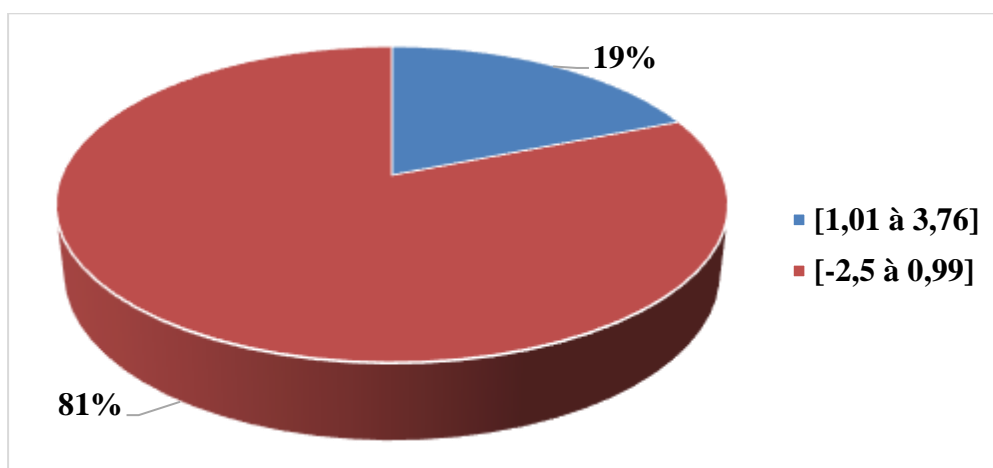
Le Z-score déterminé dans notre étude est la mesure numérique qui décrit la relation entre la valeur (chez un participant) et la moyenne des valeurs des participants.

a) Répartition des participants pour le second prélèvement en fonction du Z-score

Le Z-score ainsi calculé, a permis de catégoriser les participants en 2 groupes :

- Les participants ayant un SI à risque de vieillissement (81%, n=60) avec un Z-score appartenant à l'intervalle [-2,5 à 0,99] ce qui implique une activation immunitaire chronique.
- Les participants ayant un SI à risque de restauration (19%, n=14) avec un Z-score appartenant à l'intervalle [1,01 à 3,76].

La figure ci-dessus présente les participants à l'étude en fonction de leur valeur du Z-score



*Légende : Couleur bleu : participant ayant un SI restauré ;
Couleur rouge : participant ayant un SI sénéscent ou vieilli*

Figure 30: Fréquence du Z-score chez les participants

b) Comparaison entre le Z-score et les biomarqueurs pertinents au 2nd prélèvement

Pour un Z-score compris entre [-2,5 à 0,99], le SI du participant est à risque de vieillir donc susceptible aux co-infections et aux comorbidités et pour un Z-score compris entre [1,01 à 3,76], le SI du participant est à risque de restaurer. Le pourcentage d'inertie a été de 23,8%. Il a été observé que parmi les 19 marqueurs utilisés pour l'analyse, malgré la normalisation de leurs valeurs à P₂, ces marqueurs restaient toujours associés au risque de vieillissement. Cependant, seuls cinq marqueurs (Leucocytes totaux, LTCD4⁺, Plaquettes, IL-2 et IFN- γ) étaient statistiquement associés à une progression du SI des participants vers un vieillissement ou une restauration mais aucun de ces cinq marqueurs, pris séparément n'était capable de nous orienter sur le statut immunitaire des participants puisque leur valeur sont normales. Lorsque l'on s'intéresse aux corrélations existantes entre l'ensemble des biomarqueurs, il existe de très fortes corrélations entre les marqueurs d'activation chronique tels que les LTCD4⁺, les leucocytes totaux, le marqueur de l'inflammation qui est IFN- γ et le vieillissement. La corrélation était moyenne entre le marqueur de l'inflammation qui est l'IL-2 et entre le marqueur cellulaire tel que les plaquettes avec le vieillissement. En revanche, les corrélations étaient non significatives entre les marqueurs cellulaires tels que monocytes, neutrophiles et les marqueurs solubles tels que le taux d'ASAT, ALAT, IL-6, TNF- α de l'inflammation entre eux avec le vieillissement.

Tableau XXVI: Comparaison entre le Z-score et les biomarqueurs pertinents à P₂

Biomarqueurs	<i>Moyenne \pm ET des biomarqueurs par Intervalle Z-score (n=74)</i>		
	SI vieilli (n=60)	SI restauré (n=14)	<i>P value</i>
LT CD4⁺(2)	898,4 \pm 47,4	950,7 \pm 39,4	< 0,0001
Leucocytes totaux(2)	4,1 \pm 1,8	6,5 \pm 1,5	< 0,0001
Monocytes(2)	0,3 \pm 0,1	0,3 \pm 0,2	0,8
Neutrophiles(2)	41,2 \pm 8,2	46,5 \pm 11,4	0,05
Plaquettes(2)	293,1 \pm 122,1	401,2 \pm 163,3	0,007
ALAT(2)	32,2 \pm 12,06	27,0 \pm 7,4	0,1
ASAT (2)	32,08 \pm 12,1	29,1 \pm 5,1	0,3
Créatinine (2)	9,8 \pm 5,5	8,4 \pm 2,7	0,3
IL-2 (2)	97,1 \pm 47,8	163,9 \pm 82,05	0,02
IL-6 (2)	349,2 \pm 42,5	356,7 \pm 27,1	0,5
IFN-γ (2)	321,9 \pm 10,1	861,8 \pm 83,1	< 0,0001
TNF-α (2)	136,8 \pm 24,9	259,1 \pm 97,5	0,1

Légende : LTCD4⁺(2):lymphocytes T CD4⁺ au 12^{eme}mois, leucocytes totaux(2): leucocytes totaux au 12^{eme}mois, Monocytes(12): Monocytes au 12^{eme}mois, Neutrophiles(2): Neutrophiles au 12^{eme}mois, Plaquettes(2): Plaquettes au 12^{em}mois, ALAT(2): ALAT au 12^{eme}mois, ASAT(2): ASAT au 12^{eme}mois, Créatinine(2): Créatinine au 12^{eme}mois, IL-2(2): IL-2 au 12^{eme}mois, IL-6(2): IL-6 au 12^{eme}mois, IFN- γ (2): IFN- γ au 12^{eme}mois, TNF- α (2): TNF- α au 12^{eme} mois ; P<0,05 : il y'a une significativité et P<0,01** : forte significativité*

II. DISCUSSION

L'étude qui fait l'objet de cette thèse avait pour objectif général d'identifier des biomarqueurs pertinents pouvant être inclus dans le suivi des PVVIH nés VIH positif, pour permettre de prédire, chez eux, la survenue précoce de l'immunosénescence. Pour cela 74 participants ont été recrutés dans cette étude.

La discussion a été présentée en fonction des objectifs spécifiques de l'étude et s'articulait autour de :

Des données socio-démographiques et cliniques

Les résultats socio-démographiques ont révélé une prédominance féminine (68,09 %, *sex-ratio* de 0,45) avec un âge moyen de $9,054 \pm 5,096$ ans, ce qui rejoint les observations d'Aka (2010) et Anoh (2013) au sujet de la plus grande vulnérabilité des garçons face aux maladies infantiles, possiblement due à des facteurs biologiques ou à une meilleure résistance à l'accouchement (Feudtner *et al.*, 2013). Ce constat est d'autant plus préoccupant que près de la moitié des participantes sont en âge de puberté, période où les menstruations peuvent entraîner des complications spécifiques chez les jeunes femmes séropositives (Attinsounon *et al.*, 2017). Il est donc crucial de mettre en place des stratégies de suivi adaptées pour cette population. Cependant, les résultats de la présente étude divergent de ceux obtenus par Penda *et al.* (2018) et Coulibaly *et al.* (2013) respectivement à Douala et au Burkina Faso, où la prévalence masculine était observée. Cette différence peut s'expliquer par la nature distincte des populations étudiées : cette étude s'est concentrée sur des enfants nés VIH positif, et le travail a été réalisé durant la période COVID tandis que les études susmentionnées ont travaillé sur des donneurs de sang, suggérant ainsi que le mode de transmission du VIH pourrait influencer la répartition selon le sexe. Il est urgent de mettre sur place une prise en charge spécifique pour les jeunes filles vivant avec le VIH, en tenant compte des particularités liées à leur âge et à leur statut sérologique. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour approfondir notre compréhension des facteurs impliqués dans l'immunosénescence et pour identifier des biomarqueurs pertinents pour un suivi individualisé de ces patients. Ainsi, en tenant compte de la consommation des substances psychotropes, il a été observé une association positive entre la prise de drogue et la durée du traitement dans notre étude ($P < 0,005$). L'étude révèle une augmentation de la prévalence du tabagisme (de 31% à 39,19%) au cours du suivi. Bien que la prévalence du tabagisme soit inférieure à celle observée dans certaines études (Bernard *et al.*,

2006), elle reste supérieure à d'autres (Duval *et al.*, 2008). La consommation d'alcool a également évolué (de 22,97 % à 36,49 %) au cours du suivi cette prévalence reste supérieure à celle d'une étude (Chelli *et al.*, 2016). Ces variations peuvent être attribuées à des différences géographiques, socio-économiques et méthodologiques entre les études. Il est crucial de souligner que le tabagisme, en association avec certains antirétroviraux, constitue un facteur de risque majeur de complications métaboliques et cardiovasculaires chez les PVVIH (Vandenhende *et al.*, 2015 ;Mbagu *et al.*, 2022). De même, la consommation d'alcool peut avoir des effets néfastes sur l'infection à VIH, en favorisant l'immunosuppression et en augmentant le risque d'infections opportunistes (Hahn et Samet, 2010; Shuper *et al.*, 2010 ; Fontaine, 2011). L'étude met également en évidence un risque accru d'infections hépatiques (B et C) et de syphilis chez les consommateurs de drogues, ainsi qu'un risque de contamination par le VIH 29 fois plus élevé dans cette population (ONUSIDA, 2020). De plus, l'interaction entre les drogues licites ou illicites et les antirétroviraux peut entraîner des complications graves, voire fatales (Leclercq, 2015). Cependant, la prise de connaissance de son statut sérologique est souvent à l'origine du recours à des composés psychotropes afin de faire face à leurs problèmes psychologiques, sociaux, et de stigmatisation (Aka, 2007). Ces résultats soulignent la nécessité de renforcer les services de conseil et de sensibilisation auprès des PVVIH, en particulier celles nées séropositives, afin de les informer sur les risques liés à la consommation de substances psychoactives et de les accompagner dans la gestion de leurs problèmes psychologiques et sociaux. Concernant les comorbidités, l'étude a révélé une association significative entre la durée du traitement et la survenue de comorbidités chez les PVVIH ($p < 0,05$). En outre, la prévalence des comorbidités est passée de 43,24% à 50% au cours du suivi. Bien que ces chiffres soient inférieurs à ceux rapportés dans d'autres études (Ruzicka *et al.*, 2018 ;Dioussé *et al.*, 2020), ils soulignent l'importance d'une prise en charge globale des PVVIH, en tenant compte des facteurs de risque traditionnels de l'immunosénescence. Le diabète et la tuberculose sont les comorbidités les plus fréquemment observées dans cette étude. La prévalence du diabète (10,81%) est inférieure à celle rapportée par Mbagu *et al.* (2022), mais justifie néanmoins un dépistage systématique chez les PVVIH sous traitement antirétroviral. La prévalence de la tuberculose (1,35%) est également inférieure à celle observée par Keita *et al.* (2022), mais nécessite une surveillance étroite en raison du risque accru de complications chez les PVVIH. Ces résultats suggèrent que les PVVIH, même avec une charge virale indétectable, présentent un risque accru de comorbidités non liées au VIH, comparativement à la population générale, ce qui pourrait être lié à un vieillissement accéléré

(Sabin, 2013). L'inflammation chronique et l'activation immunitaire persistante, même sous traitement antirétroviral efficace, pourraient jouer un rôle dans le développement de ces comorbidités (Markowitz *et al.*, 2010). Nos données cliniques révèlent une prédominance de participants au stade I de l'OMS (70 sur 74), avec seulement 4 participants au stade II. Cette observation concorde avec les résultats d'une étude prospective descriptive menée à Conakry par Keita *et al.* (2022), qui rapportait une majorité de participants au stade I (21 sur 45). Cette répartition pourrait être attribuable à la politique de *test and treat* mise en œuvre au Cameroun depuis 2015, favorisant une prise en charge précoce de l'infection. Par ailleurs, la prévalence du VIH-1 (93,24 %) observée dans la présente étude est conforme à la tendance mondiale, où ce sérotype est le plus répandu. Le VIH-2, quant à lui, est plus fréquent en Afrique de l'Ouest (Anoh, 2013). Concernant le traitement antirétroviral (ARV), les résultats de cette étude indiquent que les deux tiers des enfants (79,72 % au premier prélèvement et 66,21 % au second) bénéficiaient d'un traitement à base de Ténofovir-Lamivudine-Efavirenz (TDF/3TC/EFV). Cette prédominance du TDF dans les schémas thérapeutiques (plus de la moitié des thérapies en cours) rejoint les observations de Penda *et al.* (2018) et reflète l'application rigoureuse des recommandations nationales et de l'OMS (2013) en matière de prise en charge ARV chez les adolescents. La durée médiane d'indétectabilité virale (4 ans) et la durée médiane de traitement (6 ans) que nous avons observée sont légèrement supérieures aux résultats rapportés par Han *et al.* (2020). Il est important de souligner que ces données sont encourageantes et suggèrent une efficacité soutenue du traitement ARV dans notre population. Il est pertinent de rappeler que plusieurs études ont démontré l'association entre l'initiation précoce du traitement ARV et un meilleur ratio lymphocytaire TCD4/CD8 chez les enfants (Seers *et al.*, 2018 ; Han *et al.*, 2020). Ces résultats soulignent l'importance d'un dépistage et d'une prise en charge précoce de l'infection à VIH pour optimiser l'état immunitaire des patients.

Profil d'activation immunitaire et ratio CD4/CD8, prévalence des agents infectieux et anomalies hématologiques

L'étude révèle une augmentation significative des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ après l'initiation du traitement antirétroviral, ce qui témoigne d'une restauration immunitaire. Cependant, malgré la suppression virale, un déséquilibre immunitaire persistant (CD4⁺ < CD8⁺) a été observé chez la majorité des patients, avec un ratio CD4/CD8 moyen inférieur à 1 tout au long du suivi. Ce résultat concorde avec d'autres études (Alexandra, 2015 ; Mussini *et al.*, 2015; Caby *et al.*, 2017) et suggère que la normalisation du ratio CD4/CD8 peut être

difficile à atteindre, même avec une suppression virale efficace. Plusieurs facteurs pourraient expliquer ce déséquilibre, notamment l'initiation tardive du traitement antirétroviral, comme suggéré par Thornhill *et al.* (2016). Des études ont également montré que le ratio CD4/CD8 inversé est associé à une activation immunitaire chronique et à un risque accru de comorbidités non liées au VIH (Buggert *et al.*, 2014; Serrano-Villar *et al.*, 2014; Mussini *et al.*, 2015 ; De Biasi *et al.*, 2016). Le ratio CD4/CD8 pourrait donc être un marqueur plus pertinent de dysfonction immunologique et de risque de morbidité que le nombre de cellules CD4⁺ seul. Quant à la séroprévalence des agents infectieux l'étude révèle une forte association entre le temps de traitement et l'incidence des agents infectieux, notamment le cytomegalovirus (CMV) et l'herpès simplex virus (HSV). La prévalence du CMV a considérablement augmenté pendant le suivi, atteignant un niveau élevé comparable à celui rapporté par Mazon (2009). Cette forte prévalence souligne la nécessité d'un suivi attentif des PVVIH, car l'infection à CMV peut être associée à un vieillissement prématuré et à des co-infections avec d'autres pathogènes (Autran, 2016). En effet, la prévalence élevée de HSV-1 et HSV-2 observée dans cette étude est également préoccupante. Le Cameroun étant une zone d'endémie pour les herpès virus (Njiki *et al.*, 2015), cette prévalence élevée pourrait être expliquée par des facteurs géographiques et comportementaux (Girard, 2007; Njimban *et al.*, 2016; Onu *et al.*, 2023). Le HSV-2, en particulier, est associé à des complications graves, notamment la transmission verticale au fœtus (Wald *et al.*, 2000 ; Corey et Wald, 2009 ; Schneider *et al.*, 2010) et la facilitation de la transmission du VIH (Smith *et al.*, 2002). La prévalence d'EBV, bien que moins élevée que celle du CMV et du HSV, reste préoccupante et souligne la nécessité d'un dépistage systématique des *Herpesviridae* chez les PVVIH. Concernant les anomalies hématologiques, il ressort de cette étude que, sur un suivi de 12 mois. Au niveau de la lignée mégacaryocytaire, sur la base des résultats obtenus dans la présente étude, il a été constaté une augmentation de la prévalence de la thrombopénie chez les participants sur une période de 12 mois, passant de 56,76% à 62,81%. Bien que ces résultats soient plus élevés que ceux rapportés par Talom (2005) chez les adultes vivant avec le VIH (10 à 15%), ils vont dans le même sens. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la présence de la thrombopénie chez les personnes atteintes du VIH, notamment le traitement antirétroviral (TARV) et l'infection par le VIH elle-même. Le TARV peut avoir des effets secondaires qui affectent la production de plaquettes, tandis que l'infection par le VIH peut entraîner une diminution du nombre de plaquettes en raison de la destruction ou de la suppression de leur production (Boissel, 1992; Karpatkin et Nardi, 1992). En ce qui concerne les anomalies retrouvées dans la lignée leucocytaire, l'étude a révélé une prévalence

constante de leucopénie chez 32,43% des participants tout au long du suivi. Ce résultat est inférieur à ceux observés par Aka et Nacoulma *et al.* (41,3% et 38,5% respectivement). Cependant, il est important de noter que la leucopénie est une manifestation clinique fréquente chez les personnes infectées par le VIH, avec des taux allant de 60 à 75% chez les personnes atteintes du SIDA et d'environ 40% chez les personnes séropositives, selon les travaux de Talom (2005). Il est intéressant de souligner que, contrairement aux attentes, les participants à cette étude présentaient une normalisation du taux de lymphocytes TCD4⁺ à P₂, ce qui n'est pas typiquement observé chez les personnes atteintes de leucopénie. Compte tenu de ces résultats, il est recommandé de réaliser systématiquement une numération formule sanguine (NFS) chez les participants à l'étude afin de surveiller l'évolution de leur profil hématologique et de détecter d'éventuelles complications.

Profil cytokinique et vieillissement

De nombreuses études ont associé le vieillissement à des variations des niveaux de cytokines pro- et anti-inflammatoires. Les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées sont l'IL-6, le TNF- α , l'IL-2, l'IL-1B, l'IL-8, l'IL-18 et l'IFN- γ (Rodriguez *et al.*, 2021). Parmi celles-ci, l'IFN- γ et l'IL-6 sont les plus fréquemment mesurées, et il a été démontré que leurs concentrations sériques augmentent avec l'âge (Wikby *et al.*, 2006 ; Rodriguez *et al.*, 2021). Dans cette étude, les concentrations d'IL-6, d'IL-2, d'IFN- γ et de TNF- α ont augmenté sur 12 mois, suggérant une activation immunitaire et une immunosénescence. Des concentrations anormalement élevées d'IL-6 ont été observées tout au long du suivi. Des résultats similaires ont été rapportés dans des études récentes (Matsunaga *et al.*, 2024; Dwitya *et al.*, 2024) chez des patients vivant avec le VIH et chez des personnes atteintes du SIDA. Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette élévation de l'IL-6. Les personnes au stade SIDA présentent souvent des concentrations anormalement élevées d'IL-6. L'infection par le VIH peut stimuler la sécrétion d'IL-6 par les monocytes/macrophages (Mlambo *et al.*, 2019). L'activation de ce système, notamment dans le contexte du syndrome de lipodystrophie, peut également contribuer à l'augmentation de l'IL-6 (Matsunaga *et al.*, 2024). De plus, une forte concentration d'IL-6 a été associée à la détérioration de la fonction rénale (par exemple, protéinurie ou diminution du débit de filtration glomérulaire estimé) chez les personnes vivant avec le VIH et dans la population générale (Abraham *et al.*, 2011; Bruggeman *et al.*, 2014). Chez les patients sous traitement antirétroviral efficace, des niveaux élevés d'IL-6 ont été associés à la survenue d'événements non liés au SIDA, contrairement aux marqueurs cellulaires de l'activation et de

l'immunosénescence (Erlandson *et al.*, 2012; Tenorio *et al.*, 2014). L'augmentation du TNF- α observée dans cette étude concorde avec les résultats de Hu *et al.*, et de Madore *et al.*, qui ont montré une association entre l'inflammation systémique et le développement du diabète dans la population générale (Hu *et al.*, 2004; Madore, 2004). D'autres études ont également suggéré que l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires pourrait accroître le risque de diabète chez les personnes vivant avec le VIH (Meininger *et al.*, 2002 ;Brown *et al.*, 2010). Cependant, les mécanismes physiopathologiques précis reliant l'infection par le VIH au diabète ne sont pas entièrement élucidés (Hotamisligil *et al.*, 1996). Le TNF- α peut induire une résistance à l'insuline (Hotamisligil *et al.*, 1996). Les résultats de cette étude suggèrent que le TNF- α pourrait être un marqueur de comorbidités liées à l'âge, telles que le diabète, la détérioration de la fonction rénale et l'activation immunitaire chez les personnes vivant avec le VIH et ayant une charge virale indétectable. Le TNF- α est connu pour induire la production d'autres cytokines pro-inflammatoires (Toppmaier *et al.*, 1988; Barak and Gruener, 1991) et est principalement produit par les macrophages/monocytes (Fuehs *et al.*, 1988). L'augmentation de l'IFN- γ observée au cours de cette étude rejoint les résultats d'autres études. Des augmentations similaires d'IFN- γ , d'IL-6 et de TNF- α ont été constatées chez certains patients diabétiques, suggérant une inflammation chronique sous-jacente pouvant entraîner des complications telles que la néphropathie et la neuropathie. Ces cytokines pro-inflammatoires pourraient également altérer les cellules neuronales et contribuer à la progression de la neuropathie périphérique (Madore, 2004; Doupis *et al.*, 2009; Vahe *et al.*, 2016).

Évaluation du profil biochimique et identification des marqueurs de l'immunosénescence

L'étude a évalué le profil biochimique des participants en mesurant plusieurs marqueurs, notamment l'ALAT, l'ASAT, l'urémie, la créatinémie et l'hémoglobine. Si les valeurs de l'ALAT, l'ASAT, et l'urémie sont restées stables sur 12 mois, des variations significatives ont été observées pour la créatinémie et l'hémoglobine ($p < 0,001$). En effet les résultats montrent que la créatinémie moyenne était de $93 \pm 23,19 \mu\text{mol/l}$ chez les filles et de $78 \pm 18,24 \mu\text{mol/l}$ chez les garçons. Ces valeurs sont significativement différentes des valeurs de référence habituelles ($p < 0,001$) et concordent avec les résultats d'études antérieures (Coulibaly, 2008; Haidara, 2016) qui ont également rapporté des variations de la créatinémie en fonction du genre et de l'âge. La diminution de la créatinémie observée chez les participants pourrait indiquer une réduction de la masse musculaire. Cette diminution peut être liée à une dystrophie musculaire, une complication connue de l'infection par le VIH (Deeks *et al.*, 2013). Concernant l'hémoglobine,

l'étude a révélé une augmentation du nombre de personnes atteintes d'anémie entre la première et la deuxième évaluation. Ce résultat contraste avec les données de Karfo *et al.* (2018) qui rapportent une diminution de l'anémie sur la même période. Cette différence pourrait être expliquée par l'immaturation du système immunitaire des participants à la présente étude au moment de l'infection par le VIH. L'anémie, définie par une production insuffisante de globules rouges (Babitt *et al.*, 2012), peut avoir diverses causes, notamment les maladies rénales, l'infection par le VIH, les carences nutritionnelles, les maladies chroniques et les pertes de sang. Afin d'identifier les biomarqueurs les plus pertinents pour évaluer l'immunosénescence, l'outil d'analyse biologique Z-score a été utilisé. Cette approche a permis de distinguer deux groupes de participants. Le groupe à risque de sénescence immunitaire (SI vieilli). Ce groupe, comprenant 60 participants, présentait un Z-score compris entre -2,5 et 0,99. Le groupe à risque de restauration immunitaire (SI restauré). Ce groupe, plus restreint (14 participants), avait un Z-score allant de 1,01 à 3,76. Ces résultats suggèrent la nécessité d'études plus approfondies pour valider l'utilisation du Z-score dans l'évaluation de l'immunosénescence chez les personnes vivant avec le VIH et ayant une charge virale indétectable. Au vu du grand nombre de biomarqueurs utilisés dans le présent travail, il a été important pour nous de ressortir les plus pertinents afin de mieux exprimer l'immunosénescence chez les participants dans cette étude. Pour réaliser cela, nous avons utilisé un outil d'analyse biologique appelé Z-Score. Des 19 marqueurs utilisés dans le présent travail, en appliquant le Z-score aux données obtenues, 12 marqueurs ont été sélectionnés comme étant associés à l'immunosénescence. Des 12 biomarqueurs, 5 ont été statistiquement associés à l'état d'immunosénescence du SI. L'analyse des marqueurs retenus par le Z-score révèle que les patients présentant des taux élevés d'IL-2 et d'INF- γ sont susceptibles de présenter un vieillissement prématuré de leur système immunitaire, même en cas de normalisation des taux de LTCD4⁺, de leucocytes et de plaquettes.

Forces et limites de l'étude

Cette étude se distingue par l'utilisation du Z-score pour évaluer l'immunosénescence, une approche innovante qui permet d'analyser conjointement les marqueurs cellulaires et solubles. Cependant, certaines limites doivent être prises en compte, notamment la taille réduite de l'échantillon, l'absence de validation des combinaisons des marqueurs obtenues, le caractère monocentrique de l'étude, l'absence de groupe témoin et des données sur certains paramètres importants, tels que les marqueurs d'activation lymphocytaire chronique, les molécules anti-inflammatoires, les marqueurs de la coagulation et les données de mortalité.

CONCLUSION

ET

PERSPECTIVES

Conclusion

Parvenus au terme du présent travail qui a porté sur la caractérisation de quelques biomarqueurs d'immunosénescence chez les patients nés séropositifs ayant une charge virale indétectable sous ARV et suivis au CHUY, il en ressort que :

- L'évaluation de l'activation chronique reportait une restauration générale du compartiment LT CD4⁺ à P₂, bien que le *ratio* CD4⁺/CD8⁺ restait majoritairement < 1, avec la présence des multi-infections (le CMV était l'agent infectieux le plus représenté), d'au moins une comorbidité, une leucopénie et une thrombopénie persistantes, ce qui traduit ainsi un système immunitaire sénescent.
- En regardant le profil inflammatoire des participants à cette étude, les taux des cytokines (IL-2, IL-6, IFN- γ et TNF- α) mesurées étaient dans les valeurs pathologiques traduisant ainsi un système immunitaire sénescent.
- Avec le profil des biomarqueurs biochimiques liés au dysfonctionnement de certains organes, une légère anémie a été observée, qui est une complication hématologique la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH et un signe de l'immunosénescence. Une chute de la créatinémie a aussi été observée bien qu'associée à des valeurs normales de l'urémie. Alors ce n'est pas un signe d'un dysfonctionnement rénal, mais peut être une association avec un dysfonctionnement hépatique, car les taux des transaminases sont au niveau de la normale, l'une des manifestations de l'immunosénescence,
- En observant le Z-score, les résultats ont permis de catégoriser les participants en deux groupes (système immunitaire restauré et système immunitaire sénescent) et de proposer des marqueurs pour une évaluation du risque de sénescence : les LTCD4⁺, les leucocytes totaux, les plaquettes, l'IL-2 et l'IFN- γ . Cependant, aucun des cinq marqueurs, pris séparément n'était capable d'orienter sur le statut immunitaire des participants.

Perspectives

Afin de mener ce travail vers de nouveaux horizons de recherche, nous envisageons pour les études futures de :

Réaliser une étude similaire mais en incluant les participants dès leur naissance et en incluant un groupe témoin ;

Rechercher l'association entre l'immunosénescence et les prédispositions génétiques ;

Réaliser une étude multicentrique et sur une période plus longue avec des participants ne présentant pas déjà un vieillissement ;

Réaliser la validation des biomarqueurs trouvés pertinents dans cette étude comme marqueurs d'immunosénescence chez les PVVIH nées de mères séropositives.

Suggestions

Au terme de cette étude, les restitutions suivantes ont été formulées.

Aux patients :

- ❖ Ne pas croire que si on a une charge virale indétectable il faut supprimer le traitement ;
- ❖ Se regrouper en association afin d'améliorer la prise en charge psychosociale et économique.

Aux personnels de la santé :

- ❖ Expliquer aux patients l'importance de réaliser son suivi biologique malgré la charge virale indétectable ;
- ❖ Utiliser le Z-score afin de suivre les patients.

Aux autorités sanitaires :

- ❖ Promouvoir la combinaison des différents marqueurs de senescence ;
- ❖ Promouvoir l'utilisation systématique du Z-score.

V. LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES TIRÉES DE LA THESE :

ARTICLES SCIENTIFIQUES PUBLIÉS DANS LES REVUES A COMITÉ DE LECTURE

1. **Chris André Mbongué Mikangué**, Jacky Njiki Bikoï, Donatien Serge Mbaga, Didéro Fopa, Annick Ndoumba, Elsa Makué Nguiffo, Membangbi Alexandra Emmanuelle, Justin Olivier Essindi, Arnaud Franck Elang, Ngoutané, Saké Stéphanie Carole, George Ikomey Mondinde, Sara Honorine Riwoom Essama. (2023). Profil d'Activation chronique lymphocytaire T chez les patients nés VIH positif ayant une charge viral indétectable sous traitement antirétroviral suivis au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé, Cameroun. *Revue de médecine et de Pharmacie*
2. **Mbongué-Mikangué C.A.**, Sake Ngane S.C., Ikomey Mondide G., Mbaga D.S., Touangnou-Chamba S.A., Membangbi A.E., Makue Nguiffo E., Kwedjeu C.S., Koko-Ta S.L., Riwoom Essama S.H., Njiki-Bikoï J. (2024). Study of some biomarkers that can predict immunosenescence in children born HIV positive and with an undetectable viral load at the Yaoundé University Teaching Hospital, Cameroon. *ISAR Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. ISSN-2584-0150 <https://isarpublisher.com/journal/isarjmpps>
3. **Mbongué-Mikangué C.A.**, Sake Ngane S.C., Njiki-Bikoï J., Membangbi AE., Mekounthé-Motso, M., Mbaga D.S., Soh, LB., Kwedjeu C.S., Kwedjeu C.S., Touangnou-Chamba S.A., Njiki-Bikoï, AU and Riwoom Essama S.H. (2024) Seroprevalence of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Herpes Simplex Viruses in Children Born HIV Positive at the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon After 12 Months of Follow-Up: A Cross Sectional Study. *Biomédical*. Vol 55-Issue5ISSN: 2574-124.DOI:10.26717/BJSTR.2024.55.008751

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES TIRÉES DE LA THÈSE

- 1) **Chris André Mbongué Mikangué**, Jacky Njiki Bikoï, Stéphanie Carole Saké Ngané, Donatien Serge Mbaga, George Ikomey Mondinde, Sara Honorine Riwoom Essama (2020). The CD4:CD8 ratio and count CD4 are associated markers of immunological recovery in virally suppressed HIV-infected patients Followed at Yaounde CHU. Université de Yaoundé I (Poster).

- 2) **Chris André Mbongué Mikangué**, Jacky Njiki Bikoï, Stéphanie Carole Saké Ngané, Donatien Serge Mbagha, George Ikomey Mondinde, Sara Honorine Riwoom Essama (2022). T-cell Population Chronic Activation Profile in HIV-positive Born Patients Followed at Yaounde CHU. Université de Dschang (Présentation Orale).
- 3) **Chris André Mbongué Mikangué**, Jacky Njiki Bikoï, Stéphanie Carole Saké Ngané, Donatien Serge Mbagha, George Ikomey Mondinde, Sara Honorine Riwoom Essama (2022). T-cell Population Chronic Activation Profile in HIV-positive Born Patients Followed at Yaounde CHU. Université de Douala (Poster).
- 4) **Chris André Mbongué Mikangué**, Jacky Njiki Bikoï, Stéphanie Carole Saké Ngané, Donatien Serge Mbagha, George Ikomey Mondinde, Sara Honorine Riwoom Essama (2023). Evaluation de l'activation cellulaire chronique chez les personnes nées VIH positif ayant une charge virale indétectable, sous traitement antirétroviral et suivis au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé. Université de Yaoundé I (Présentation Orale).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbas, A., Lichtman, A., Pillai, S. (2014). Cellular and Molecular Immunology. *Elsevier Health Sciences*.
- Abraham, A., Darilay, A., McKay, H., Ionescu-Ittu, R., Martucci, G., Marelli, A. (2011). Kidney Dysfunction and Markers of Inflammation in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(14):1509-1515.
- Aguert, M and Capel, A. (2018). Mieux comprendre les scores Z pour bien les utiliser rééducation orthophonique, 274:61-85.
- Alexandre, G. (2015). *Quelle valeur accorder à l'élévation du ratio lymphocytaire T CD4/CD8 dans le phénotypage lymphocytaire du sang : Analyse d'une étude préliminaire et rétrospective au CHU de Bordeaux* [Thèse en Médecine humaine et pathologie]. Université de Bordeaux.
- Aka, H. (2007). *Enfant et VIH: du somatique au psychologique* ", Face à face [En ligne],10/2007, mis en ligne le 01 octobre 2007, consulté le 21 mars 2024. URL:<http://journals.openedition.org/faceaface/85>.
- Aka, J. (2010). *Evolution du taux de lymphocytes TCD4+ chez les personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital militaire d'Abidjan de 2004-2008* [Cote d'ivoire]. Thèse d'état en Pharmacie.
- Althoff, K., Jacobson, L., Cranston, R., Detels, R., Phair, J., Li, X., Margolick, J., For the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). (2014). Age, Comorbidities, and AIDS Predict a Frailty Phenotype in Men Who Have Sex With Men. *The Journals of Gerontology*, 69A(2): 189-198.
- Anoh, D. (2013). *Evaluation des parametres hematologiques chez les personnes vivant avec le VIH sous antiretroviraux suivis a l'hopital militaire d'ABIDJAN de 2004 A 2008* [Cote d'ivoire]. These d'état en pharmacie.
- Arts, E., and Hazuda, D. (2012). HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4).
- Assane, D. (2018). *Mortalité et activation immunitaire chronique chez les personnes vivant avec le VIH naïves de traitement antirétroviral en Afrique de l'Ouest* [Thèse en Santé Publique]. Université de Montréal.
- Attinsounon, C., Dovonou, C., Alassani, C., Gomina, M., Agbodandé, K., Wanvoegbe, F., Bokpé, R., Ahanhanzo-Glélé, R., Azon-Kouanou, A., Zannou, D. (2017). Prevalence et facteurs associés à l'anémie chez les adultes infectés par le VIH à l'initiation du traitement antiretroviral. *Medecine et Maladies infectieuses*.

- Aubry, P and Gauzene, B. (2018). Tests de diagnostic rapide par immunochromatographie en zone tropicales actualités 2018. *Medecine Tropicale*, 1-10.
- Aureau, I. (2019). *Determinants du vieillissement dans l'infection par le VIH: etude SIMBAD* [These d'état]. Université de Bordeaux,.
- Autran, B. (2016). Infection VIH, Vieillesse, inflammation et Co-morbidités. *Score the art and science of risk*.
- Babitt, J and Lin, H. (2012). Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of American Society of Nephrology*, 23(10): 1631-4.
- Bamoulid, J., Carron, C., Crepin, T., Saas, P., Ducloux, D. (2015). Implications cliniques de l'immunosénescence dans les maladies rénales chroniques. *Médical sciences*. 31(5): 484-486.
- Barak, M and Gruener, N. (1991). Neopterin augmentation of tumor necrosis factor production. *Immunology Letters*, 30(10): 101-106.
- BD Biosciences 2350 Qume Drive San Jose, CA. (2000). Introduction to Flow Cytometry : A Learning Guide. *MEMOIRE DE DEA, BECTON DICKINSON*, 57.
- Bernard, J., Levy, J., Varet, B. (1998). *Abrégés d'hématologie*. P352-353.
- Bernard, A., Tessier, J., Rambeloarisoa, J., Bonnet, F., Fossoux, H., Neau, D., Dutronc, H., Lazaro, E., Dabis, F., Dabis, F., Chene, D. (2006). HIV infection and tobacco smoking behaviour: prospects for prevention? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006; 10(4): 378-83.
- Berrut, G., De decker, L., Nasi, M. (2015). Immunosénescence : Une revue. *Geriatric Psychologie Neuropsychiatrie Vieillesse*, 13(2):7-14.
- Boissel, N. (1992). La collection Hippocrate Epreuves Classantes Nationales. Hematologie. Paris: *Fayard*. P527-563.
- Brenchley, J., Price, A., Schacker, W., Asher, E., Silvestri, G., Rao, S., Douek, C. (2006). Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Medicine*, 12(12): 1365-71.
- Bricaire, T., and Valantine, K. (2011). Association Inflammation et VIH. Communication Scientifique, Séance du 08 Mars 2011. *Bulletin. Académic. Nationale Médecine*. 195(3): 531-544.
- Brown, T., Tassiopoulos, K., Bosch, R., Shikuma, C., McComsey, G. (2010). Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*, 33(10): 2244-9.

- Bruggeman, L., O'Toole, J., Ross, M., Madhavan, S., Smurzynski, M., Wu, K., Bosch, R., Gupta, S., Pollak, M., Sedor, J., Kalayjian, R. (2014). Plasma apolipoprotein L1 levels do not correlate with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(5249): 665-8.
- Buggert, M., Frederiksen, J., Noyan, K., Svärd, J., Barqasho, B., Sönerborg, A., Lund, O., Nowak, P., Karlsson, A. (2014). Multiparametric Bioinformatics Distinguish the CD4/CD8 Ratio as a Suitable Laboratory Predictor of Combined T Cell Pathogenesis in HIV Infection. *The Journal of Immunology*, 192(5), 2099 -108.
- Caby, F., Writing committee of the CD4+/CD8+ ratio Working Group of the French Hospital Database on HIV(FHDH-ANRS CO4). (2017) CD4+/CD8+ ratio restoration in long term treated HIV-1-infected individuals. *Clinical Science*. 31 Juill: 31(12): 1685-95.
- CAMPHIA. (2017). Evaluation de l'impact du VIH dans la population du Cameroun-Camphia 2017. Cameroon-PHIA Project. <https://phia.icap.columbia.edu/countries/Cameroun/>.
- CAMPHIA. (2020). *Cameroon population-based HIV impact assessment (CAMPHIA). Fiche recapulative (2020). Cameroon-PHIAProject.*<https://phia.icap.columbia.edu/countries/cameroun/>.
- Carron, C. (2017). Exploration des facteurs impliqués dans l'immunosénescence et l'inflammation chronique après transplantation rénale : focus sur le rôle potentiel de la translocation bactérienne digestive et les modifications du microbiote intestinal. Thèse de Doctorat. Université Bourgogne Franche-Comté.
- Chelli, J., Bellazreg, F., Aouem, A., Hattab, Z., Mesmia, H., Lasfar, N., Hachfi, W., Tasnim, M., Chakroun, M., Letaief, A. (2016). Causes de decés des patients infectés par le VIH dans le Centre Tunisien. *Pan African Medical Journal.*, 25:105.
- CNLS. (2018). *Bulletin Epidémiologique de l'infection à VIH au Cameroun. vol 2, issue 2.(n°5).* http://cnls.cm/wp-content/uploads/2021/09/bultin_epidemiologique_vih_ndeg5.pdf.
- CNLS. (2021). *Bulletin Epidémiologique de l'infection à VIH au Cameroun. vol 2, issue 3. (n°5).* http://cnls.cm/wp-content/uploads/2021/09/bultin_epidemiologique_vih_ndeg5.pdf
- CNLS. (2022). *Profil des estimations et projections en matière de VIH/SIDA au Cameroun.* <http://onsp.minsante.cm/>
- CNLS. (2024). *Profil des estimations et projections en matière de VIH/SIDA au Cameroun.* <http://onsp.minsante.cm/>

- Cohen, M., Hellmann, N., Levy, J., De Cock, K., Lange, J. (2008). The spread, treatment, and prevention of HIV-1 : Evolution of a global pandemic. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(4): 1244-1254.
- Corey; L and Wald, A. (2009). Maternal and neonatal HSV infections. *The New England Journal of Medicine*. (361):1376-85.
- Coulibaly, F. (2008). *Etude de l'analyse des paramètres biochimiques à l'institut national recherche en santé publique de 2004 à 2007* [Thèse de pharmacie N°51]. Université de Bamako.
- Coulibaly, G., Kouéta, F., Dao, O., Lengani, A., Yé, D. (2013). Prévalence de la protéinurie chez les enfants suivis pour infection à VIH au Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles-de-Gaulle (CHUP-CDG) de Ouagadougou. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*.106: 13-7.
- Crétel, D. (2010). *Interaction initiale des lymphocytes T avec des surfaces contrôlées : Application à l'étude du déclin immunitaire chez le sujet âgé*. [Thèse en Immunologie., Université de la Méditerranée, France.].
- De Biasi, S., Bianchini, E., Nasi, M., Digaetano, M., Gibellini, L., Carnevale, G., Borghi, V., Guaraldi, G., Pinti, M., Mussini, C., Cossarizza, A. (2016). Th1 and Th17 proinflammatory profile characterizes invariant natural killer T cells in virologically suppressed HIV+ patients with low CD4+/CD8+ ratio. *AIDS*, 30(17): 2599–2610.
- Decaux, C. (2023). *Utilisation des scores en médecine générale*. These d'exercice de médecin, Université de Picardie Jules Verne, France 77 pges.
- Deeks, S., Lewin, S., Havlir, D. (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*, 382(9903):1525-33.
- Depierreux, C., Pé, E., Paquet, A., Raimond, O., Leclipteux, T. (2007). *Epidemiologie : Principes et methodes quantitatives* (Editions INSERM).
- Diakité, M., Koné, A., Kanté, A., Sangaré, M., Traoré, C., Adjambri, A. (2017). Anomalies quantitatives et morphologiques de l'hémogramme chez les clients reçus à l'unité de CDV laboratoire central du CHU de Yopougon. *Mali Médical*, 3 :28-33.
- Dioussé, P., Thioub, D., Bammo, M., Lawson, A., Gueye, N., Dion, H., Seck, S., Diop, S. (2020). Les comorbidités chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PvVIH) suivies dans le service de Dermatologie de l'hôpital Régional de Thiès/Sénégal (2009-2019). These de Doctorat. *Université de Thiès, Sénégal*.

- Doupis, J., Lyons, T., Wu, S., Gnardellis, C., Dinh, T., Veves, A. (2009). Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic complications. *Journal clinical of endocrinology metabolism*, 94(6):2157-2163.
- Duval, X., Gabriel, B., Daniel, G., Villes, V., Dupré, T., Leport C. (2008). Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco, smoking: results from a multisite cross-sectional study. *Antiviral.Therapy*. 13(3):389-397.
- Dwitya, E., Rizka, N., Raveinal, R. (2024). The Association Between Pro-Inflammatory Cytokines and Antiretroviral Therapy Resistance-Related Mutations in HIV Positive Patients. *Turkish Journal of Immunology*.12(2):65-70.
- Ebogo-Belobo, J., Kenmoe, S., Mbongue Mikangue, C., Tchatchouang, S., Robertine , L., Takuissu, R., Ndzie Ondigui, L., Bowo-ngandji, A., Kenfack-Momo, R., Kengne-Ndé, C., Mbaga, D., Menkem, E., Kame-Ngasse, G., Magoudjou-Pekm, J., Kenfack Zanguim, J., Esemu, S., Tagnoukam-Ngoupo, A., Ndip, L., Njouom, R., Systematic review and meta-analysis of seroprevalence of human immunodeficiency virus serological markers among pregnant women in Africa, 1984-2020. *World Journal of critical care Medicine*.12(5):264-285.
- Echecopar-Sabogal, J., D'Angelo-Piaggio, L., Chanamé-Baca, D., Ugarte-Gil, C. (2018). Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients : A systematic review and metaanalysis. *International journal of STD AIDS*, 29(5): 443-452.
- Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation. (2018). *Annoncer à un enfant ou un adolescent sa séropositivité au VIH –Boîte à outils*. Washington, DC : Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation. http://www.pedais.org/wp-content/uploads/2019/01NewHorizonsDisclosureToolkit_FR_Digital.pdf.
- Erlanson, K., Allshouse, A., Jankowski, C., Duong, S., Mawhinney, S., Kohrt, W., Campbell, T. (2012). Comparison of functional status instruments in HIV-infected adults on effective antiretroviral therapy. *HIV Clinical Trials*, 13:324-34.
- Euro Guidelines Group European Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS*. (2003).17: 3-26.
- Febvre-James, M. (2019). Effets régulateurs du ruxolitinib sur l'expression de marqueurs de l'inflammation et de protéines de detoxication des médicaments. These de biologie et santé, spécialité Sciences Pharmaceutiques. Université de Rennes 1. France.

- Fener, P and Criton, C. (2018) «Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme» <http://sidasciences.inist.fr/IMG/pdf/sympetcompversionfinale.pdf>. [Consulté le 22/07/2023].
- Feudtner, C and Criton, C. (2013) «Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme» <http://sidasciences.inist.fr/IMG/pdf/sympetcompversionfinale.pdf>. [Consulté le 22/07/2023].
- Fontaine, C. (2011). Alcool et reduction des risques-l'alcool dans l'infection VIH. *Revue Swaps*, 62.
- Fuehs, D., Hansen, A., Reibnegger, G., Warner, R., Dierich, P., Waechter, H. (1988) Neopterin as a marker for activated cell mediated immunity. *The Journal of Immunology*. Today 9 (1988): 150-155.
- Furtado, M. (1999). Réplication du VIH et cible des ARV. *New England Journal Of Medicine*, 340 (21):161-162.
- Girard, P.-M. (2007). Classifications, définitions et facteurs prévisionnels d'évolution de l'infection VIH-1 chez l'adulte. *Chap5, P.54-71*.
- Girard, P.-M., Katlama, C., Pialoux, G. (2011). *Virologie fondamentale de l'infection VIH* », in *VIH, Rueil-Malmaison, France : Doin* (« Virologie fondamentale de l'infection VIH »).
- Gottlieb, M., Schroff, R., Schanker, H., Weisman, J., Fan, P., Wolf, R., Saxon, A. (1981). Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men : Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *The New England Journal of Medicine*, 305(24):1425-1431.
- Guedj, R. (1999) Mode d'action des inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse du VIH. *Virologie*. 3:17-57
- Guessous, I., and Durieux-Paillard, S. (2010). Validation des scores cliniques : Notions théoriques et pratiques de base. *Revue Medicale Suisse*, 264.
- Han, W., Apornpong, T., Handoko, R., Jantarabjenjakul, W., Gatechompol, S., Ubolyam, S., Kerr, J., Avihingsanon, A., Ruxrungham, K., Phanuphak, P., Puthanakit, T.(2021). CD4/CD8 Ratio Recovery of Children and Adolescents Living With HIV With Virological Suppression : A Prospective Cohort Study. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*.10(2):88-96.
- Hahn, J and Samet, J. (2010). Alcool and HIV disease progression? : Weighing the evidence. *Current HIV/AIDS reports*, 7(4)/226-233.

- Haidara, N. (2016). *Variation saisonnière de six paramètres biochimiques des patients du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux du Mali de 2011 à 2015* [Thèse de pharmacie N°51].
- Hie, B. (2017). *Profil de l'hémogramme chez les enfants infectés par le VIH reçu dans le département de pédiatrie du CHUSS. Licence professionnelle. Génie biologique* [Mémoire de DEA]. Université Polytechnique de BOBO-DIOULASSO (UPB).
- Hien, E. (2010). *Suivi Biologique des Personnes Vivants avec le VIH sous ARV : Interférence des monocytes dans la numération des CD4* [Mémoire de DEA]. Université Polytechnique de BOBO-DIOULASSO (UPB).
- Hotamisligil, G., Peraldi, P., Budavari, A., Ellis, R., White, M., Spiegelman, B. (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 271(5249):665 -8.
- Hu, F., Meigs, J., Li, T., Rifai, N., Manson, J. (2004). Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*, 53(3), 693 -700.
- Huraux, J. (2007). Virologie-rétrovirus humains, sur faculté de médecine Pierre-et-MarieCurie, P.114». Séropositivité, HAART et mortalité. *transcriptases*, no 119-décembre/janvier 2005.
- Insight Start Study Group, B., Lundgren, J., Babiker, A., Gordin, F., Emery, S., Grund, B., Sharma, S., Avihingsanon, A., Cooper, D., fatkenheur, G., Llibre, J., Molina, J.-M., Munderi, P., Schechter, K., Wood, R., Klingman, K., Collins, S., Lane, H., Phillips, A., Neaton, J. (2015). Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England Journal of Medicine*, 373(9): 795– 807.
- Jaffe, M. (1886). Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Zeitschrift für physiologische chemie*, 10(5): 391-400.
- Johannsen, E and Kaye, K. (2020). Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr Virus-Associated Malignant Diseases, and Other Diseases). In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of infectious Diseases (Ninth Edition) Elsevier, P138 1872 1890 2020.
- Karfo, R., Kaboré, E., Coulibaly, L., Diatto, G., Sakandé, J., Sangaré, L. (2018). « Evolution des paramètres biochimiques et hématologiques chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA sous traitement antirétroviral au Centre Médical du Camp General Aboubacar Sangoule Lamizana ». *Pan African Medical Journal*, 29:159.

- Karpatkin, S and Nardi, M. (1992). Autoimmune anti-VIH gp120 antiidiotype-like activity and immune complexe in of HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *The Journal of Clinical Investigation*. 89(2):356-364.
- Keita, F., Diakite, M., Kante, S., Ouendouno, S., Camara, T., Conde, A., Cisse, M. (2022). Profil de l'Hémogramme chez les PVVIH sous Traitement ARV à Conakry. *Health Sciences and Disease*, 23(10): 68-72.
- Khonkarly, M., Merlani, M., Halfon, P., Bellini, C., Pelet, A., Kazadi, K., Cavassini, M., Tarr, P. (2004). Infection VIH: dix points clés pour la prise en charge par les praticiens. *Medecine and Hygiene*, 64 :862-8. www.medhyg.ch.
- Kone, A. (2018). *Determination des valeurs usuelles des parametres biochimiques : La glycemie* (Biologie Appliquée et Modélisation des Systèmes Biologiques (BA/MSB)) [These en pharmacie]. Université de BAMAKO.
- Kone, Y. (2009). Evolution des paramètres biologiques chez les patients traites par les antirétroviraux étude réalisée à l'hôpital militaire d'Abidjan. [These en pharmacie]. Université de COCODY (Cote d'Ivoire).
- Kundura, L. (2021). Infections par SARS-COV-2 et par VIH-1 : activations immunitaires aigüe et chronique. Thèse. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, France.
- Latora, V., Nyamba, A., Simporé, J., Sylvestre, B., Diane, S., Sylvere, B., Musumeci, S. (2006). Network of sexual contacts and sexually transmitted HIV infection in Burkina Faso. *Journal of Medical Virology*, 78 (6) :724-9.
- Leclercq, V. (2015). Traitements contre le VIH et drogues récréatives : Interactions potentiellement dangereuses (methamphetamine, nuphedrone,MDMA and Ketamine). *AIDS*, 31:1847–51.
- Linguissi, L., Bisseye, C., Sagna, T., Nagalo, B., Ouermi, D., Djigma, F., Pignatelli, S., Sia, J., Pietra, V., Moret, R., Nikiema, J., Simporé, J. (2012). Efficiency of HAART in the prevention of mother to children HIV-1 transmission at Saint Camille medical center in Burkina Faso, West Africa. *Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine*, 5 (12): 991-4.
- Maarafi, G., Smith, N., Nisole, S. (2020). La réponse interféron : Un grand pouvoir implique de grandes responsabilités. *Medical Sciences (Paris)*, 36(3): 206-209.
- Madore, F. (2004). Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale. *Médecine/sciences*, 20(12), 1100-1103.

- Markowitz, G., Nasr, S., Stokes, M., D'Agati, V. (2010). Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*: 5(4): 607-615.
- Matsunaga, A., Ando, N., Yamagata, Y., Shimura, M., Gatanaga, H., Oka S. (2024). Identification of viral protein R of human immunodeficiency virus-1 (HIV) and interleukine -6 as risk actors for malignancies in HIV-infected individuals: A cohort study. *PloS One*. 2024: 19.
- Mazon, M., Alain, S., Leruez-Ville, M., Schnepf, N. (2009). Infections à Cytomegalovirus. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale-Maladies Infectieuses*-8-052-C-10.
- Mbaga, D., Bikoï, J., Mikangue, C., Essindi, J., Tchuendem, L., Membangbi, A., Nguiffo, E., Ngoutane, A., Elang, A., Touangnou-Chamda, S., Sake, C., Essama, S. (2022). Prevalence of Diabetes Mellitus in Persons Living with HIV in Yaounde : A Cross-Sectional Study: Prévalence du diabète sucré chez les personnes vivant avec le VIH à Yaoundé. *Health Sciences and Disease*, 23(6):6.
- Mbakam, C., Assoumou, M., Jacobs, G., Azebaze, F., Mesembe, M., Lyonga, E., Tagny, C., Ikomey, G. (2020). Potential of Interleukin 7 and CD4/CD8 Ratio as markers of immune reconstitution in HIV patients on antiretroviral therapy in Yaoundé, Cameroon. *Health Sciences and Disease*, 21(2):2.
- Meininger, G., Hadigan, C., Laposata, M., Brown, J., Rabe, J., Louca, J., Aliabadi, N., Grinspoon, S. (2002). Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 51(2): 260-266.
- Mlambo, T., Tshabalala, M., Bandason, T., Mhandire, K., Mudenge, B., Zijenah, L. (2019). Correlation of high interleukin 17 a and interleukin 6 levels with high virus load among subtype C HIV-infected, antiretroviral therapy-naïve Zimbabwean patients: A cross-sectional study. *Open AIDS J*. 13.
- Mussini, C., Lorenzini, P., Cozzi-Lepri, A. (2015). Icofop Foundation Study Group. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy : An observational cohort study. *Lancet HIV*, 2:e98-106.
- Murphy, R and Gazzard, B. (2003) European Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *ADIDS*;17:3-26.

- Nalcoulmaye, E., Diallo, S. (2007). Evolution des paramètres hématologiques au cours du traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH au Burkina Faso, *Bulletin de la Société de Pathologies Exotiques*. 100:P271-273.
- Natogoma, B. (2014). *Etude des facteurs liés à l'échec thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH à l'usac de la commune I de Bamako (Mali)*.
- Njiki, B., Ndom, P., Mupang, L., Aghokeng, S. (2015). Séroprévalence du virus de l'herpès humain-8 chez des patients VIH positif à l'hôpital général de Yaoundé—Cameroun. *Pan African Medical Journal*, 20.
- Njiki, B., Saké, N., Atenguena, O., Mbaga, D., Mikangue, C., George, I., Riwoom, E. (2021). Variation des Taux de Cellules TCD4+ dans le Sang Périphérique au Cours du Lymphome Non Hodgkinien à l'Hôpital Général de Yaoundé, Cameroun. *Health Sciences and Disease*, 22(12):12.
- Njiki, B. J., Pondy Ongotsoyi, A., Atenguena, E., Fouda Fouda, Donatien, M., Olivier Ndongo Bela, Chris Andre, M. M., Elsa, M., Alexandra, M., Justin Olivier, E., Arnaud Franck, E., Aicha, N., Sabine Aimee, T.-C., Andre Urbain, N. B., Sara Honorine, R. E., Joseph Marie, M. N. (2022). Seroprevalence and Association of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Herpes Simplex Virus type 1 with childhood Hematological Malignancies in Yaounde, Cameroon: A cross-sectional Study. *Acta Scientific Cancer Biology*, 6:13-18.
- Njimbam, M., Nguwoh, S., Fokam, J. (2016). Prévalence des Infections à Herpès Simplex Virus 1 et 2 chez les personnes Vivant avec le VIH à Yaoundé : une Etude Sérologique . *Health Sciences and Disease*, 17(3): 1-5.
- Okomo, M., Mouladje, M., Ikomey, G., Adiogo, D., Esiene, A., Ndumbe, P., Oyono, J. (2011). Valeurs des lymphocytes TCD4 et CD8 chez les donneurs de sang à Yaoundé, Cameroun. *Health Sciences and Disease*, 12(4), Article 4. <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/121>.
- OMS. (2006 a). *Classification en stades cliniques proposée par OMS*. apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js5514f/19.html.
- OMS. (2006 b). *Drug substitution because of toxicity in antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescences in resource limited settings:towards universal access recommendations for a public health approach*. Geneve. P35-37.
- OMS. (2012). *World Health Organization :Guide pédagogiques de l'OMS pour la sécurité des patients*. <http://www.has-santé.fr/upload/docs/pdf>.

- OMS. (2013). *World Health Organization* : Directives nationales de prévention et de prise en charge du VIH au Cameroun. Janvier 2015. p 67-80.
- OMS. (2014). *World Health Organization* : *Recognizing Adolescence*. Geneva, Switzerland : *World Health Organization*. <http://apps.who.int/adolescent/second-decade/section2/page1/recognizing-adolescence.html>.
- OMS. (2021). *Plan d'action mondial contre l'alcool 2022-2030 pour renforcer la mise en œuvre de la Stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool*. http://cdn.who.int/media/docs/default-source/alcohol/alcohol-action-plan_first_draft_fr.pdf?
- ONUSIDA. (2009). *Le point sur l'épidémie de SIDA*. <https://unaids.org>.
- ONUSIDA. (2015). *Rapport d'activité 2015 sur la riposte au SIDA dans le monde*. <https://unaids.org>.
- ONUSIDA. (2017). *Fiche d'information ; journée mondiale de lutte contre le SIDA 2017*.
- ONUSIDA. (2018). *Fiche d'information sur les statistiques mondiales*.
- ONUSIDA. (2020). *Agissons maintenant pour combattre les profondes inégalités et mettre fin aux pandémies, mise à jour internationale sur le sida*. Genève.
- ONUSIDA. (2022). *Agissons maintenant pour combattre les profondes inégalités et mettre fin aux pandémies, mise à jour internationale sur le sida*. Genève.
- Onu, E., Ekuma, U., Judi, H., Ogbu, O., Okoro, N., Ajugwo, G. (2023). Seroprevalence of antibodies to herpes simplex virus 1 and 2 in patients with HIV positive from Ebonyi State, Nigeria: a cross-sectional study. *British Medical Journal Open*. (13).
- Ozanne, A. (2017). *Activation immunitaire, immuno-sénescence et inflammation : Analyses statistiques des liens avec les comorbidités non liées au VIH lors de l'infection par le VIH*. *Médecine humaine et pathologie* [These de Doctorat en Médecine humaine et pathologie, Université de Bordeaux].
- Patassi, A., Kotosso, A., Salou, M., Bawe, L., Krivine, A., Ephrem, M., Blatome, T., Kouvahey, A., Salmon, D. (2015). Prevalence des marqueurs du virus de l'hépatite b chez les patients infectés par le vih et traités par antiretroviraux dans un pays à ressources limitées. *African Journals Online*, 17(3). <http://cytobase.montp.insenn.fr>.
- Penda, C., Moukoko, E., Koum, K., Moudze-Kaptue, B., Fetchouang, V., Abomo, O., Eposse, C., Bille, B., Mpondo Mpondo, A., Chiabi, A. (2018). Prévalence de la Protéinurie et Facteurs Associés chez les Enfants et Adolescents Infectés par le VIH sous Traitement Antirétroviral à l'Hôpital Laquintinie de Douala, Cameroun. *Health Sciences. Diseases*: Vol 19 (4) October – November – December 2018.

- Pinti, M., Appay, V., Campisi, J., Frasca, D., Fülöp, T., Sauce, D., Larbi, A., Weinberger, B., Cossarizza, A. (2016). Aging of the immune system—focus on inflammation and vaccination. *European Journal of Immunology*, 46(10): 2286-2301.
- Plantier, J-C., Leoz, M., Dickerson, E., De Oliveira, F., Cordonnier, F., Lemée, V., Damond, F., Robertson, L., Simon, F. (2009). A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medicine*, 15(8), 871-872.
- Poli, C., Beauvillain, C., Jeannin, P., Renier, G., Chevailler, A. (2016). Immunosénescence : Vieillesse “ et ” ou “ du ” système immunitaire. *Revue Francophone des Laboratoires, Elsevier*.
- RayBiotech. (2021). Manuel de dosage des cytokines par la Methode ELISA.
- Remis, R., Liu, J., Loutfy M., Tharao, W., Perusi, S., Chieza, L., Saunders, M., Green-Walker, L., Kaul, R. (2013) The epidemiology of sexually transmitted co-infections in HIV-positive and HIV-negative african caribbean women in toronto. *BMC Infectious Diseases*. (13):550.
- Resch, B., Gusenleitner, W., Muller, W. (2003). Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta paediatr*, 92(2): 243-245.
- Robleda A. (2015) Thèse d'exercice de médecine, Université de Paris 7, France. 75 pages
- Rodriguez, I., Ruiz, N., Llano Leon, M., Enriquez, L., Montilla Velasquez, Ortiz Aguirre, J., Rodriguez Bohorquez, O., Velandia Vargas, E., Hernandez, E., & Lopez, C. (2021). Immunosenescence Study of T Cells : A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, 11(604591): 17.
- Rolland, Y., Athanase, B., Gentric, A., Ankri, J., Blanchard, F., Bonnefoy, M., De Decker, L., Ferry, M., Régis, G., Hanon, O., Jeandel, C., Nourhashemi, F., Perret-Guillaume, C., Retornaz, F., Bouvier, H., Ruault, G., & Berrut, G. (2011). Frailty in older population : A brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Viellissement*, 9(4):387-390.
- Rosenberg, S. (2014). IL-2 : The first effective immunotherapy for human cancer. *The Journal of Immunology*, 192(12):5451-5458.
- Ruzicka, J., Kentaro, I., Kenichi, T., Toshio, N. (2018). Comorbidities and the use of comedication in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan: a cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open*, 8(6) .
- Sabin, C. (2013). Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BioMed Central Medicine*, 11:251.

- Saillour, F., Dupon, M., Pelligrin, I., Couzigou, P., Dabis, F., Groupe d'Epidemiologie Clinique de SIAD en Aquitaine. (2005). Prevalence des marqueurs serlogiques du VHC et du VHB dans la cohorte Aquitaine de patients infectés par le VIH. *Médecine et Maladie infectieuses*, 26(5):548-550.
- Sandler, N., Wand, H., Roque, A., Law, M., Nason, M., Nixon, D., Pedersen, C., Ruxrungtham, K., Lewin, S., Emery, S., Neaton, J., Brenchley, J., Deeks, S., Sereti, I., Douek, D., Insight Smart Study Group. (2011). Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 203(6):780 -90.
- Schneider, A., Lakshmi, V., Dandona, R., Kumar, A., Sudha, T., Dandona, L. (2010) Population-based seroprevalence of HSV-2 and syphilis in Andhra Pradesh state of India. *BMC Infectious Diseases*. (10):1-12.
- Seers, T., Vassallo, P., Pollock, K., Thornhill, J., Fidler, S., Foster, C. (2018). CD4:CD8 ratio in children with perinatally acquired HIV-1 infection. *HIV Medicine*, 19(9), 668-672.
- Serrano-Villar, S. (2014). Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *HIV Medicine*, 309 (1):857-98.
- Serrano-Villar, S. (2013). The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *Journal of Infection*, 66 (1): 57–66.
- Serrano-Villar, S., Sainz, T., Lee, S., Hunt, P., Sinclair, C., Shacklett, B., Ferre, A., Hayes, T., Somsouk, M., Hsue, P., Van Natta, M., Meinert, C., Lederman, M., Hatano, H., Jain, V., Huang, Y., Hecht, F., Martin, J., McCune, J., Deeks, S. (2014). HIV Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathogens*, 10(5).
- Shuper, P., Neuman, M., Kanteres, F., Baliunas, D., Joharchi, N., Rehm, J. (2010). Causal considerations on alcohol and HIV/AIDS-a systematic review. *Alcohol and Alcoholism(Oxford, Oxfordshire)*,45(2):159-166.
- Simpore, J., Pietra, V., Savadogo, A., Pignatelli, S., Nikiema, J., & Nadembega, W. (2006). Reduction of mother-to-child transmission of HIV at Saint Camille Medical Center in Burkina Faso. *Journal of Medical Virology*, 78 (2):148-152.

- Smith, J and Robinson, N. (2002). Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: A global review. *Journal of Infectious Disease*. 186 Supp 11, S3-28.
- Soussoubie, E. (2013). Evolution du bilan biochimique chez les PVVIH sous ARV suivies à l'Hôpital Général d'Ayamé de 2007-2009. These de pharmacie. Université Félix Houphouët-Boigny. Cote d'Ivoire.
- Suhaid, J., Sinclair, E., Peterson, J., Lee, E., Kyriakides, T., Li, F.-Y., Hagberg, L., Fuchs, D., Price, R., Gisslén, M., Spudich, S. (2014). Progressive increase in Central nervous system immune activation in untreated primary HIV-1 infection. *Journal of Neuroinflammation*. 11:199.
- Talom, J. (2005). Profil de l'hémogramme chez les sujets VIH/SIDA. These de Médecine. Université de Bamako. Mali.
- Tang, T., Hall, H., Espinoza, L. (2016). Timing of linkage to care after HIV diagnosis and time viral suppression. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Immunology*, 72 (2):57-60.
- Taylor, J., Fahey, J., Detels, R., Giorgi, V. (1989). CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV Infection : Which to choose and how to use. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2(2):114-124.
- Tenorio, A., Zheng, Y., Bosch, R., Krishnan, S., Rodriguez, B., Hunt, P., Plants, J., Seth, A., Wilson, C., Deeks, S., Lederman, M., & Landay, A. (2014). Soluble Markers of Inflammation and Coagulation but Not T-Cell Activation Predict Non-AIDS-Defining Morbid Events During Suppressive Antiretroviral Treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, 210(8):1248-1259.
- Thornhill, J., Inshaw, J., Kaleebu, P., Cooper, D., Ramjee, G., Schechter, M., Tambussi, G., Fox, J., Samuel, M., Miro, J. M., Weber, J., Porter, K., & Fidler, S. (2016). Brief Report : Enhanced Normalization of CD4/CD8 Ratio With Earlier Antiretroviral Therapy at Primary HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 73(1): 69-73.
- Tietz, N. W. (1995). *Clinical Guide to Laboratory Tests* (3rd éd.). W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA.
- Toppmaier, J., Nachbaur, K., Herold, M., Aulitzky, W., Tilg, H., Gasfl, G., Bieling, P., Kotlan, B., Flener, R., Mull, B., Aulitzky, W., Rokos, H., Hnber, C. (1988). *In vitro* and *in vivo* studies of the induction of neopterin biosynthesis by cytokines, antigens and lipopolysaccharide (LPS). *Clinical and Experimental Immunology*. 74 (3):392-397.

- Treatment Access Watch. (2016). *Rapport annuel sur etat de l'accès aux soins des PVVIH au Cameroun*. www.camerounaids.org.
- Tripepi, G., Jager, K., Dekker, F. (2010). Statistical methods for the assesement of prognostic biomarkers (part I). Discrimination.
- UNAIDS. (2022). *Epidemiological estimates*. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_fr_1.pdf.
- UNAIDS. (2023). Global HIV & AIDS statistics-Fact sheet. 2023. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
- Vahe, C., Benomar, K., Fontaine, P. (2016). Diabete de type 2 et inflammation. *Clinique d'endocrnologie*, 53(7):1782-9.
- Vandenhende, M.-A., Roussillon, C., Henard, S., Morlat, P., Oksenhendler, E., Aumaitre, H., Georget, A., May, T., Rosenthal, E., Salmon, D., Cacoub, P., Costagliola, D., Chêne, G., Bonnet, F., ANRS EN20 Mortalité 2010 study group. (2015). Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010 : Evolution since 2000. *PloS One*, 10(6).
- Vatic, M., Von Haehling, S., Ebner, N. (2020). Inflammatory biomarkers of frailty. *Experimental Gerontology*, 133:110858.
- Wald, A., Zeh, J., Selke, S., Warren, T., Ryncarz, A., Ashley, R.(2000). Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *The New England Journal of Medicine* (342):844-50.
- Wikby, A., Nilsson, B., Forsey, R., Thompson, J., Strindhall, J., Löfgren, S., Ernerudh, J., Pawelec, G., Ferguson, F., Johansson, B. (2005). An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allo-static load in Swedisch octogenarian and nonagenarian humans. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127(8):556-565.
- Wikby, A., Nilsson, B., Forsey, R., Thompson, J., Strindhall, J., Löfgren, S., Ernerudh, J., Pawelec, G., Ferguson, F., Johansson, B. (2006). The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage : Findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127(8): 695-704.
- Wolfgang, H and Volker, E. (2008). Reference Ranges for Adults and Children. www.roche.com

World Health Organization. (2016). *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach*. www.camerounaids.org.

Young, D. (2000). *Effects of drugs on clinical laboratory tests* (5^e éd.).

Zevin, A., Mckinnon, L., Burgener, A., Klatt, N. (2016). HIV-associated immune activation. Microbial translocation and dysbiosis. *Current Opinion in HIV and AIDS*.11(2):182-90.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1: Copie du 1^{er} article scientifique tiré de la thèse

Chris André Mbongué Mikangué, Jacky Njiki Bikoï, Donatien Serge Mbaga, Didéro Fopa, Annick Ndoumba, Elsa Makué Nguiffo, Membangbi Alexandra Emmanuelle, Justin Olivier Essindi¹, Arnaud Franck Elang¹, Ngoutané, Saké Stéphanie Carole, George Ikomey Mondinde, Sara Honorine Riwom Essama. (2023). Profil d'Activation chronique lymphocytaire T chez les patients nés VIH positif ayant une charge viral indétectable sous traitement antirétroviral suivis au centre hospitalier et universitaire de Yaoundé, Cameroun. *Revue de médecine et de Pharmacie*. ISSN:2226-2903 eISSN: 2410-8936.

(Voir les 5 pages suivantes)

CHRONIC IMMUNE ACTIVATION PROFILE IN YOUNG PATIENTS BORN HIV-POSITIVE WITH UNDETECTABLE VIRAL LOAD AND TREATED AT THE YAOUNDÉ HOSPITAL AND UNIVERSITY CENTER, CAMEROON

Chris André Mbongue Mikangue¹, Jacky Njiki Biko^{1*}, Carole Stephanie Sake Ngane¹, Donatien Serge Mbaga¹, Olivier Ndongso Bela¹, Diderot Fopa², Annick Ndoumba Nkengue^{2,3}, Elsa Makue Nguiffo¹, Membangbi Alexandra Emmanuelle¹, Justin Olivier Essindi¹, Arnaud Franck Elang¹, Aicha Ngoutane¹, Sabine Almée Touangrou-Chamda¹, André Urbain Njiki Biko^{1,5}, George Ikomey Mondinde^{2,3}, Sara Honorine Riwom Essama⁴

¹Laboratory of Microbiology, Faculty of Science, The University of Yaoundé 1, Cameroon

²Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, The University of Yaoundé 1, Cameroon

³Centre for study and control of communicable diseases, Faculty of Medicine and Biomedical Science, The University of Yaoundé 1, Cameroon

⁴Yaoundé Hospital and University Center, Yaoundé, Cameroon

⁵Ntam Subdivisional Medical Centre, Kumba, Cameroon.

ABSTRACT

Introduction: The purpose of our study was to determine the longitudinal evolution of LTCD4⁺ and LTCD8⁺ rates and the CD4/CD8 ratio.

Materials and methods: This was a longitudinal prospective study conducted at Yaoundé University Hospital, from July 2020 to October 2021, on people born to HIV-positive, aged 19 years or older, on antiretroviral therapy, with an undetectable viral load, and whose medical records were complete and available within the department. Registration of clinical data from participants and performing rapid diagnostic tests for HBV, HCV and CMV infections. Determination of the T-cell profile by flow cytometry. The statistical analysis used the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0, the chi square and a spearman correlation coefficient calculated for comparison purposes.

Results: A total of 74 participants were enrolled in the study, with a median age of 7 years (0-19 years). The TCD4⁺ and TCD8⁺ lymphocytes means were 536.76 ± 21.63 cells/mm³ and 754.93 ± 50.78 cells/mm³ inclusion and 908.30 ± 50.25 cells/mm³ and 1202.30 ± 447.70 cells/mm³ six months later. The average CD4/CD8 ratio was 0.72 at inclusion and 0.93 six months later. This ratio <1 was found to be associated with high CD4⁺ (p=0.001) and co-infection at CMV (p<0.001).

Conclusion: An increase in CD4⁺ and CD8⁺ rates over the follow-up period was found associated with the CD4/CD8 <1 ratio, which also appeared to be influenced by CMV co-infection.

Keywords: HIV, CD4:CD8 ratio, immune activation, CMV.

Profil de l'activation immunitaire chronique chez les jeunes patients nés séropositifs avec une charge virale indétectable et sous traitement au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé, Cameroun

RESUME

Introduction : Le but de notre étude était de déterminer l'évolution longitudinale des taux de LTCD4⁺ et de LTCD8⁺ et du ratio CD4/CD8.

Matériel et méthodes: C'était une étude prospective longitudinale menée au CHU de Yaoundé, de Juillet 2020 à Octobre 2021, sur les personnes nées VIH positif, âgées au plus de 19 ans, sous traitement antirétroviral, avec une charge virale indétectable, et dont le dossier médical était complet et disponible au sein du service. Des données cliniques des participants enregistrées, et des tests de diagnostic rapides pour les infections à VIH, VHC et CMV effectués. La détermination du profil lymphocytaire T par cytométrie en flux. L'analyse statistique a utilisé la version 22.0 du logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS), le chi carré et le coefficient de corrélation de Spearman calculés à des fins de comparaison.

Résultats: Un total de 74 participants ont été enrôlés pour l'étude, avec un âge médian de 7 ans (de 0 à 19 ans). Les moyennes des lymphocytes TCD4⁺ et TCD8⁺ étaient respectivement 536,76±21,63 cellules/mm³ et 754,93±50,78 cellules/mm³ à l'inclusion et 908,30±50,25 cellules/mm³ et 1202,30±447,70 cellules/mm³ six mois plus tard. La moyenne du ratio CD4/CD8 était de 0,72 à l'inclusion et de 0,93 six mois plus tard. Ce ratio <1 a été trouvé associé à des valeurs élevées de CD4⁺ (p=0,001) et à la co-infection au CMV (p<0,001).

Conclusion: Une augmentation des taux de CD4⁺ et CD8⁺ pendant la période de suivi a été trouvée associée au ratio CD4/CD8 <1, ratio qui a semblé aussi être influencé par la co-infection au CMV.

Mots clés: VIH, ratio CD4:CD8, activation immunitaire, CMV.

OPEN ACCESS

*Correspondence :
Jacky Njiki Biko,
Department of Microbiology,
The University of Yaoundé 1,
P.O Box 812,
Yaoundé, Cameroon.
Email address:
j.njikibiko@yahoo.fr
Tel: (+237) 666 24 54 05

Section :
Cet article a été soumis à la
section **Bactériologie-
Virologie** de la Revue de
Médecine et de Pharmacie

Citation
Mikangue CAM, Biko JN,
Ngane CSS, Mbaga DS,
Bela ON, Fopa D et al.
Chronic immune activation
profile in young patients
born HIV-positive with
undetectable viral load and
treated at the Yaoundé
Hospital and University
Center, Cameroon.
Rev. Med. Pharm.
2022; 12(1):1370-1374.

INTRODUCTION

Since the Human Immunodeficiency Virus (HIV) discovery, the number of people living with HIV (PLHIVs) worldwide still increasing and in 2020, it has been estimated at 37.6 million. In Central Africa, Cameroon is one of the most affected countries, with 3.1% of prevalence what makes HIV/AIDS, a real public health problem [1]. Immune activation and inflammation are hallmarks of chronic untreated HIV disease and have been associated with a range of clinical endpoints and serious non-AIDS events (SNAEs) [2]. TCD4⁺ cells or lymphocytes (CD4⁺ LT) play a pivotal role in the regulation of the immune system, protecting the host against various pathogens and autoimmunity. These cells modulate the immune activation by orchestrating responses of B-cells, CD8⁺ T cells and other components of the immune system [3]. During chronic infections and cancer (which involve persistent antigen exposure), a chronic inflammation response is implemented leading to CD4⁺ cells loss [4].

With the advent of triple antiretroviral therapy (ART), the life prognosis of PLHIVs was improved by reducing viral load (VL) to its undetectability, while increasing the level of TCD4⁺ cells or lymphocytes (CD4⁺ LT) [5]. With the treatment generalization to all affected HIV people, regardless to the infection staging, a life expectancy was observed [6-7] and VL becoming undetectable. However, the occurrence of comorbidities not related to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) were still described [8]. Indeed, chronic immune activation persists even in HIV-infected patients in which viral replication is successfully inhibited by antiretroviral therapy, with the extent of this residual immune dysfunction associated to proportions of T-cell subsets (CD4⁺ and CD8⁺ T-cells [9], a marked decrease in CD4⁺ cell numbers with significantly decreased mean CD4/CD8 ratios [10]. The CD4/CD8 ratio represents the number of CD4⁺ LT divided by the number of CD8⁺ LT in the same volume of total blood: It is obtained during the realization of a lymphocyte immunophenotyping, allowing fine analysis of characteristics of circulating lymphocytes in a patient. Even if no value is not consensual when analysing the literature, the changes in this ratio therefore directly reflect the changes current rates of LT CD4⁺ and LT CD8⁺. The study of this ratio mainly concerned situations in which it was reversed (value less than 1), due to a decrease in the CD4⁺ LT rate and/or an increase in CD8⁺ LT. It seems that the inversion of this ratio is the marker of a chronic activation of the immune system [11]. For our study, we hypothesized that PLHIV have higher T-cell immune activation and that immune activation would be more pronounced with increasing age, the stage of the disease and viral coinfections.

The purpose of our study was to assess the state of chronic immune activation in people born HIV positive at the Yaoundé Hospital and University Center in Cameroon, in order to identify the longitudinal evolution of their LT CD4⁺ and LT CD8⁺ counts, and CD4/CD8 ratios.

MATERIALS AND METHODS

Study population: A longitudinal prospective study was conducted at the Yaoundé Hospital and University Center, on people born with HIV infection from July 2020 to October 2021. The choice of this hospital was motivated by the availability of a care unit for PLHIV with a large number of patients followed, hence the probability of having the sampling required for our work.

The inclusion was progressive and each participant was enrolled for six months during the study period.

We enrolled patients that met the inclusion criteria that were: age \leq 19 years, a positive HIV test, treatment with ART, undetectable viral replication (<50 copies/mL), having an available and complete medical record within the service, and be available for the study 6 months later at least. A comprehensive questionnaire was performed at inclusion, in order to have clinical data. Completion data were obtained from medical records.

The study has been approved by the Ethics Committee of the Yaoundé Hospital and University Center before the start of the work. Written informed consent and verbal assent when appropriate was obtained from all participants/parents.

Samples obtaining and immunophenotyping: For each patient, five millilitres of blood were drawn in heparin tubes (Becton Dickinson (BD), Franklin Lakes, NJ, United States) at the inclusion and 6 months later. The samples were coded and were carried to the Center for the Study and Control of Communicable Diseases (CSCCD) of the Faculty of Medicine and Biomedical Sciences (FMBS) of the University of Yaoundé I for storage and analyses. There, viral serology of HBV, HCV and CMV has been done, using the technique of immunochromatography on tape and cassette. For the purpose, the *HBV 5 in 1 Combtest (S/P) Nantong*, (Diagnos Biotechnologyco., China), the *One Step Rapid Test HCV AB Test Cassettes (S/P)* (Hightop Biotech, China) and *The One Step IgM/IgG CMV* (Bioneavan co.LTD., Beijing) were used. The measurements of CD4⁺/CD3⁺ and CD8⁺/CD3⁺ T lymphocytes were done based on the principle of immunophenotyping. Fifty microliters (50 μ L) of whole blood was used for the analyses using the DB FACSCount reagent kit, automated machine (BD Biosciences, San Jose, California, USA). Samples, including quality controls, were analyzed based on the manufacturers' guidelines [6].

Statistical Analysis: The coded data was entered in Microsoft Excel 2016 and transferred to the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 22.0. Clinical characteristics are presented as median and mean or as proportions (%). There is no established upper limit of normal for T-cells subsets. The Chi-square test was computed for comparing proportions between CD4/CD8 ratio, CD4⁺T-cells and some clinical parameters. Any value of $p < 0.05$ was considered statistically significant for a 95% confidence interval.

Table I : Clinical characteristics of study participants

Parameters	N (%)
Sex	
Female	51 (68.92)
Male	23 (31.08)
Stage of the disease	
Stage I	70 (94.59)
Stage II	4 (5.41)
Clinical discovery	
Diabetes type I	3 (4.06)
After any consultation	42 (56.76)
Prostatite	1 (1.35)
Renal failure	1 (1.35)
Tuberculosis	1 (1.35)
Chronic fever	25 (33.78)
Thyphoid fever	1 (1.35)
ARV therapy protocol	
AZT/3TC/EFV	4 (5.41)
AZT/3TC/NVP	5 (6.75)
TDF/3TC/ATV	5 (6.75)
TDF/3TC/EFV	39 (79.74)
TDF/3TC/NVP	1 (1.35)
Viral opportunist: infection	
HBV	9 (12.16)
CMV	14 (18.92)
HCV	7 (9.46)

AZT : Zidovudine; TDF : Tenofovir ; 3TC : Lamivudine ;
 EFV : Efavirenz ; D : Dolutogravir ; NVP : Nevirapine ; ATV :
 Atazanavir ; LPV : Lopinavir ; CMV : CytomégaloVirus ;
 HBV : Hepatitis B Virus; HCV : Hepatitis C Virus

Table II: T lymphocytes counts during the follow-up period

T lymphocyte count (cells/mm ³)	Mean ± SD
CD4 count 1	536.76 ± 21.63
CD8 count 1	754.93 ± 50.78
CD4/CD8 ratio 1	0.72
CD4 count 2	908.30 ± 50.25
CD8 count 2	1202.30 ± 447.70
CD4/CD8 ratio 2	0.93

CD4 = CD4 lymphocyte cell counts measured per mm³ of whole blood by flow cytometry; CD8 = CD8 lymphocyte cell counts measured per mm³ of whole blood by flow cytometry

Table III: Patients distribution by CD4/CD8 ratio

	CD4/CD8 ratio	Effective (n=74)	Percentage (%)
Count 1	<1	66	89.02
	≥1	8	10.08
Count 2	<1	65	87.8
	≥1	9	12.2

RESULTS

Demographic and clinical characteristics: From July 2020 to October 2021, 74 young patients born with HIV were included into the present study. The participant's age ranged from 3 to 19 years, with a median age of 7 years old, the most representative age range was 5-10 years old, with a proportion of 33.78% (n=25). Our population was female predominant, 51 girls (68.92%) versus 23 boys (31.08%); with a sex ratio of 2.94. Concerning clinical features, 70 patients (94.59%) were at stage I according to the body weight loss criteria of the classification of [1]. Clinical history of the disease discovery was after any consultation in majority (56.76%, n=42), then following a consultation for chronic fever (33.78%, n=25). The most widely used therapeutic protocol was Tenofovir Lamivudine-Nevirapine (TDF/3TC/EFV) with 39 patients (79.74%), with a median duration treatment of 6 years (comprised between 2 and 18 years). Some viral opportunistic infections (CMV, HBC and HCV infections) were detected for 30 participants (42.86%) and the one from CMV was high (18.92%, n=14). These participant's characteristics are shown in Table I.

Lymphocytes T measurements: For the first measurement, the means of TCD4⁺ and TCD8⁺ lymphocytes were respectively 536.76 ± 21.63 cells/mm³ and 754.93 ± 50.78 cells/mm³, and for the second 908.30 ± 50.25 cells/mm³ and 1202.30 ± 447.70 cells/mm³. The mean of the CD4/CD8 ratio was 0.72 at the inclusion and 0.93 six months later. The follow-up period was around of 6 months and the mean CD4/CD8 increased during this period from 0.72 to 0.93. Regarding lymphocytes, there was an increase in CD4⁺ and CD8⁺ LTs (Table 2). Regardless of the study period, the majority of patients remained with CD4/CD8 ratio <1 (89.02% at the inclusion and 87.8% six months later) (Table 3).

Comparisons between CD/CD8 ratio and other patient characteristics: Having a CD4/CD8 ratio <1 was associated with elevated proportions of CD4⁺ T-cell subsets (p<0.001), stage I disease (p=0.061) and viral co-infections (p<0.001), more with a positive CMV IgG. There was not significant association with ARV protocols (Table 4).

DISCUSSION

In this study we included a cohort of well-treated young patients born with HIV with undetectable viral replication. We found an increase in the mean level for both CD4⁺ and CD8⁺ T cells during the follow-up period, an average respectively 536.76 ± 21.63 cells/mm³ and 754.93 ± 50.78 cells/mm³ for the first measurement and 908.30 ± 50.25 cells/mm³ and 1202.30 ± 447.70 cells/mm³ for the second. We observe a phenomenon of immune reconstitution with increase of LT CD4 and the reconstitution over time of LT CD8 explaining the value less than 1 in the ratio, but still high. A recent study found that CD4⁺ and CD8⁺ cells count trajectories reached above the median reference value, despite virologically suppressive ART. This team suggested that

Table IV: Correlations between CD4/CD8 ratio < 1 and other patient characteristics

Patients characteristics (n=74)	r (95% CI)	P value
CD4 ⁺ (cells/mm ³)	722.53 ± 22.8 (n=65, 87.8%)	1.54 (1.32 to 1.63) 0.001
Stage of the disease	Stage I (n=61, 82.43%)	4.2 (3.2 to 7.3) <0.001
	Stage II (n=4, 5.41%)	15.42 (1.64 to 198.3) 0.061
ARV protocol	AZT/3TC/NVP (n=5, 6.73%)	0 0.821
	TDF/3TC/EFV (n=53, 71.32%)	-1.10 (61.39 to 0.88) 0.232
	TDF/3TC/ATV (n=5, 6.73%)	0 0.321
Viral opportunistic infection	HBV (n=9, 12.16%)	0.4 (0.6 to 0.34) <0.001
	CMV (n=14, 18.92%)	1.02 (1.01 to 1.04) <0.001
	HCV (n=7, 9.46%)	-0.11 (-0.54 to 0.19) <0.001

AZT : Zidovudine ; TDF : Tenofovir ; 3TC : Lamivudine ; EFV : Efavirenz ; D : Dolutegravir ; NVP : Nevirapine ; ATV : Atazanavir ; LPV : Lopinavir ; CMV : Cytomegalovirus ; HBV : Hepatitis B Virus ; HCV : Hepatitis C Virus ; r : Pearson's correlation coefficient; CI : Confidence Interval; CD4⁺ = CD4 lymphocyte cell counts measured per mm³ of whole blood by flow cytometry

elevated CD8⁺ cell count levels are suggestive of ongoing residual immune activation, and residual HIV viremia, coinfections (such as CMV), microbial translocation, loss of immunoregulatory responses, and hypercoagulability are all thought to contribute [12]. Another team conducted a study on the impact of age and HIV status on immune activation, senescence and apoptosis. Their results support that well-treated PWH have residual immune dysfunctions since as elevated proportions of LT CD8⁺ immune activation [9].

In this study, we have established a longitudinal evolution of the ratios as for absolute values of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. Then we can notice that the presence of an inverted CD4/CD8 ratio indicates an active lymphocytosis, what is observed in the vast majority of study participants (89.02% for the count 1 and 87.8% for the count 2). In literature, an inverted CD4/CD8 ratio has been associated with altered T-cell subsets, and it often remains inverted due to persistent high CD8⁺ T-cell count even in persons with early treatment start [13]. The CD4/CD8 ratios < 1 were statistically associated with elevated proportion of CD4⁺ (p<0.001). We found no major difference in association with viral coinfections (p<0.001) apart from a predominance of CMV infection. The appearance of viral co-infection is a sign of the disease progression, however it was observed that the majority of participants were in an early stage of the disease. CMV infection may contribute to CD8⁺ T-cell expansion and

subsequently an inverted CD4/CD8 ratio, but Howe Skovsgaard et al investigated that the impact of CMV co-infection on T-cell residual immune dysfunction in persons living with HIV has been debated. Recently, CMV specific T-cell responses but not CMV IgG level has been associated with CD8⁺ immune activation and senescence [9]. Taking antiretroviral therapy, lack of lymphopenia, undetectable viral load, presence of viral coinfections while the cohort is at an early stage of HIV infection, the persistence of an inverted ratio suggested that all these factors are independent of HIV presence, and indicative of chronic activation of the immune system. As limitations of our study, the inclusion of a small number of patients, which does not allow robust statistical analysis, the monocentric nature of the study and large variations in ratio values could be detected if the time interval between readings was high.

CONCLUSION

Our study had demonstrated that despite taking ARVT, and no HIV viral load, viral co-infections appear, and an inverted CD4/CD8 ratio remains, because of persisting high CD8⁺ cell counts. Further investigations concerning the role of CD8⁺ during an HIV-1 infection, which could reveal more details about HIV-1 disease progression. It is therefore important to analyze the evolution of the CD4/CD8 ratio kinetics, and the increase in follow-up time and the repetition of the measurements allow a better appreciation of the evolution of the CD8⁺ LT and therefore of the value of the ratio. The use of the CD4/CD8 ratio therefore seems an interesting marker to use in clinical practice, because of its easy application and simplicity of interpretation. ■

Competing interests: The authors declare no competing interest.

Authors' contributions: Njiki B. Jacky, Mbongue M. C. André, Sake N.C. Stéphanie and Riwom E. Sara H. conceptualized the research, designed the proposal, developed the questionnaire and prepared the manuscript for publication. Mbongue M. C. André, Mbagu D. Serge, Ikomey M. George and Njiki B. Jacky helped conceptualize the research and revised the earlier drafts and corrected them before preparing a final report. They were also involved with the other authors in data collection and analysis. All authors provided critical analysis to the earlier drafts of manuscript and read the final version of manuscript for publication in a scientific journal.

Acknowledgements: We acknowledge the Laboratory of Microbiology of Department of Microbiology, the Centre for Study and Control of Communicable Diseases, the Yaoundé Hospital and University Center. The authors thank the different staffs for useful discussions and all patients, doctors and nurses associated with the participating to the study.

REFERENCES

1. ONUSIDA. Rapport mondial d'avancement sur la lutte contre le sida : Rapports d'avancement nationaux - Cameroun. https://www.ecoi.net/fr/CMR_2020_countryreport [Consulté le 10/05/2022].
2. Rajasuriar R, Wright E, and Lewin SR. Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end-organ damage. *Curr opin HIV AIDS* 2018; 10(1): 35-42.
3. Wolday D, Ndungu FM, Gomez-Perez GP and De Wit TFR. Chronic Immune Activation and CD4⁺ T Cell Lymphopenia in Healthy African Individuals: Perspectives for SARS-CoV-2 Vaccine Efficacy. *Front Immunol* 2021;12: 693269.
4. Wherry EJ and Makoto K. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015 ; 15(8): 486-499.
5. Castelnuevo B, Mubiru F, Kiragga AN, Musomba R, et al. Antiretroviral

treatment Long-Term (ALT) cohort: a prospective cohort of 10 years of ART-experienced patients in Uganda. *BMJ Open*. 2018 ;8(2):e015490.

6. Happi Mbakam C, Okomo Assoumou MC, Brandon Jacobs G, Aguegula Azebaze F et al. Potential of Interleukin 7 and CD4/CD8 Ratio as Markers of Immune Reconstitution in HIV Patients on Antiretroviral Therapy in Yaoundé, Cameroon. *Health Sciences and Disease* 2020; 21(2).

7. Mbopi-Keou F-X, Nguéfack-Tsague G, Kalla GCM, Abessolo SA,

Angwafo F 3rd, Muna W. Risk factors for HIV infection in Meyomessala health district in Cameroon. *Pan Afr Med J* 2014;18:161–161.

8. ONUSIDA. Rapport mondial d'avancement sur la lutte contre le sida : Rapports d'avancement nationaux – Cameroun. <https://www.ecoi.net> + CMR_2018_countryreport [Consulté le 10/5/2022]

9. Hove-Skovsgaard M, Zhao Y, Tingstedt JL, Hartling HJ et al. Impact of Age and HIV Status on Immune Activation, Senescence and

Apoptosis. *Front Immunol* 2020 11:583569.

10. Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z, Grossman Z. Immune activation in the context of HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1998; 111(1):1–2.

11. Serrano-Villar S, Pérez-Ellias MJ, Dronda F, Casado JL et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One* 2014 ;9(1):e85798.

12. Gras L, May M, Ryder LP, Trickey A et al. *Antiretroviral Therapy*

Cohort Collaboration (ART-CC). Determinants of Restoration of CD4 and CD8 Cell Counts and Their Ratio in HIV-1-Positive Individuals With Sustained Virological Suppression on Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 80(3):292–300.

13. Ballegaard V, Brandstrup P, Pedersen KK, Kirkby N et al. Cytomegalovirus-specific T-cells are associated with immune senescence, but not with systemic inflammation, in people living with HIV. *Sci Rep* 2018 ;8(1):3778.

Annexe 2: Copie du 2^{ème} article scientifique tiré de la thèse

Mbongué-Mikangué Chris André., Saké Ngané CS., George Ikomey Mondinde, Donatien Serge Mbaga, Touangnou-Chamba S.A, Membangbi Alexandra Emmanuelle, Elsa Makué Nguiffo, Kwedjeu C.S., Sara Honorine Riwom Essama., Njiki-Bikoi J. (2024). Study of some biomarkers that can predict immunosenescence in children born HIV positive and with an undetectable viral load at the University Hospital of Yaoundé, Cameroon. *Revue de médecine et de Pharmacie*. ISSN : 2226-2903 eISSN: 2410-8936.

(Voir les 7 pages suivantes)



STUDY OF SOME BIOMARKERS THAT CAN PREDICT IMMUNOSENESCENCE IN CHILDREN BORN HIV POSITIVE AND WITH AN UNDETECTABLE VIRAL LOAD AT THE YAOUNDÉ UNIVERSITY AND TEACHING HOSPITAL, CAMEROON

Mbongue-Mikangue C.A.¹, Sake Ngane S.C.¹, Ikomey Mondide G.², Mbaga D.S.¹, Amagaga Abialina W.F.¹, Touangnou-Chamba S.A.¹, Membangbi A.E.¹, Makue Nguiffo E.¹, Kwedjeu C.S.¹, Koko-Ta S.L.¹, Riwoom Essama S.H.¹, Njiki-Bikoi J.¹

¹Faculty of Science, The University of Yaoundé 1, Cameroon.

²Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, The University of Yaoundé 1, Cameroon.

*Corresponding Author
Njiki-Bikoi J

Faculty of Science, The
University of Yaoundé 1,
Cameroon.

Article History

Received: 13.11.2023

Accepted: 27.01.2024

Published: 21.02.2024

Abstract: In Cameroon, due to the implementation of the Test and Treat policy in 2016, antiretroviral therapy (ART) was generalized to all people affected by HIV. In people living with HIV (PLHIV) born HIV positive, although this treatment controls the plasma viral load of HIV, they are even more at risk of comorbidities compared to the general population. In addition, high levels of immune activation and inflammation persist despite control of HIV viremia, and associated to morbidities not ranking AIDS and the reactivation of other chronic viral infections, define a decline of the immune system called immunosenescence. Immunosenescence is appeared early in PLHIV born HIV positive but their follow up is no different from those who acquired the infection late in life, leading to their early death unrelated to HIV infection. The general objective of this work was to identify biomarkers that could be included in the monitoring of PLHIV born HIV positive in order to predict the occurrence of immunosenescence. Between 2020 and 2022, we conducted a monocentric prospective study at Yaoundé on PLHIV born HIV positive from whom the socio-demographic profile was established. Biological parameters were measured in blood from two sampling periods (at recruitment and 12 months later), for the purpose of measure immune activation, inflammatory profile and markers of organ aging in order to bring out the combination of markers found relevant for the study of the immunosenescence of participants. It appears that, of the 20 biomarkers (LTCD4⁺, LTCD8⁺, CD4/CD8 ratio, Platelets, Leukocytes, Mono-cytes, Neutrophils, Total leukocytes, Hemoglobin, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, Creatinine, urea, AST, ALT, ALT/AST ratio, comorbidities, coinfections) described in the literature as being able to monitor immunosenescence, only 5 (LTCD4⁺, total leukocytes, platelets, IL-2 and IFN- γ) were found relevant to describe this state in our participants, parameters that can be measured with routine examinations (NFS, ELISA).

Keywords: HIV, ART, inflammation, immune response, immunosenescence.

INTRODUCTION

The human acquired immunodeficiency virus (HIV) was discovered in 1983, and belongs to Group VI of the Baltimore Classification (Huraux, 2007). In 2021, 30 million people were infected with HIV, and more than 88 million deaths since the start of the pandemic. Africa, a mainly underdeveloped area, has its sub-Saharan part which bears the heaviest burden of this pandemic, with more than 27 million PLHIV. Women and children make up two-thirds of these people (UNAIDS, 2022). Various therapeutic measures have emerged including triple antiretroviral therapy (ART) which acts at different stages of virus replication. This combination antiretroviral treatment controls plasma HIV viral load in most patients who have access to it (Suhail, 2014). In Cameroon, due to the implementation of the Test and Treat policy

in 2016, ART was generalized to all people affected by HIV, regardless of the stage of infection. This has not only reduced the number of patients diagnosed each year leaving for example from 3.4% in 2020, to 2.9% in 2023 (CNLS, 2021), but also greatly improved the prognosis of HIV infection, with a reduction in the rate of deaths due to HIV. As a result, the age and life expectancy of HIV patients continues to increase, gradually reaching that of unaffected populations to this day. As a result, we no longer speak of patients but of people living with HIV (PLHIV) (Aureau, 2019). ART has made it possible to extend the lifespan of patients by allowing them to have an undetectable viral load (viremia control), and a satisfactory level of CD4⁺ TLT, thus turning this fatal infection into a chronic disease in a few months, while exacerbating the inflammatory response produced against this infection (Guy, 2015). Chronic inflammation and underlying

chronic immune activation associated to behavioral factors (drug, alcohol, and tobacco use), ART, microbial transmutation, residual HIV replication, and viral coinfections (to CMV, EBV or HCV), define a physiological state of exhaustion of the immune system known as immunosenescence (Ozanne, 2017). With patients born HIV positive, immunosenescence occurs early. Indeed, due to earlier subjection to ART in life, these people present immunological abnormalities usually described in elderly persons, which may reflect the premature development of numerous metabolic and neurological pathologies (cardiovascular diseases, diabetes and cancers, the main complications which have become the major causes of deaths in these patients on ART), demonstrating the aging of the immune system at a young age (Carron, 2017). In addition to HIV infection and daily use of ARVs, early immunosenescence is a heavy burden for PLHIV born HIV positive, and the major cause of their death. However, their follow-up is barely different from those who contracted the infection during life, and they die from non HIV-related illnesses (Assane, 2018). In the clinic, there are diagnostic tools to predict the occurrence of such events known as scores. We can list the VACS, IRP, Framingham scores and the Z-score. The latter one is regularly applied in different medical disciplines to evaluate the occurrence of health phenomena (Guessous and Durieux-Paillard, 2010). With the evolution of medicine, modern medical biology already plays a vital role in helping with decision-making, both in terms of diagnosis and in participating in the development of a treatment plan, meanwhile previous studies have already highlighted certain biomarkers of chronic inflammation and immune activation, significantly linked to an evolution of patients born HIV positive towards an early immunosenescence (Ozanne, 2017). The study of numerous immune parameters has made it possible to identify, as predictive factors of aging of the immune system, a greater frequency of CD8⁺CD28⁻ T lymphocytes, a weak proliferative response, a low CD4/CD8 ratio (<1), a number decreased B2 lymphocyte count and CMV seropositivity (Poli et al. 2016). Since our research team has been interested for years in the identification of non-traditional biological markers that can explain the risk of immunosenescence in PLHIV, the general objective of this work was to identify biomarkers that could be included in the monitoring of PLHIV born HIV positive in order to predict the occurrence of immunosenescence.

MATERIAL AND METHODS

Our study, which took place between 2020 and 2022, was a monocentric prospective study, conducted at the Yaoundé University and Teaching Hospital for the recruitment of participants and biochemical analyses, and at the Study and Control Center of Communicable Diseases of the Faculty of Medicine and Biomedical Sciences of the University of Yaoundé I. The aim of this study was to characterize some biomarkers of immunosenescence in patients born HIV+. This study was limited to patients on ART in order to control the possible effect of residual viral replication on immune activation and inflammation, and with a good virological response (undetectable viral load). We included participants born HIV+ from whom data were collected on a survey form to establish the socio-demographic profile (age, sex, consumption of alcohol, tobacco, drugs), the clinical profile (the HIV-1/2 serology, date of treatment start, initial protocol, modification of treatment regimen, other infections, date of diagnosis, treatment taken) and viral load. Patients were eligible

for the following analyzes if frozen plasma samples obtained at the time of study inclusion and 12 months later were available. The selection of the biomarkers measured was based on two criteria: the reliability of measuring these markers on frozen plasma, and their predictive value. The same biological markers were measured with the same kits, at study inclusion and 12 months later. The techniques used were chosen taking into account their sensitivity to measure marker levels (the ability to detect the marker at a low threshold).

(1) In order to **measure the immune activation of the cohort of study participants**, the whole blood collected was used to count TCD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ cells by flow cytometry using a *FACScount* (Becton Dickinson, San Jose, CA/USA), for the serology of some infection markers by immuno-chromatography with Rapid Screening Tests: HbsAg (*HBV 5 in 1 Combitec (S/P)Nantong, Diagnos Biotechnologyco., China*), Anti Ac -HCV (*One Step Rapid Test HCV AB Test Cassettes (S/P) (Hightop Boitech, China)*), Anti RV Ac, Anti HSV-1/2 Ac, Anti CMV Ac (*One Step TORCH IgM/IgG kit, Bioneeran, Beijing/China*), and for Blood Count by flow cytometry using the *Mindray BC-30 machine*).

(2) To **establish the cytokine profile of the inflammatory state of the participants**, the titration of pro-inflammatory (IL-2 and IL-6), antiviral (IFN- γ) and cell death (TNF- α) cytokines was done by the ELISA technique and *RayBiotech ELISA Kits for Human Cytokines (Georgia, USA)*.

(3) In order to **have the biochemical profile of markers of organ aging**, the determination of the usual values of transaminases (AST and ALT), creatinemia, hemoglobin level and uremia was made by spectrophotometry with the *Cromatest Linear kit*, and the present comorbidities taken from the participant's medical file.

(4) In order to **bring out the combination of markers found relevant for the study of the immunosenescence of PLHIV born HIV positive**, it was necessary to make combinations of the different markers of immunosenescence by Principal Component Analysis (PCA) and compare the combination of these markers of immune activation, inflammation and immuno-senescence with Z-score, in order to bring out the most relevant combination of markers.

The data obtained were entered into Excel 2010 then analyzed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 12 for Windows and by the Epi Info software version 7.2.0.1.

The study was approved by the Regional Ethics Committee for Research in Human Health, and received authorization from the various study sites. Patients signed consent regarding the use of their plasma and the collection of their medical data.

RESULTS

1. The sociodemographic and clinical profile of the study participants

The participants were grouped according to the WHO classification used by the *Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation*. (*Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, 2018*)

The average age in the study was 9.05 ± 5.09 years, and the majority of children were under 10 years old, i.e. 56.76% (n=42) of our population. The female gender represented the vast majority of participants with 68.92% (n=51), with a sex ratio of 0.45. Within

Njika-Bikosi J; ISAR J Med Pharm Sci; Vol-2, Iss-2 (Feb- 2024); 6-13

our population, 24% (n=18) used drugs and 31% (n=31) tobacco in different forms, 17% (n=23) indulged in alcohol. HIV 1 infection was the majority in our cohort, with 94.60% of participants in stage I of the disease. The first line of treatment was the most maintained, with the TDF+3TC+EFV protocol mainly used. Although the average duration of treatment was 6.66 ± 4.16 years, the maintenance of an undetectable viral load was mainly in the duration ranging from 1 to 3 years. Comorbidities not linked to HIV infection were also found (diabetes, prostatitis, renal failure).

2. Immune activation profile in the cohort

This part of the study which took place in two phases, from November 20, 2020 to July 20, 2022, made it possible to describe the T lymphocyte profile, that of blood cells, and the infectious profile.

The T lymphocyte profile was determined using LTCD4+ values and the LT CD4/CD8 ratio.

1st sample: median LTCD4+ level = 660 cells/mm³ with a CD4/CD8 T lymphocyte ratio < 1 for 89.02% of them.

2nd sample: median LTCD4+ level = 908 cells/mm³ with a CD4/CD8 T lymphocyte ratio < 1 for 87.8%. (Lymphocyte ratio <1: senescent immune system).

The blood components profile was drawn up taking into account the leukocyte lineage in particular.

1st sample: All participants had normal blood cell values. 2nd sample: Abnormal mean leucocyte (leukocytosis: 12.591 ± 2.02.103/µl) and platelet (thrombocytopenia: 370.57 ± 136.45.103/µl) values were observed. (Leukocytosis: Leukocyte level > 10,000/ mm³, Thrombocytosis: Platelet level > 500,000/mm³; senescent immune system).

The infectious profile of the study participants was drawn up on the basis of TORCH infections (*Toxoplasma gondii*, Rubella virus, Cytomegalovirus, herpes simplex virus 1 and 2), and the presence of EBV, HVB, and HCV infections, major HIV associated infections. HIV infection alone affected only one patient. Multi-infection (at least two infections associated with HIV) was widely found in our population. The co-infection that most affected the study participants was that linked to HSV-1/2 at 93.24% (n=69) followed by that linked to EBV at 22.97% (n=17) and that to CMV at 12.2% (n=9). These are herpes viruses with high oncogenic potential. At the second sampling only the prevalence of CMV increased to 95.95% (n=71).

3. Profile of inflammatory state in the cohort

The aim was to determine the usual values of certain pro-inflammatory (IL-2 and IL-6), antiviral (IFN-γ) and cell death (TNF-α) cytokines (Table 1).

Type of cytokine	Measured mean value	Normal value	Senescent value
First sampling			
IL-6 ng/ml	50.66±40.07	0.70	>0.70
IL-2 ng/ml	34.10±57.11	0.21	> 0.21
INF-γ ng/ml	29.05 ±39.51	1.4	> 1.4

TNF-α ng/ml	41.09±47.74	38.6	>38.6
Second sampling			
IL-6 ng/ml	55.21±91.40	0.70	>0.70
IL-2 ng/ml	36 ±56.81	0.21	> 0.21
INF-γ ng/ml	45.96±39.79	1.4	> 1.4
TNF-α ng/ml	53.35± 49.63	38.6	>38.6

Table 1: Cytokine levels during the 1st and 2nd samplings

Whatever the sampling period, the cytokines measured presented abnormally high levels. And these values were correlated with the age of the participants.

4. Profile of biochemical markers of organ aging in the cohort

The aging of the organs was revealed by their functioning, by determining the usual values of transaminases and hemoglobin levels, and by measuring creatinemia and uremia in the participants (table 2).

Table 2: Levels of biochemical markers during the 1st and 2nd samplings

First sampling for n=74		
	Measured mean value	Normal value
ALT (IU/L)	23.42 ±6.71	17 - 59
AST (IU/L)	22.59 ± 7.9	10 - 50
Uremia (mmol/l)	4.79± 1.3	2.14 – 11.07
Creatinemia (µmol/l)	86.72 ± 6.65	71 - 115
Hemoglobin (g/dl)	11	12
Second sampling for n=74		
	Measured mean value	Normal value
ALT (IU/L)	31.29 ±11.47	17 - 59
AST (IU/L)	31.53±11.22	10 - 50
Uremia (mmol/l)	4.52 ±1.4	2.14 – 11.07
Creatinemia (µmol/l)	15.72± 4.85	71 - 115
Haemoglobin (g/dl)	10.5	12

Only serum creatinine and hemoglobin levels showed abnormal values.

5. Combination of markers found relevant for the study of the immunosenescence in PLHIV born HIV positive

This part of the study aimed to propose a combination of markers known to be immune senescent, and compare them to scores existing in the literature, in order to be able to identify relevant biomarkers for the study of the immunosenescence in PLHIV in our cohort.

To do this, we first established correlations between the different markers, then a Principal Component Analysis (PCA) was carried out in order to combine all the markers of activation, inflammation

Njiki-Bikoi]; ISAR J Med Pharm Sci; Vol-2, Iss-2 (Feb- 2024); 6-13

and immunosenescence. The PCA was based on the Spearman correlation coefficient matrix.

For each recruited participant, the following 20 markers (for both samples) were used: LTCD4⁺, LTCD8⁺, CD4/CD8 ratio, Platelets, Leukocytes, Monocytes, Neutrophils, Total leukocytes, Hemoglobin, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, Creatinine, urea, AST, ALT, ALT/AST ratio, comorbidities, coinfections.

6. Correlations between different markers of cellular activation, inflammation and organ aging

People with multimorbidity were older, more frequently women, more often presented with stage II infection, and had been on antiretroviral treatment for a longer time.

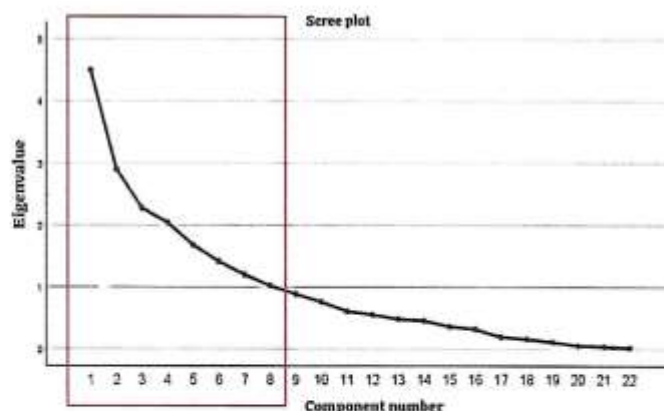
LTCD4⁺ levels were significantly correlated with positive CMV serology (P<0.01).

Only variations in IL-2, INF- γ and TNF- α were correlated with biochemical parameters. Only the Urea/TNF- α association was statistically significant (P=0.03).

Principal Component Analysis (PCA)

To set the number of components to be retained in the analysis, the eigenvalue scree method was used. Cattell's elbow constitutes a more severe criterion for determining the number of relevant factors, produced from the PCA's own values.

Indeed, in the resulting graph, all the points represent the eigenvalues of the components. They are connected by a line. We look for an "elbow" and we only keep the values up to this "elbow" (we only retain the factors which are located before the abrupt change in the slope). The points following this change provide little relevant information.



In the following figure which represents the evolution of the eigenvalues for the extracted components (from the 1st to the 22nd), the change in slope takes place with the 9th component, we should therefore only retain the first 8, each corresponding to one or two medical examinations.

Figure 1. Parameter scree method

It appears that the PCA allowed us to retain only the first eight main components summarizing 70% of our information, made up of 14 biomarkers: final LTCD4⁺, final LTCD8⁺, final platelets, final leukocytes, final monocytes, final neutrophils, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, Final creatinine, final urea, final AST, final ALT.

When we look at the existing correlations between all the biomarkers constituting these 8 components, it emerges that the T lymphocyte population (component 1) is positively correlated with the cytokines TNF α , IFN- γ , IL-2 (component 4) and transaminases (component 6). The IL-6 level is negatively correlated with the AST level (component 7).

Correlation of study parameters according to Z-score

The Z score is a threshold score whose objective is to detect whether the subject is "healthy" or "pathological", relative to a pathology.

The equation is: Z-score = (observed value - median reference value) / standard deviation of the reference population.

For our study,

$$Z\text{-score} = \frac{\text{Usual value of the individual's biomarker} - \text{Average value of the cohort}}{\text{Cohort standard deviation}}$$

The Z-score thus calculated allowed us to classify our participants into 2 groups:

Participants with an aged immune system (60.81%, n=60) with a Z-score belonging to the interval [-2.5 to 0.99] which implies chronic immune activation.

Participants with a restored immune system (14.19%, n=14) with a Z-score belonging to the interval [1.01 to 3.76].

Njils-Biloi J; ISAR J Med Pharm Sci; Vol-2, Iss-2 (Feb- 2024): 6-13

When we look at the correlations existing between all 14 biomarkers, only 5 markers (LTCD4+, total leukocytes, platelets, IL-2 and IFN- γ) were statistically associated with aging or restoration of the immune system of participants.

These markers can be measured by the following examinations: lymphotyping, CBC, cytokine assay by ELISA. However, none of these five markers, taken separately, was able to tell us about the immune status of the participants.

DISCUSSION

The overall objective of this study was to identify relevant biomarkers that can be included in the follow-up of positive PLHIV, in order to predict in them the early occurrence of immunosenescence.

The Sociodemographic and Clinical Profile of the Student

Participants: Women were more represented than men, a sex ratio of 0.45, and the most affected age groups [5-10] [years for women and [0-5] [years for men. The work of Burki and Anoh have already reported a female prevalence, with 118/368 (64.7%) and 69.8% (Anoh, 2013, Burki, 2014). Half of our participants (31%, n = 23) took tobacco against 17 participants (22.97%) that consumed alcohol, and 24% of our participants consumed drugs. Smoking associated with some antiretrovirals is a major risk factor for metabolic complications and deaths from cardiovascular disease (MBAGA et al., 2022, Vandenhende et al., 2015). Alcohol is believed to both influence the incidence of infection and disease progression and is the third leading cause of mortality and morbidity in developed countries (Fontaine, 2011). There are potentially dangerous interactions between antiretrovirals with a direct action against HIV and some drugs, representing a risk of toxicity, involuntary and fatal overdose (Leclercq, 2015). Regarding the comorbidities, our patients had a type I diabetes at 4.05%, which is low compared to the results found in the study by Mbaga et al. (2022) which obtained a prevalence of 46.6%. However, in these patients, the prevalence of HIV-related comorbidities remains higher than that found in the general population despite an undetectable viral load for many years and a restoration of the number of LTCD4+ under ARV treatment, suggesting an accelerated aging of people infected with HIV (Sabin, 2013).

With clinical data, 70 participants were at WHO Stage I against 4 in Stage II, and the HIV-1 serotype the most found in our study with 93.24%. Indeed, HIV-1 is the most common type worldwide. As for HIV-2, it is particularly predominant in West Africa (Anoh, 2013), and Cameroon, since 2015, the implementation of Test and Treat's policy in its health system has been set up and allowed the sick to remain in early stages of the disease. The average duration of viral undetectability was 6 years, which is slightly higher than the result obtained by HAN and AL. Indeed, the rapid initiation of antiretroviral treatment very early in children just after diagnosis is recommended according to the treatment guides for HIV infection because it could promote an early decline of viral load (Han et al., 2020; Thornhill et al., 2016).

Immune Activation Profile: The median of the LTCD8+ was 800 cells / mm³ at first sampling and 1001 cells / mm³ at the second, both superior to the medians of the LTCD4+, which made the ratio CD4 / CD8 less than 1 in 89.02% of patients at first sampling and 87.8% to the second, despite a ART. The persistence of a reverse CD4 / CD8 lymphocyte ratio throughout the study reflects an immune activation (Guy, 2015). Some studies on children also have shown that starting early treatment is associated with a good TCD4 / CD8 lymphocyte ratio (Han et al., 2020, Seers et al.,

2018). Indeed, the rapid initiation of antiretroviral treatment very early in children just after diagnosis is recommended according to the treatment guides for HIV infection because it could promote standardization of the CD4 / CD8 lymphocyte ratio (Thornhill et al., 2016).

A recent study has shown that in the beginning of HIV infection, there is an inflammatory environment that worsens the destruction of LTCD4+ and immune deficit *vis-à-vis* chronic viral infections frequently associated with HIV infection causing the loss of control and the reactivation of HBV or HCV, CMV or EBV. These viral infections enable, themselves, both the innate defenses and the immune responses specific to these agents, further emphasizing the chronic immune activation caused by HIV itself, creating for years a vicious circle of immunization/immune exhaustion/viral reactivation, and the increase in cancers is observed in equal age compared to the general population and relates to both viro-induced cancers (related to EBV, HBV, HCV or HPV) as well as non-induced by oncovirus (autran, 2016). In our study, it was found that participants had high concentrations of Herpes Virus antibodies.

With the blood formula counting (NFS), it is clear from our study that, in the following monthly follow-up, the number of participants with an average hemoglobin rate <12 g/dL increased from 55 (74% [64.7-86.0]) to 66 (81.08% [69.7-81.0]) 12 months later. Our work also shows that the average platelet was normal at inclusion, or 250 ± 105 cells/ μ l, then a statistically significant decline in the mean platelet count in our patients during the monitoring period. This decrease may be due to the chronicity of HIV infection in the organism (Issa et al., 2017).

Profile of Inflammatory Status: There are a large number of pro and anti-inflammatory cytokines associated with aging. However, only four are usually measured (the IFN- γ being the most frequently measured cytokine, followed by the IL-6, which has already been clearly demonstrated that the rate increases in the age group of a third age (Rodriguez et al., 2021, Wikby et al., 2006). In this study we found that the averages of all cytokines of interest (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6) increased between the first and second sampling.

Profile of Biochemical Markers of Organ Aging in the Cohort:

The functional exploration of certain organs was performed by titration of some biochemical markers. Creatinine at an average value of 93 ± 23.19 μ mol/l in girls and 78 ± 18.24 μ mol/l in boys, (p <0.001). The average uremia was 4.95 ± 1.25 mmol/L for male and 4.79 ± 1.22 mmol/L for female sex. The average ALAT was 23 ± 9.07 IU/l in men and women, from 22 ± 8.58 IU/l. The average ASAT is 22 ± 9.28 IU/l in men and women, from 21 ± 8.79 IU/l. These results were comparable to those of Coulibaly and those of Haidara, who had found an increase in the gender and the age group (Coulibaly, 2008, Haidara, 2016). In addition, 100% of our participants had normal ALAT, ASAT, Urea, creatinemia. 12 months after the average of Creatinine experienced a significant decline, it could translate from low muscle mass caused by muscle dystrophy or related to HIV infection (Deeks et al., 2013).

Combination of markers found relevant for the study of the immunosenescence in PLHIV born HIV positive: With the combinations of biochemical and cytokine biomarkers, on the 1st sampling, only the urea/TNF- α association was correlated positively, and at 2nd, only the association ASAT/TNF- α was. Our results suggest that TNF- α is a marker of the occurrence of the deterioration of the renal function and immune activation in HIV positive persons with undetectable viral load.

Correlations Between More Markers of Cellular Activation, Inflammation and Organ Aging: Studies have shown that chronic inflammation and immune activation during controlled HIV infection were found in several non-HIV-related comorbidities like Cardiovascular diseases, diabetes, cognitive function disorder, cancer or chronic renal disease (Markowitz *et al.*, 2010).

The main component analysis has allowed us to select relevant biomarkers involved in immunosenescence and their effect on each other. It emerges that the T Lymphocytes Population (Component 1) is positively correlated with the cytokines TNF α , IFN- γ , IL-2 (Component 4) and Transaminases (Component 6). The IL-6 level is negatively correlated with the AST level (Component 7). They were only markers measured with the second sampling.

The LTCD4+ count is the indirect marker most often used in clinic to monitor quantitatively the evolution of the disease and the recovery of immunity in the PLHIV (Guy, 2015), with the involvement of its pro-inflammatory cytokines, in the occurrence of comorbidities characterizing the aging of the immune system (Grund *et al.*, 2016). This aging can also be determined by evaluating the liver activity, kidneys and muscles (Kone, 2018). ALAT and ASAT rates are associated with the deterioration of the renal function (proteinuria or reduced eGFR) both in PLHIV and the general population (Abraham *et al.*, 2015, Bruggeman *et al.*, 2014), the association with high values of IL-6 describes an inflammatory phenomenon during this deterioration.

By applying the Z score to the data obtained in the second sample, it appears that there are two groups of participants: the first group (n = 60) having an aging SI, with a z score belonging to the interval [-2.5 to 0.99], and the second group (n = 14) having a restored rest, with a z score belonging to the interval [1.01 to 3.76]. And when observing the markers retained by the Z score, it appears that in all HIV-related patients with an undetectable viral load and which have a low rate of IL-2 are at risk of early aging of their immune system, despite the standardization of LTCD4 + levels, leukocytes and platelets.

Our study presented many forces such as the use of the ELISA for the cytokine titration, the proposal for an immunosenescence assessment score. To our knowledge it is the first cohort study conducted in this field in Cameroon, however, some limits, such as the small size of our sample, the monocentric character of the study, the low number of chronic lymphocytic activation markers, pro-inflammatory status and the lack of evaluation of mortality in our study population.

CONCLUSION

Our study aimed to identify a set of composite markers, using easily measurable biological parameters, and capable of anticipating the early onset of immunosenescence in a person born HIV positive.

We conducted a monocentric prospective study in people born HIV positive and followed at the YUTH. Sociodemographic and clinical data were collected using a questionnaire, the information of which was completed with the medical file. Biological parameters were measured in blood from two sampling periods: at the time of recruitment, and 12 months later.

It appears from our study that, of the 20 biomarkers LTCD4+, LTCD8+, CD4/CD8 ratio, Platelets, Leukocytes, Monocytes, Neutrophils, Total leukocytes, Hemoglobin, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, Creatinine, urea, AST, ALT, ALT/AST ratio, comorbidities, coinfections) described in the literature as being able to monitor immunosenescence, only 5 (LTCD4+, total leukocytes, platelets, IL-2 and IFN- γ) were found relevant to describe this state in our participants. Indeed, the chronicity of HIV infection is confirmed by the high levels of the antiviral cytokine IFN- γ , chronicity which induces continuous inflammation by the pro-inflammatory cytokine IL-2 and thrombocytosis, which is at the origin of the cellular activation observed: increased levels of total leukocytes, particularly LTCD4+ cells which, in turn, maintain the inflammatory phenomenon. This chronic cellular activation and the underlying sustained inflammation are the primary cause of the early immunosenescence observed in our participants.

Our study highlighted the potential of certain biomarkers to predict immunosenescence. Indeed, our results suggest that the evaluation of certain markers of immune activation (IL-2, thrombocytosis, leukocytosis) and chronic inflammation (IFN- γ), could be a useful criterion when evaluating the immunosenescence, alongside the measurement of viral load and the level of CD4+ cells.

These simple parameters to measure with routine examinations (NFS, ELISA) must be made available to medical teams to be able to complete their clinical analysis, in order to better predict the level of care that a patient will require, and therefore optimize care of PLHIV born HIV positive.

REFERENCES

1. Abraham, A., Durilay, A., McKay, H., Ionescu-Iltu, R., Martucci, G., & Marelli, A. (2011). Kidney Dysfunction and Markers of Inflammation in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(14), 1509-1515. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.375>
2. Anoh, C. (2013). *Évaluation des paramètres hématologiques chez les personnes vivant avec le VIH sous antirétroviraux suivis à l'hôpital militaire d'ABIDJAN de 2004 à 2008* [Côte d'Ivoire]. Thèse d'état en pharmacie.
3. Assane, D. (2018). *Mortalité et activation immunitaire chronique chez les personnes vivant avec le VIH naïves de traitement antirétroviral en Afrique de l'Ouest* [Thèse en Santé Publique], Université de Montréal.
4. Aureau Ines (2019). *Déterminants du vieillissement dans l'infection par le VIH : étude SIMBAD*. Thèse d'Etat en Médecine, Université de Bordeaux, France.

Njiki-Biloi J. (ISAR J Med Pharm Sci; Vol-2, Iss-2 (Feb- 2024): 6-13

5. Autran, B. (2016). Infection VIH, Vieillesse, inflammation et Co-morbidités. *Score the art and science of risk*.
6. Burki, F. (2014). The Eukaryotic Tree of Life from a Global Phylogenomic Perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6. <https://doi.org/10.1101/016147>
7. Bruggeman, L., O'Toole, J., Ross, M., Madhavan, S., Smurzynski, M., Wu, K., Bosch, R., Gupta, S., Pollak, M., Sedor, J., & Kalayjian, R. (2014). Plasma apolipoprotein L1 levels do not correlate with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(5249), 665 -8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013070700>
8. Carron, C. (2017). *Exploration des facteurs impliqués dans l'immunosénescence et l'inflammation chronique après transplantation rénale: focus sur le rôle potentiel de la translocation bactérienne digestive et les modifications du microbiote intestinal* (Doctoral dissertation, Université Bourgogne Franche-Comté).
9. Comité National de Lutte contre le VIH/SIDA - CNLS. (2021). Bulletin Epidémiologique de l'infection à VIH au Cameroun, Vol 2, issue 2 (n°5). http://cnls.cm/wp-content/uploads/2021/09/buln_epidemiologique_vih_nilep5.pdf
10. Coulibaly, F. (2008). *Etude de l'analyse des paramètres biochimiques à l'institut national recherche en santé publique de 2004 à 2007* [Thèse de pharmacie N°51]. Université de Bamako.
11. Deeks, S. G., Lewin, S. R., & Havlir, D. V. (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*, 382(9903), 1525-1533. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61809-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61809-7)
12. Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation (2018). https://www.pedaids.org/wp-content/uploads/2019/10/2018AR_FINAL.pdf
13. Fontaine, C. (2011). Alcool et réduction des risques-l'alcool dans l'infection VIH. *Revue Swaps*, 62.
14. Girard P.-M., C. Katlama et G. Pialoux (2011) VIH, édition 2011, dir. - Rueil-Malmaison : Doin, 2011. - ISBN 978-2-7040-1302-9. - 839 p.
15. Guessous, I., & Durieux-Paillard, S. (2010). Validation des scores cliniques: notions théoriques et pratiques de base: Médecine ambulatoire. *Revue médicale suisse*, 6(264), 1798-1802.
16. Alexandre, G. U. Y. Quelle valeur accorder à l'élévation du ratio lymphocytaire T CD4/CD8 dans le phénotypage lymphocytaire du sang: analyse d'une étude préliminaire et rétrospective au CHU de Bordeaux.
17. Grund, B., Baker, J., Deeks, S., Wolfson, J., Wentworth, D., Cozzi-Lepri, A., Phillips, A., Lundgren, J., Neaton, J., & Insight Smart/Esprit/Silcant Study Group. (2016). Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *Plos One*, 11(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155100>
18. Haidara, N. (2016). *Variation saisonnière de six paramètres biochimiques des patients du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux du Mali de 2011 à 2015* [Thèse de pharmacie N°51].
19. Huriaux, J. (2007). Virologie-rétrovirus humains, sur faculté de médecine Pierre-et-Marie Curie, P.114s. Séropositivité, HAART et mortalité. *Transcriptases*, no 119-décembre/janvier 2005.
20. Issa, A., Guindo, I., Kolou, M., Sako, N., Fofana, B., Nadjir, K., Dossin, S., Nysenu, T., Ekouevi, D., Dagnra, A., Prince-David, M., & Salou, M. (2017). Caractéristiques du vieillissement tissulaires et moléculaires au cours de l'infection à VIH: Revue de littérature. *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie*, Tome 9, 387-390. <https://doi.org/10.1684/pmv.2011.0311>
21. Kone, A. (2018). *Détermination des valeurs usuelles des paramètres biochimiques: La glycémie (Biologie Appliquée et Modélisation des Systèmes Biologiques (BA/MSB))* [These en pharmacie]. Université de BAMAKO.
22. Leclercq, V. (2015). Traitements contre le VIH et drogues récréatives: Interactions potentiellement dangereuses (methamphetamine, nuphedrone,MDMA and Ketamine). *AIDS*, 31:1847-51.
23. Markowitz, G. S., Nasr, S. H., Stokes, M. B., & D'Agati, V. D. (2010). Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 5(4), 607-615. <https://doi.org/10.2215/CJN.07311009>
24. Mbuga, D. S., Biko, J. N., Mikangue, C. A. M., Essindi, J. O., Tchuedem, L. M. F., Membangbi, A. E., Nguiffo, E. M., Ngoutane, A., Elang, A. F., Touangnou-Chumdu, S. A., Sake, C. S., & Essama, S. H. R. (2022). Prevalence of Diabetes Mellitus in Persons Living with HIV in Yaounde: A Cross-

Njiki-Bikoi J. ISAR J Med Pharm Sci; Vol-2, Iss-2 (Feb- 2024): 6-13

- Sectional Study: Prévalence du diabète sucré chez les personnes vivant avec le VIH à Yaoundé. *Health Sciences and Disease*, 23(6), Article 6. <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/3715>
25. Poli, C., Beauvillain, C., Jeannin, P., Renier, G., & Chevaillier, A. (2016). Immunosénescence: vieillissement «et» ou «du» système immunitaire. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(485), 55-63.
26. Ozanne, A. (2017). *Activation Immunitaire, immuno-sénescence et inflammation : Analyses statistiques des liens avec les comorbidités non liées au VIH lors de l'infection par le VIH. Médecine humaine et pathologie* [Thèse de Doctorat en Médecine humaine et pathologie, Université de Bordeaux]. HAL. HAL Id: tel-01757534 <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01757534>
27. Rodríguez, I., Ruiz, N., Llano Leon, M., Enriquez, L., Montilla Velasquez, Ortiz Aguirre, J., Rodríguez Bohorquez, O., Velandia Vargas, E., Hernandez, E., & Lopez, C. (2021). Immunosenescence Study of T Cells: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, 11(604591), 17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604591>
28. Sabin, C. (2013). Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Medicine*, 11:251. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-251>
29. Samad F., Uysal KT., Wiesbrock SM., Pandey M., Hotamisligil GS., Loskutoff DJ (1999). Tumor necrosis factor α is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc Natl Acad Sci USA*; 96: 66902-7.
30. Hatta, S. (2014). *Impact of different antiretroviral therapy (ART) regimens on the evolution of soluble markers of inflammation and immune activation in HIV-infected patients* (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
31. Seers, T., Vassallo, P., Pollock, K., Thornhill, J., Fidler, S., & Foster, C. (2018). CD4:CD8 ratio in children with perinatally acquired HIV-1 infection. *HIV Medicine*, 19(9), 668-672. <https://doi.org/10.1111/hiv.12642>
32. Thornhill, J., Inshaw, J., Kaleebu, P., Cooper, D., Kamjee, G., Schechter, M., Tambussi, G., Fox, J., Samuel, M., Miro, J. M., Weber, J., Porter, K., & Fidler, S. (2016). Brief Report: Enhanced Normalization of CD4/CD8 Ratio With Earlier Antiretroviral Therapy at Primary HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 73(1), 69-73. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001013>
33. UNAIDS. (2022). *Epidemiological estimates*. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_fr_1.pdf
34. Vandenbroucke, M. A., Roussillon, C., Henard, S., Morlat, P., Oksenhendler, E., Aumaitre, H., ... & ANRS EN20 Mortalité 2010 Study Group. (2015). Cancer-related causes of death among HIV-infected patients in France in 2010: evolution since 2000. *PLoS one*, 10(6), e0129550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129550>
35. Wikby, A., Nilsson, B., Forsey, R., Thompson, J., Strindhall, J., Löfgren, S., Ernerad, J., Pawelec, G., Ferguson, F., & Johansson, B. (2005). An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allo-static load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *Journal of gerontology: Biological Sciences*, 60(5), 556-565. <https://doi.org/10.1093/geronol/60.5.556>
36. Wikby, A., Nilsson, B., Forsey, R., Thompson, J., Strindhall, J., Löfgren, S., Ernerad, J., Pawelec, G., Ferguson, F., & Johansson, B. (2006). The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: Findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127(8), 695-704. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.04.003>

Annexe 3: Copie du 3^{ème} article scientifique tiré de la thèse

Mbongue-Mikangue CA, Saké Ngané CS, Njiki-Bikoï J, Membangbi AE, Mekounthé-Motso M, Mbaga DS, Soh LB, Mahoumo Fodop A, Kwedjeu CS, Touangnou-Chamba SA, Njiki-Bikoï AU and Riwom Essama SH. (2024). Seroprevalence of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Herpes Simplex Viruses in Children Born HIV Positive at the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon After 12 Months of Follow-Up: A Cross Sectional Study. *Biomedical. Volume 55- Issue 5* ISSN: 2574 -124. **DOI:** 10.26717/BJSTR.2024.55. 008751

(Voir les 6 pages suivantes)

Seroprevalence of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Herpes Simplex Viruses in Children Born HIV Positive at the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon After 12 Months of Follow-Up: A Cross Sectional Study

Mbongue-Mikangue CA¹, Saké Ngané CS¹, Njiki-Bikoï J¹, Membangbi AE¹, Mekounthé-Motso M¹, Mbaga DS¹, Soh LB¹, Mahoumo Fodop A¹, Kwedjeu CS¹, Touangnou-Chamba SA¹, Njiki-Bikoï AU² and Riwom Essama SH¹

¹Faculty of Sciences, University of Yaoundé I, Cameroon

²NTAM District Hospital, Kumba, Cameroon

*Corresponding author: Mbongue Mikangue CA, The University of Yaounde I, Faculty of Sciences, Department of Microbiology, Cameroon

ARTICLE INFO

Received:  January 03, 2024

Published:  March 25, 2024

Citation: Mbongue-Mikangue CA, Saké Ngané CS, Njiki-Bikoï J, Membangbi AE, Mekounthé-Motso M, Mbaga DS, Soh LB, Mahoumo Fodop A, Kwedjeu CS, Touangnou-Chamba SA, Njiki-Bikoï AU and Riwom Essama SH. Seroprevalence of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Herpes Simplex Viruses in Children Born HIV Positive at the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon After 12 Months of Follow-Up: A Cross Sectional Study. *Biomed J Sci & Tech Res* 55(5)-2024. BJSTR. MS.ID.008751.

ABSTRACT

Background: Cameroon is a country located in sub-Saharan Africa, area Endemic to the *Herpesviridae* Family, there is Very Little Data on the Herpes Virus Infections Epidemiology, Especially Associated with HIV Infection with HIV-positive people born HIV positive with an undetectable viral load. The aim of our study was to determine the seroprevalence of four herpes viruses: cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Herpes Simplex virus 1 (HSV-1) and 2 (HSV-2) in HIV-positive children born HIV positive in Yaoundé.

Methods: It was a prospective cross-sectional study, conducted at the YUTH after 12 months of follow up, in children living with HIV born HIV positive, on antiretroviral treatment and whose medical file was complete and available within the ATC. IgG/IgM antibodies against HSV-1, HSV-2, CMV, and IgM against EBV were qualitatively determined by Rapid Diagnostic Tests, for the detection of these pathogens. Data entry and analysis was done using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0, the Fischer exact, the Chi-square and the Mann-Whitney tests. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results: 74 participants were enrolled in the study with a female predominance of 68.92% (n=51/74). The average age of our series was 9.05±5.09 years, and most participants was under 10 years old (56.76%, n=42/74). CMV, HSV-1, HSV-2 and EBV Seroprevalences were 95.95%, 93.24 %, 93.24 %, 22.97 % respectively. The most spread co-infection was that of HIV-1/CMV/HSV-1/ HSV-2 43 participants (63.51%). Other parameters such as sex, age, stage of disease, smoking and alcohol consumption were significantly associated with the seropositivity of these *herpesviridae*.

Conclusion: Despite the absence for most of the clinical manifestations related to CMV, HSV-1 and HSV-2, it was strong to note a high circulation of those viruses in HIV infected patients, mainly in bi and tri co-infections.

Keywords: Children; Herpesvirus; HIV; Seroprevalence

Abbreviations: HIV: Human Immunodeficiency Virus; EBV: Epstein-Barr Virus; HSV: Herpes Simplex Virus; CMV: Cytomegalovirus; SPSS: Statistical Package for Social Sciences; NACC: National AIDS Control Committee; KS: Kaposi Sarcoma; YUTH: Yaounde University Teaching Hospital; ATC: Approved Treatment Center; HHV: Human Herpesvirus

Introduction

Since its discovery, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection remains a real health problem, and particularly in sub-Saharan Africa, and according to the data of the National AIDS Control Committee (NACC), Cameroon in 2021, the prevalence of HIV infection was 3.1% [1]. HIV infection promotes exogenous infections or reactivation of solely controlled infections, with the LT CD4+ lymphopenia. With the weakening of the immune system, the reactivations concern more tuberculosis and the oncogenic viruses such as herpes viruses [2]. *Herpesviridae* are among the few known causes of cancer and contribute to a variety of malignancies worldwide. The agents considered here, termed Epstein-Barr virus (EBV) and Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV-human herpesvirus 8 [HHV8]), are members of the gamma-herpesvirus subfamily [3]. And are a family of managerial viruses such as Kaposi Sarcoma and lymphomas, opportunistic infections of HIV/AIDS [4]. The Herpes simplex virus (HSV), responsible for a contagious disease affecting the skin and mucous membranes, is characterized by a vesicular eruption of grouped pimples [5].

A disease long considered beginning in immunocompetent subjects; it can be very severe in subjects with immunodeficiency. [6,7]. The Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) is common in HIV-infected individuals. Pathogenic gene products enhance the replication of HIV by transactivation of HIV long terminal repeats (LTRs) and are involved in Infectious mononucleosis and associated lymphomas, while the type 8 human herpes virus (HHV8) enters in the occurrence of Kaposi sarcoma (KS) and associated lymphomas. The immunosuppression of the individual, obesity, excessive alcohol, and smoking considers as risk factors for the emergence of these viruses, [8-10]. Although Cameroon is an endemic zone for human herpes virus, and the work done by Njiki et al., In 2015 showing that there is very little information on the epidemiology of HHV8 infection particularly that associated with HIV infection [11], the finding remains with other viruses of the same family. The aim of this study was to determine the seroprevalence of four viruses HSV-1, HSV-2, EBV and CMV in patients born HIV positive at the Yaounde University Teaching Hospital (YUTH).

Methods

Study Design and Setting

It was a prospective cross-sectional study, conducted from November 2020 to October 2021, in YUTH, on patients who came for consultation or were followed at the Approved Treatment Center (ATC).

Participants Enrolment

For every participant who completed the inclusion criteria, a written informed consent was obtained from the parents, and a technical sheet had to be filled by each participant, providing the socio-demographic and clinical status as age sex and HIV infection. These data were completed and/or confirmed by the patient's medical record.

Laboratory Methods

Then a sampling of venous blood into an EDTA tube of 5ml was made and the samples taken then transported to the Microbiology Laboratory of the Faculty of Science. At the laboratory, after centrifugation (at 1300 rpm for 10 min, between 18-24 °C), the plasma obtained was kept in a freezer at -25 °C, for the later serological research of the infectious agents [12]. According to the manufacturer's instructions, the kits and samples to be tested were first brought to room temperature. For the detection of IgM and IgG antibodies directed against CMV, HSV-1 and HSV-2, the One Step TORCH IgM/IgG kit (TOX IgM/IgG, RV IgM/IgG, CMV IgM/IgG, HSV-1 /2IgM/IgG [Bioneavan co.LTD, NO.18 Ke YuanLu, GongYeKaiFaQu, Huang Cun Zhen AnXing County, Beijing) was used, and for the detection of IgM antibodies directed against EBV, the Epstein Barr Rapid Diagnostic kit (EB) -IgM antibody was used according to the kit manufacturer's instructions (Bioneavan co.LTD, Beijing). The test card was placed on a dry horizontal work surface, then 30µl of sample plasma added on top. When the sample migration was found to be difficult, 20µl of sample dilution solution was added immediately, and an additional 50µl of the same solution 5 minutes later. 15 to 20 minutes after the addition of the plasma, the different results were observed [13].

Data Management and Analysis

For each participant, data on parameters of interest gathered through interviews and by blood analysis were recorded and processed using Excel 2016, and the statistical analysis was done using IBM Statistical Package for Social Science Version 22.0. On one hand, we used the Fischer exact and the Chi-square tests to compare qualitative variables between groups, while on the other hand, we used the Mann-Whitney test to compare quantitative variables. All p values below 0.05 were considered significant.

Ethical Considerations

The study was approved by the Regional Ethics Committee for Research in Human Health (N°0082/CRERSHC/2023) and received authorization from the Yaounde University and Teaching Hospital (N°494/AR/CHUY/DG/DGA/CAPRC). The Microbiology Laboratory allowed the laboratory analyses. Patients signed consent forms regarding the use of their plasma and the collection of their medical data.

Results

Sociodemographic and Clinical Parameters

The average age in the study was 9.05±5.09 years, the children were in majority (56.76%, n=42/74) under 10 years old and of female gender (68.92%, n=51/74). 18/74 children (24.32%) smoked and 17/74 concerned by alcohol consumption (22.97%). HIV-1 infection was the most encountered in our cohort, with 94.60% of participants at WHO stage I of the disease. According to medical records, the most commonly used protocol was Tenofovir-Lamivudine-Efavirenz (TDF/3TC/EFV) with 79.73% of participants (Table 1).

Seroprevalence of Herpesviridae

The seroprevalence of CMV was 95.95% (n=71/74), that of HSV-1 at 93.24% (n=69/74), that of HSV-2 at 93.24% (n=69/74) that of EBV was 22.97% (n=17/74). Seropositivity for HSV-2, HSV-1 and CMV was statically associated with HIV infection (p<0.05) (Table 2). Our participants presented multi-infections to *herpesviridae*. Most co-infections

found was CMV/HSV-1/HSV-2 63.51%, (n=43) (Table 3). The co-infections found affected all age groups (Table 3). Ages ranging from 10 to 19 years concentrate the greatest number of all the consumption of alcohol (n=25/74) and tobacco (n=18/74) (Table 4) and Ages ranging from 0 to 14 years concentrate the greatest number of co-infections (Table 5).

Table 1: Baseline characteristics of the participants.

Characteristics	Number	Percentage
Sex		
Masculin	23	31.08
Feminin	51	68.92
Ages (Years)		
[0-4]	17	22.97
[5-9]	25	33.78
[10-14]	16	21.62
[15-19]	16	21.62
WHO stage		
I	70	94.6
II	4	5.4
III	0	0
IV	0	0
Type of HIV		
HIV I	70	94.6
HIV II	4	5.4
HIV I+ HIV II	0	0
Protocol of treatment		
TDF/3TC/EPV	43	58.11
TDF/3TC/ATV	0	0
TDF/3TC/NVP	0	0
TDF/3TC/D	17	22.97
TDF/3TC/LPV	5	6.76
AZI/3TC/EPV	4	5.4
AZI/3TC/NVP	5	6.76

Table 2: Distribution of participants according to IgG/IgM antibodies against HSV-1, HSV-2, CMV, and IgM against EBV results.

Infectious agent	Result	Number (n)	Percentage (%)	IC _{95%}	P value
CMV (IgG)	Positive	71	95.95	[0.84-11.39]	0.03
	Negative	3	4.05	[88.61 -99.16]	
EBV (IgM)	Positive	17	22.97	[13.99 - 34.21]	0.6
	Negative	57	77.03	[65.79 - 86.01]	
HSV-1 (IgG)	Positive	69	93.24	[84.93 - 97.77]	0.04
	Negative	5	6.76	[2.23 - 15.07]	
HSV-2 (IgG)	Positive	69	93.24	[84.93-97.77]	0.04
	Negative	5	6.76	[2.23 - 15.07]	

Table 3: Distribution of participants according to *Herpesviridae* co-infections.

Infections	N (%)	IC _{95%}
HIV-1	1(1.35)	[0.03-7.30]
HIV-1/CMV	4(5.41)	[1.49-13.27]
HIV-1/CMV/EBV/HSV-1/ HSV-2	13(17.57)	[9.70-28.17]
HIV-1/CMV/HSV-1/ HSV-2	47(63.51)	[51.51-74.40]
HIV-1/CMV/RV/EBV/HSV-1/ HSV-2	1(1.35)	[0.03-7.30]
HIV-1/CMV/RV/HSV-1/ HSV-2	2(2.70)	[0.33-9.42]
HIV-1/HSV-1/ HSV-2	2(2.70)	[0.33-9.42]
HIV-1/CMV/EBV/HSV-1/ HSV-2	1(1.35)	[0.03-7.30]
HIV-2/CMV/HSV-1/ HSV-2	1(1.35)	[0.03-7.30]
HIV-2/CMV/RV/EBV/HSV-1/ HSV-2	1(1.35)	[0.03-7.30]
HIV-2/HSV-1/HSV-2	1(1.35)	[0.03-7.30]

Note: HSV-1/-2: Herpes simplex Virus-1/-2.
 HIV-1: Human immunodeficiency virus type 1.
 HIV-2: Human immunodeficiency virus type 2.
 CMV: Cytomegalovirus.

EBV: Epstein-Barr virus, RV: Rubella virus.

Table 4: Frequency of HIV infection according to age group and alcohol, Tobacco, Alcohol and Tobacco consumption.

Age group (years)	Number n (%)	Alcohol consumption n (%)	Tobacco intake n (%)	Alcohol consumption and Tobacco intake
[0-4]	17 (22.97)	0	0	0
[5-9]	25 (33.78)	0	0	0
[10-14]	16 (21.62)	3 (4.05)	2 (2.7)	2(2.7)
[15-19]	16 (21.62)	14 (18.91)	8 (10.81)	6(8.1)
74(100%)				

Table 5: Frequency of *herpesviridae* infection according to age group and alcohol, Tobacco, Alcohol and Tobacco consumption.

Variables	CMV sero status n (%)		HSV-1 sero status n (%)		HSV-2 sero status n (%)		EBV sero status n (%)	
	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
[0-4]	16	1	17	4	17	4	4	11
[5-9]	23	2	21	0	21	0	5	13
[10-14]	16	0	16	0	16	0	3	20
[15-19]	16	0	15	1	15	1	5	13

Discussion

Epidemiological data for *herpesviridae* in Cameroon is not well documented [11]. Among the opportunistic infections of viral origin, infections caused by *Herpesviridae*, are often responsible for a contagious disease affecting the skin and mucous membranes, is characterized by a vesicular eruption of grouped pimples but also cancers [14]. Both human immunodeficiency virus (HIV) and human herpesvirus (HHV) infections persist lifelong, and almost all individuals infected with HIV are also infected with ≥1 HHV [15]. Our study revealed a female predominance (68.92%, n=51/74) with an average age of

9.05±5.09 years, the majority of participants were under 10 years. A study conducted by Njimbam et al., at the Cité Verte Subdivisional Medical Center of Yaoundé in 2016, reported 66% of women [16]. This observation corroborates the feminization of the HIV pandemic, which is a major trend. Currently 50% of people living with HIV in the world are women, with this rate reaching 59% in sub-Saharan Africa, the region most affected by the epidemic. Certainly, the risk of contamination during sexual intercourse is greater among them, but they are also in a situation of greater social and economic vulnerability, and therefore greater exposure to risks, particularly in relation to

AIDS [17].

The age groups obtained during our study follow the concerned population trend of PLHIV in Cameroon [18]. Most of our participants were under TDF/3TC/EFV treatment protocol (79.73%), a first-line regimen. This protocol is a preferred option in countries with limited resources, because it is simple, inexpensive, in combined form and can be used in HIV/HBV, HIV/BK and in pregnant and breastfeeding women [1]. In our study, IgG seroprevalences were 95.95% for CMV, 93.24% for HSV-1, 93.24% for HSV-2, IgM seroprevalence was 22.97% for EBV. This high antibody seroprevalence demonstrates the widespread circulation of these viruses in the population, confirming the status of an endemic area for herpes viruses [14]. Also, to date, the population changes its sexual practices, such as oral sex associated with sociocultural changes, may explain the increasing trend of these infections [11]. The majority of co-infections between *herpesviridae* found concerned HSV-1 and HSV-2 with a prevalence of 47(63.51) this result is high compared to that reported by Njimbam et al (2016) which was 34% [16]. It is becoming urgent to sensitize young people born HIV positive because the HIV-HSV interaction would be the cause of several resistances to antiretrovirals with the formation of pseudo-typed viruses (i.e. viral particles comprising the HIV genome enveloped in surface glycoproteins derived from other viruses) [19,20].

EBV and CMV co-infections appear to be more frequent in the literature. A possible explanation is that most of the patients in this cohort, although hospitalized, were seen in outpatient care [21]. Testing for the presence of CMV infection is particularly important for HIV-positive patients to assess disease severity and monitor response to treatment. The influence of factors not investigated in this study such as genetics, nutritional status, socio-economic conditions could explain these a priori weight results concerning the prevalence of CMV [22]. Ages ranging from 0 to 15 years concentrate the greatest number of co-infections, and ages ranging from 10 to 19 years concentrate the risk factors for the occurrence of these co-infections (alcohol and tobacco consumption). If alcohol acts as a behavioral risk factor in acquisition of HIV, it also acts at the biological level through its immunosuppressive role increasing susceptibility to infections by reducing the inflammatory response [23], thus finding the smoking which is also associated with the metabolic complications of certain antiretrovirals [4]. These data underline the need to implement preventive actions, particularly with regard to the consumption of alcohol and increased dietary support when stopping smoking [24]. The present study confirmed that *herpesviridae* prevalence among children born HIV positive at the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon after 12 months of follow-up was high and this might increase risk of cancers. Our study has strengths including that it was carried out on children who were born HIV positive to HIV-positive mothers and had an undetectable viral load; the study provided information on the epidemiology of *herpesviridae* in young people. HIV infected born HIV positive. Furthermore, our study has limitations due to its monocen-

tric and transversal nature. The absence of molecular analyzes would make it possible to confirm infections or even co-infections.

Conclusion

Our study aimed to determine the seroprevalence of *herpesviridae* in children born HIV with an undetectable viral load at the Hospital and University Center of Yaounde. Our study allowed us to evaluate the co-infection of four *herpesviridae* (EBV, CMV, HSV-1 and 2) in children born HIV positive at the YUTH. This study highlighted a high risk of herpesvirus infections among PLHIV born HIV positive, in ages ranging from 3 to 19 years, especially among women. The seroprevalences of these viruses were high and their association with children clinical profile highlights their risk factors. HSV-1, HSV-2 and CMV seroprevalences were higher in coinfection than in mono-infection. The prevalence of these viruses demonstrates their high endemicity in Cameroon.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Author Contributions

Riwom E.S. Honorine, Njiki B. Jacky designed and set up the research project. Mbongué M.C. André, collected the samples, with Njiki B. Jacky and Mbaga D. Serge, led the technical aspects at the Microbiology Laboratory. The analysis of the data and the writing of this article saw the collaboration of all authors.

Acknowledgment

The authors would like to acknowledge all the participants who contributed to this research. The authors would also like to acknowledge the staff of the Yaoundé University Teaching Hospital, Cameroon.

Funding/Support

The authors received no funding support for the research, authorship, and publication of this article.

Data Availability Statement

The data supporting the results of this study are available on request from the corresponding author. The data is not publicly available because it contains information that could compromise the confidentiality of research participants.

References

1. ONUSIDA. (2021) Données Epidémiologiques VIH/SIDA dans le monde 2020 Sidaction.
2. Kundura I. (2021) Infections par SARS-COV-2 et par VIH-1: activations immunitaires aiguë et chronique. Thèse Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, France.
3. Young L, Rickinson A (2004) Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 4(10): 757-768.

- Chelli J, Belazzreg F, Aouem A, Hattab Z, Mesmia H, et al. (2016) Causes de décès des patients infectés par le VIH dans le Centre Tunisien. Pan African Medical Journal 25: 105.
- Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz A, et al. (2000) Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. N Engl J Med 342: 844-850.
- Langeland N, Haarr L, Mhalu F (1998) Prevalence of HSV-2 antibodies among STD clinic patients in Tanzania. Int J STD AIDS 9: 104-107.
- Woolley P, Chandio K, S Sharratt, I Shanley, S Bennett, et al. (2000) Serological prevalence of herpes simplex virus type 2 amongst GUM clinic attendees in a district general hospital setting. Int J STD AIDS 11(6): 379-382.
- Auvert B, Ballard R, Campbell C, Carnel M, Carton M, et al. (2001) HIV infection among youth in a South African mining town is associated with herpes simplex virus-2 seropositivity and sexual behaviour. AIDS 15(7): 885-898.
- Shuper PA, Neuman M, Kantorov E, Ballinas D, Joharchi N, et al. (2010) Causal considerations on alcohol and HIV/AIDS—a systematic review. Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire) 45(2): 159-166.
- Gaaribo JC, Hartling HJ, Gerstoft J, Nielsen SD (2012) Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. Clinical and Developmental Immunology 2012: 670957.
- Njiki Biki J, Ndom P, Mupang L, Agokeng DS (2015) Séroprévalence du virus de l'herpès Humain 8 chez les patients VIH positif à l'Hôpital Général de Yaoundé. Pan African Medical Journal 20: 69.
- Wani S, Farhana A, Pattanaik S, Nasir P, Fazli T, et al. (2019) Seroprevalence of Herpes simplex virus 1 & 2 in high-risk behavior individuals in a tertiary care centre. JK-Practitioner 24(3-4): 23-27.
- (2013) WHO. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. Annex 6, TRS No 979. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 889.
- Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz A, et al. (2000) Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. N Engl J Med 342: 844-850.
- Gianella S, Massanella M, Wertheim J, M Smith D (2015) The Sordid Affair Between Human Herpesvirus and HIV. The Journal of Infectious Diseases 212: 845-852.
- Njimham Mouliom FH, Nguwuh PS, Folam J (2016). Prévalence des Infections à Herpes Simplex Virus 1 et 2 chez les Personnes Vivant avec le VIH à Yaoundé: une Étude Sérologique. Health Sciences and Diseases 17(3).
- Collectif Femmes et VIH (2013) « Les femmes et le VIH: pour une approche genrée de l'épidémie », Humanitaire, mis en ligne le 25 juillet 2013, consulté le 18 Février 2024, p. 52-59.
- Evaluation de l'impact du VIH sur la Population au Cameroun - CAMPHIA 2017-2018. Consulté en ligne le 18 Février 2024.
- Njiki BJ, Pongy Ongotsoyi A, Atenguena E, Fouda Fouda B, Mbaga DS, et al. (2022) Seroprevalence and Association of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Herpes Simplex Virus type 1 with childhood Hematological Malignancies in Yaounde, Cameroon: A cross-sectional Study. Acta Scientifica Cancer Biology 6: 13-18.
- Callistri A, Parolin C, Pizzato M, Calvi P, Giaretta I, et al. (1999) Herpes simplex virus chronically infected human T lymphocytes are susceptible to HIV-1 superinfection and support HIV-1 pseudotyping. J Acquir Immune Defic Syndr 21: 90-98.
- Tulip A [Jhaveri, Courtney Harris, Paul E Sax (2022) IgM Positivity for Both EBV and CMV: A Clinical Conundrum, Open Forum Infectious Diseases 9(7): ofac316.
- Nazim F, Kayani HA, Ali Nathwani A, Mir F, Abidi SH (2022) CMV and EBV Co-infection in HIV-Infected Children: Infection Rates and Analysis of Differential Expression of Cytokines in HIV Mono- and HIV-CMV-EBV Co-Infected Groups. Viruses 14: 1823.
- Hahn J, Samet J (2010) Alcohol and HIV disease progression? Weighing the evidence. Current HIV/AIDS reports 7(4): 226-233.
- Obry Roguet V, Bregigjeon S, Gallé S, Zaegel Faucher O, Larouche H, et al. (2017) Surpoids, obésité et infection VIH: prévalence et analyse des facteurs associés. Médecine et Maladies Infectieuses Vol 47(4): S139.

ISSN: 2574-1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2024.55.008751

Mbongue Mikangue CA, Biomed J Sci & Tech Res



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Submission Link: <https://biomedres.us/submit-manuscript.php>



Assets of Publishing with us

- Global archiving of articles
- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous Peer Review Process
- Authors Retain Copyrights
- Unique DOI for all articles

<https://biomedres.us/>

Annexe 4: Fiche technique

UNIVERSITE DE YAOUNDÉ I
FACULTE DES SCIENCES



UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCE

DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE
DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY

Fiche technique

Mr/Mme

.....

Thème de l'étude : « Etude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous arv suivis au CHUY ».

N°fiche... 07.....

I. Données Sociologiques et démographiques

1. Données démographiques

a) Age : 10.....

b) Sex : F.....

2. Données sociologiques

a) Tabac:..... b) Alcool..... c) Autre drogue.....

II. Données Cliniques

Traitement ARV

1. Molécules initiale... TDF + 3TC + EFV.....

2. Apparition des effets secondaires : 1. Oui /...../ 2. Non /X./ Si oui le délai d'apparition :
.....

3. Schéma thérapeutique /..... 1^{ere} ligne...../

4. Durée du traitement 6 mns.....

5. Stade de la maladie..... I.....

6. Date de dépistage..... 2020.....

7. Date de la dernière indétectabilité..... 2020.....

8. Modification du schéma thérapeutique initial suite aux effets secondaires

1. Oui /...../ 2. Non /X./ Date...../...../..... Nouveau schéma thérapeutique :.....
2. Evolution des effets secondaires : 1. Guérison /...../ 2.Abandon /...../ 3. Décès /...../
3. En relation avec les effets secondaires : 1. Probable /...../ 2.Certaine /X./
9. Autres médicaments pris..... *non*
10. Autres infections : *non*
11. Comorbidités..... *insuffisance rénale*
12. Type de sérologie 1. HIV-1 /...../ 2. HIV-2 /...../ 3. HIV-1+HIV-2 /...../

III. Données Biologiques

1. Lymphotypage

Cellules	Valeur mesurée	Valeur (cellules /mm ³)	Indications
Lymphocytes TCD4 ⁺		500-1600	Pas de déficit
		350-499	Immunodépression modérée
	<i>302</i>	200-349	Immunodépression avancée
		< 200	Immunodépression sévère
Lymphocytes TCD8 ⁺	<i>800</i>	100-1200	Pas de trouble
		>1200	Inflammation
		< 100	Lymphopénie T CD8
Ratio lymphocytaire T CD4 ⁺ /CD8 ⁺	<i>0,37</i>	< 1	Trouble
		≥1	Pas de trouble

2. La Numération Formule Sanguine

Paramètres	Nouveau-nés		Enfants		Hommes		Femmes	
	Valeur	Valeur mesuré	Valeur	Valeur	Valeur	Valeur mesuré	Valeur	Valeur mesuré

	usuelle	e	usuelle	mesurée	usuelle	ée	usuelle	ée
GR ($10^6/mm^3$)	5-6,2		3,6-5		4,5-6		4-5,4	
HG (g/100ml)	14-20		12-16	11	13-18		12-16	
Hte (%)	44-62		36-44	32	40-54		35-47	
VGM (μ^3 , fl)	100-120		79-93		85-95		85-95	
TCMH (pg)	31 -37		26-32		27-32		27-32	
CCMH (%)	32-36		32-36		32-36		32-36	
GB ($10^3/mm^3$)	10-25		4-10	3	4-10		4-10	
PNN($10^3/mm^3$)	1,5-7		1,5-7		1,5-7		1,5-7	
PNE($10^3/mm^3$)	<1		<0,5		<0,5		<0,5	
PNB($10^3/mm^3$)	0-0,1		0-0,1		0-0,1		0-0,1	
Monoocyte($10^3/mm^3$)	0,1-1		0,1-1	0,3	0,1-1		0,1-1	
PQ ($10^3/mm^3$)	150-400		150-400	200	150-400		150-400	

3. Paramètres Biochimiques

Paramètres	Résultats	Types de prélèvement	Valeurs usuelles
ASAT	22	Serum	10 à 40 UI/L
ALAT	23	Serum	8 à 45 UI/L
Créatinémie	72	Serum	Sérum Femme : 53-106 $\mu\text{mol/l}$ Homme : 71-115 $\mu\text{mol/l}$
Urémie	4	Serum	Sérum : 2,14-11,07mmol/l

4. L'ELISA

Noms des Cytokines	IL-2	IL-6	INF- γ	TNF- α
Concentrations l	18,22	39	41	51,5

Date du jour:

Dec, 07, 2020



Annexe 5: Notice d'information en version française

-Titre de l'étude : *Etude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous arv suivis au CHUY.*

- Nom de l'investigateur principal : MBONGUE MIKANGUE Chris André.

-Invitation : Madame / Monsieur,

Nous vous invitons à lire ce formulaire d'information afin de décider si vous êtes intéressé à participer à ce projet de recherche. Il s'agit d'une étude au cours de laquelle nous effectuerons des prélèvements.

Objectifs de l'étude : Objectif général

Identifier des biomarqueurs pouvant être inclus dans le suivi des patients nés VIH positif, afin de permettre la prédiction de la survenue de l'immunosénescence chez ces personnes.

Objectifs spécifiques

- 1- Evaluer de l'activation chronique par le dosage (*LTCD4, CD8, Ac anti-CMV, Ac anti-EBV, Ac anti-HSV-1/-2, Ac anti-RV, Ac anti-Tox, Ag HBs, Ac anti-VHC*) et le Comptage (*Leucocytes totaux, Neutrophiles, Plaquettes, Monocytes*)
- 2- Ressortir le profil cytokinique (*IL-2, IL-6, INF- γ et TNF- α*) de l'état inflammatoire chez les participants à l'étude
- 3- Déterminer le profil des biomarqueurs biochimique liés au dysfonctionnement de certains organes (*Transaminases, de la créatinémie, de l'urémie, l'hémoglobine*).
- 4- Ressortir la combinaison des biomarqueurs trouvés pertinents pour l'étude l'immunosénescence des PVVIH nées VIH dans notre cohorte.

Période et population de l'étude : le suivi sera menée sur une période d'un an allant du 20 Novembre 2020 au 20 Novembre 2021. L'étude se fera chez toutes personnes nées VIH au traitement au CHUY.

Procédure : Dans 2 tubes EDTA de 5ml chacun, du sang veineux seront prélevés, entre 7h et 11h du matin et maintenu à température ambiante. En fin de journée, tous les échantillons seront transportés au laboratoire, accompagnés des fiches techniques correspondantes. Le sang total veineux servira au lymphotypage, à la Numération Formule Sanguine (NFS).

Le plasma sera extrait et aliquoté. Une partie servira au dépistage des infections à hépatites virales et à CMV, EBV, HSV-1/-2, RV, Tox et l'autre partie sera congelée pour des analyses ultérieures que seront : le dosage des cytokines, le taux de l'ALAT, ASAT, créatinémie, urémie seront déterminé par nous. Le participant viendra avec les résultats. Pour les deux rendez-vous.

Devenir des échantillons : Après analyse les échantillons seront gardés au frais à -30°C pour assurer la traçabilité du patient et pour d'éventuelles études ultérieures.

Droit de refus : Vous pouvez à tout instant poser plus de questions ou changer d'idée concernant la participation à l'étude sans représailles si vous trouvez un désagrément à y participer ou pour toute autre raison que ce soit.

Considérations éthiques :

Avant le début de notre étude, une demande d'autorisation était adressée au Comité Régional d'éthique de la région du Centre pour la Recherche en Santé Humaine, à Monsieur le Directeur General du Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé I et une autre demande au responsable du Centre pour l'Etude et Contrôle des Maladies Transmissibles. Les participants ne seront pas identifiés dans les publications scientifiques et/ou dans les présentations liées à cette étude. Toutes personnes ayant accepté de participer à l'étude à la possibilité de se retirer librement.

Risques potentiels : Les enjeux éthiques qui étaient soulevés dans cette étude pourront être confrontés aux dommages physiques liés au prélèvement (hématome) et psychologiques (gênes liées au questionnaire) et le risque d'infection et de temps.

Précautions : Pour pallier à cela, les prélèvements se feront par des personnes compétentes dans une salle de prélèvement appropriée suivant une procédure standard répondant aux normes et à l'aide des appareillages avec le moins de risque de traumatisme ; les personnes les plus à risque et les plus vulnérables au traumatisme seront exclues ; En cas d'hématome, vous recevrez les soins appropriés relatifs à l'incident. S'il arrive que vous sentiez inconfortable à répondre à certaines questions, vous pourriez vous retirez de l'étude sans représailles.

Bénéfices potentiels pour cette étude longitudinale, les retombés ne profiteront pas directement aux patients. Toutefois, les résultats de cette étude seront utilisés pour servir à la communauté scientifique. Ils permettront à l'hôpital et aux autorités compétentes concernés de mesurer l'ampleur du problème du risque de non restauration immunologique, d'activation

cellulaire et d'inflammation cytokinique lorsque l'on utilise uniquement le taux de CD4⁺ comme biomarqueur de suivis chez les patients nés VIH positif de mères VIH positif sous traitement antirétroviral.

Mesures prises pour la confidentialité des données et le respect de la vie privée des participants : Pour limiter ces risques, les mesures suivantes seront respectivement observées: l'administration d'un formulaire de consentement éclairé se fera à chaque participant, un accès restreint aux données à certaines personnes à travers des barrières physiques et électroniques; les échantillons ainsi que les outils de collectes des données seront anonymes pour respecter la confidentialité des patients.

Compensation : Aucun arrangement financier ni aucune mesure de compensation ne sera faite durant l'étude.

- **Adresse de l'investigateur principal** : Mbongué Mikangué Chris André (Etudiant en Thèse de Doctorat/PhD Microbiologie Médicale à l'Université de Yaoundé I). Téléphone : 651993400 / 691880964. Email : mikanguem@yahoo.com.

- **Personne à contacter** : Pr NJIKI BIKOI Jacky : j.njikibikoi@yahoo.fr

- **Adresse du comité national d'éthique de la recherche** : Email : crershc_centre@yahoo.fr

Annexe 6: Notice d'information en version anglaise

Study title: *Immunosenescence study in HIV positive patients with an undetectable viral load on arv monitored at the YUTH*

- **Name of the principal investigator:** MBONGUE MIKANGUE Chris André.

- **Invitation:** Madam / Sir,

We invite you to read this information form to decide if you are interested in participating in this research project. This is a study in which we will collect samples.

Objectifs of the study: General Objectif

Identify biomarkers that can be included in the monitoring of patients born HIV positive, in order to predict the occurrence of immunosenescence in these people.

Specific Objectifs

- 1- Evaluer the chronic immune activation of the study population (T lymphocyte rates, *Anti-CMV Ab, Anti-EBV Ab, Anti-HSV-1/-2 Ab, Anti-RV Ab, Anti-Tox Ab, Anti-VHC Ab, HBs Ag*) and count (*Leukocytes, Monocytes, Neutrophils, Platelets*).
- 2- Highlight the cytokinic profile (*IL-2, IL-6, INF- γ and TNF- α*) of the inflammatory state in the study participants.
- 3- Déterminer the biochemical profile biomarkers of organ dysfunctional (*Transaminase levels, serum créatinine, Uremia, Hémoglobine*).
- 4- Highlight the combination of biomarkers found relevant for the study of immunosenescence in PLHIV born with HIV in our cohort (by determining among the biomarkers measured, those relevant that can be used in the routine monitoring of our target population)

Study period and population: Our survey will be conducted over a period of one year from November 20, 2020 to November 20, 2021. The study will be carried out in all people born HIV to treatment at YUTH.

Procedure: In 2 EDTA tubes of 5ml each, venous blood was collected between 7am and 11am and maintained at room temperature. At the end of the day, all samples were transported to the laboratory, accompanied by the corresponding technical sheets. Venous whole blood was used for lymphotyping, blood count.

Plasma was extracted and aliquoted, a part was used to screen for viral hepatitis infections and CMV, EBV, HSV-1/-2, RV, Tox and the other part was frozen for subsequent analyzes which were: The dosage of cytokines, rate of ALAT, ASAT, Creatinémie, Uremia were determined by us. The participant came with the results for both appointments.

Become samples: After analysis, the samples were kept cool at -30°C to ensure patient traceability and for possible subsequent studies.

Right of refusal: You can ask more questions or change your mind about participating in the study at any time without retaliation if you find it inconvenient to participate or for any other reason whatsoever.

Ethical consideration: Before the start of our study, a request for authorization will be sent to the Ethics Committee, to the Director General of the Yaounde University Teaching Hospital and another request to the head of the Center for the Study and Control of Communicable Diseases. Participants will not be identified in scientific publications and / or in presentations related to this study. Anyone who has agreed to participate in the study has the option of opting out freely.

Potential risks: The ethical issues raised by this study may be faced with physical damage related to the sample (hematoma) and psychological (discomfort related to the questionnaire) and the risk of infection and time.

Precautions: To overcome this, the samples will be taken by competent people in an appropriate collection room following a standard procedure meeting standards and using equipment with the least risk of trauma; those most at risk and most vulnerable to trauma will be excluded; If you have a hematoma, you will receive appropriate care for the incident. If you ever feel uncomfortable answering certain questions, you may withdraw from the study without retaliation.

Potential benefits: for our longitudinal study, the fall out will not only benefit patients. However, les results of this study will be used to serve the scientific community. They will enable the hospital and the competent authorities to measure the extent of the risk of immunological non-restoration and cell activation when only the level of CD4 T cells is used as the sole biomarker in patients born HIV positive who are on antiretroviral therapy.

Measures taken for data confidentiality and respect for the privacy of participants: To limit these risks, the following measures will respectively be used: the administration of an

informed consent form will be made to each participant, access to the data restricted to some people through physical and electronic barriers; the samples as well as the data collection tools will be anonymous to respect patient confidentiality.

Compensation: No financial arrangement or compensation measure will be made during the study.

- **Address of the principal investigator:** Mbongué Mikangué Chris André (Doctorate / PhD Thesis Student in Medical Microbiology at the University of Yaoundé I). Phone : 651993400 / 691880964. Email : mikanguem@yahoo.com.

- **Contact person :** Pr NJIKI BIKOI Jacky j.njikibikoi@yahoo.fr

- **Address of the national research ethics committee:** Email: crershc_centre@yahoo.fr

Annexe 7: Consentement éclairé pour l'adulte de 21 ans et plus

Moi, **MBONGUE MIKANGUE Chris André**, m'engage à procéder à cette étude conformément à toutes les normes éthiques qui s'appliquent aux projets comportant les sujets humains.

Je soussigné(e).....

Confirme avoir lu et compris la notice d'information au sujet du projet sur « *Etude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous arv suivis au CHUY* ». J'ai bien saisi les conditions, les risques et les bienfaits éventuels de ma participation. On a répondu à toutes les questions à mon entière satisfaction. J'ai disposé de suffisamment de temps pour réfléchir à ma décision de participer ou non à cette recherche. Je comprends que ma participation est entièrement volontaire et que je peux décider de me retirer en tout temps sans aucun préjudice.

J'accepte donc librement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la notice d'information, c'est à dire :de répondre aux questions d'enquête, communiquer les informations médicales, de donner 5 ml de mon sang.

Je donne mon accord pour que le reste des échantillons prélevés de mon enfant pour cette étude soient utilisés dans les études ultérieures

Date et signature du chercheur

Date et signature du participant

Annexe 8: Informed Consent

Me, **MBONGUE MIKANGUE Chris André**, undertake to carry out this study in accordance with all ethical standards that apply to projets involving human subjects.

I undersigned.....

Confirms having read and understood the information leaflet about the project on «*Immunosenescence study in HIV positive patients with an undetectable viral load on arv monitored at the YUTH*». I have understood the conditions, risks and eventual benefits of my participation. All questions were answered to my complete satisfaction. I had enough time to think about my decision to participate or not in this research. I understand that my participation is entirely voluntary and that I can decide to withdraw at any time without any consequences.

I therefore freely accept to participate in this study under the conditions specified in the information leaflet, that is to say to answer all survey questions, communicate medical information, give 5 ml of my blood.

I agree that the rest of the samples taken for this study will be used in subsequent studies.

Date and signature of researcher

Date and signature of the participant

Annexe 9: Assentiment de l'adolescent de 12 à 20 ans

Assentiment de l'adolescent de 12 à 20 ans

Moi, MBONGUE MIKANGUE Chris André, m'engage à procéder à cette étude conformément à toutes les normes éthiques qui s'appliquent aux projets comportant les sujets humains.

Je soussigné(e)...............

Confirme avoir lu et compris la notice d'information au sujet du projet sur « *Etude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous arv suivis au CHUY* ». J'ai bien saisi les conditions, les risques et les bienfaits éventuels de ma participation. On a répondu à toutes les questions à mon entière satisfaction. J'ai disposé de suffisamment de temps pour réfléchir à ma décision de participer ou non à cette recherche. Je comprends que ma participation est entièrement volontaire et que je peux décider de me retirer en tout temps sans aucun préjudice.

J'accepte donc librement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la notice d'information, c'est à dire : de répondre aux questions d'enquête, communiquer les informations médicales, de donner 5 ml de mon sang.

Je donne mon accord pour que le reste des échantillons prélevés pour cette étude soient utilisés dans les études ultérieures.

Date et signature du chercheur



Date et signature du participant



Annexe 10: Assent for adolscent for 12-20 years

Me, **MBONGUE MIKANGUE Chris André**, undertake to carry out this study in accordance with all ethical standards that apply to projet involving human subjects.

I undersigned.....

Confirms having read and understood the information leaflet about the project on «*Immunosenescence study in HIV positive patients with an undetectable viral load on arv monitored at the YUTH*». I have understood the conditions, risks and eventual benefits of my participation. All questions were answered to my complete satisfaction. I had enough time to think about my decision to participate or not in this research. I understand that my participation is entirely voluntary and that I can decide to withdraw at any time without any consequences.

. I therefore freely accept to participate in this study under the conditions specified in the information leaflet that is to say to answer all survey questions, communicate medical information, give 5 ml of my blood.

I agree that the rest of the samples taken for this study will be used in subsequent studies.

Date and signature of researcher

Date and signature of the participant

Annexe 11: Consentement parental de l'enfant de 0 à 20 ans

Consentement parental de l'enfant de 0 à 20 ans

Moi, MBONGUE MIKANGUE Chris André, m'engage à procéder à cette étude conformément à toutes les normes éthiques qui s'appliquent aux projets comportant les sujets humains.

Je soussigné(e)..........

Confirme avoir lu et compris la notice d'information au sujet du projet sur « *Etude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous arv suivis au CHUY* ». J'ai bien saisie les conditions, les risques et les bienfaits éventuels de la participation de mon enfant. On a répondu à toutes les questions à mon entière satisfaction. J'ai disposé de suffisamment de temps pour réfléchir à la décision de participer ou non à cette recherche de mon enfant. Je comprends que la participation de mon enfant est entièrement volontaire et que mon enfant conserve le droit de se retirer en tout temps sans aucun préjudice.

J'accepte donc librement que mon enfant participe à cette étude dans les conditions précisées dans la notice d'information, c'est à dire : de répondre aux questions d'enquête, communiquer les informations médicales, de donner 5 ml de mon sang.

Je donne mon accord pour que le reste des échantillons prélevés de mon enfant pour cette étude soient utilisés dans les études ultérieures

Date et signature du chercheur



Date et signature du participant



Annexe 12: Parental consent for children 0 à 20 years

Me, **MBONGUE MIKANGUE Chris André**, undertake to carry out this study in accordance with all ethical standards that apply to projet involving human subjects.

I undersigned.....

Confirms having read and understood the information leaflet about the project on «*Immunosenescence study in HIV positive patients with an undetectable viral load on arv monitored at the YUTHY*». I have understood the conditions, risks and eventual benefits of the participation of my child. All questions were answered to my complete satisfaction. I had enough time to think about my decision to make to participate or not my children in this research. I understand that its participation is entirely voluntary and that he retains the right to withdraw at any time without any consequences.

. I therefore freely accept that my child to participate in this study under the conditions specified in the information leaflet, that is to say to answer all survey questions, communicate medical information, give 5 ml of my blood.

I agree that the rest of the samples taken for this study will be used in subsequent studies.

Date and signature of researcher

Date and signature of the participant

Annexe 13: Tableau récapitulatif des protéines et gènes du VIH

Genès	Signification	Protéine produite	Fonction de la protéine
Gag : code pour les protéines de la nucléocapside	Groupe antigène	p17	Forme la couche protéique externe du core
		p24	forme la couche protéique interne du core
		p9	est un composant du core
		p7	se lie directement au RNA génomique
Env : code pour les glycoprotéines de l'enveloppe Enveloppe	Enveloppe	gp41	gp41 est une protéine membranaire associée à gp 120 et nécessaire à la fusion
		gp 120	gp 120 fait saillie au niveau de l'enveloppe et se lie au CD4
Pol : code pour des enzymes	Polymérase	p64	p64 a une activité de transcriptase inverse et une activité de RNase
		p51	p51 a une activité de transcriptase inverse
		p10	p10 est une protéase qui clive le précurseur des protéines codées par le gène gap
		p32	p32 est une intégrase
Vif	Facteur d'infectivité viral	p23	p23 est à l'origine du pouvoir infectieux de la particule virale
Vpr	Protéine virale r	p15	p15 active faiblement la transcription de l'ADN proviral
Tat	Transcriptionnal transactivator	p14	p14 active fortement la transcription de l'ADN proviral
Rev	Régulateur de l'expression des protéines du virion	p19	p19 permet l'exportation des ARNm du noyau
Nef	Negative factor	p27	p27 augmente la réplication virale ; diminue le nombre de cellules hôte
Vpu	Protéine virale u	p16	p16 est nécessaire à un assemblage viral efficace et au bourgeonnement

Annexe 14: Attestation de recherche

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I
THE UNIVERSITY OF
YAOUNDE I



FACULTÉ DES
SCIENCES
FACULTY OF SCIENCE

DEPARTEMENT OF MICROBIOLOGY
DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE

LETTRE D'ATTESTATION

Nous soussignés, Madame RIWOM ESSAMA Sara Honorine et Madame NIKI BIKOÏ Jacky enseignantes au Département de Microbiologie de la Faculté des Sciences, attestons que.

Monsieur MBONGUÉ MIKANGUÉ Chris André, Matricule 13M2603 est étudiant en Thèse de Doctorat/PhD de Microbiologie Médicale et prépare sous notre supervision, sa Thèse intitulé « *Etude l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous ARV suivis au CHUY* ».

La présente lettre est établie et remise au concerné pour faire valoir ce que de droit.

Pr. RIWOM ESSAMA Sara H.
Madame Chris André Honorine
Département de Microbiologie CHUY

Pr. NIKI BIKOÏ Jacky
Madame Jacky Niki Bikoï
Département de Microbiologie CHUY

Annexe 15: Autorisation de stockage et d'analyse des échantillons au laboratoire

<p>REPUBLIQUE DU CAMEROUN Paix-Travail-Patrie</p> <p>UNIVERSITE DE YAOUNDE I</p> <p>CENTRE POUR L'ETUDE ET CONTRÔLE DES MALADIES TRANSMISSIBLES</p> <p>FACULTE DE MEDECINE ET SCIENCES BIOMEDICALES</p>		<p>REPUBLIC OF CAMEROON Peace- Work- Fatherland</p> <p>THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I</p> <p>CENTRE FOR THE STUDY AND CONTROL OF COMMUNICABLE DISEASES</p> <p>FACULTY OF MEDICINE AND BIOMEDICAL SCIENCES</p>
<p>Yaoundé le 03/11/2020</p>		
<p>Le Responsable</p>		
<p>A</p> <p>Monsieur MBONGUE MIKANGUE Chris André Etudiant en Doctorat/PhD Microbiologie Médicale Tel : 691880964/651993400. Université de Yaoundé I</p>		
<p><u>Objet</u> : Autorisation de stockage et analyse d'échantillons sanguins.</p>		
<p>Madame,</p>		
<p>Faisant suite à votre demande relative à l'objet repris en marge,</p>		
<p>Nous marquons notre accord pour que vous effectuez vos travaux de recherche au <i>centre for the study and control of communicable diseases /FMBS/UYI</i>, afin d'y obtenir les données probantes pour votre thèse de doctorat/PhD portant sur : « <i>Etude l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous ARV suivis au CHUY</i> » sous la supervision du Docteur IKOMEY MONDINDE George.</p>		
<p>Pendant la durée de vos recherches, vous devez vous conformer au règlement intérieur de l'établissement. Toutefois, les publications se rapportant à ce travail devraient inclure les chercheurs du <i>centre for the study and control of communicable diseases</i>.</p>		
<p>Recevez, Madame, nos salutations distinguées.</p>		
		

Annexe 16: Clairance Régionale d’Ethique de la Recherche pour la Santé Humaine du Centre



CLAIRANCE ETHIQUE

Le Comité Régional d’Ethique de la Recherche pour la Santé Humaine du Centre (CRERSH/C) a reçu la demande de clairance éthique pour le projet de recherche intitulé : « **Etude de l’immunosénescence chez les patients nés VIH positifs ayant une charge virale indétectable sous Antirétroviraux suivis au CHU de Yaoundé** », soumis par Monsieur MBONGUE MIKANGUE Chris André.

Après son évaluation, il ressort que le sujet est digne d’intérêt, les objectifs sont bien définis et la procédure de recherche ne comporte pas de méthodes invasives préjudiciables aux participants. Par ailleurs, le formulaire de consentement éclairé destiné aux participants est acceptable.

Pour ces raisons, le Comité Régional d’éthique approuve pour une période de six (06) mois, la mise en œuvre de la présente version du protocole.

L’intéressé est responsable du respect scrupuleux du protocole et ne devra y apporter aucun amendement aussi mineur soit-il sans l’avis favorable du Comité Régional d’Ethique. En outre, il est tenu de:

- collaborer pour toute descente du Comité Régional d’éthique pour le suivi de la mise en œuvre du protocole approuvé ;
- et soumettre le rapport final de l’étude au Comité Régional d’éthique et aux autorités compétentes concernées par l’étude.

La présente clairance peut être retirée en cas de non-respect de la réglementation en vigueur et des directives sus mentionnées.

En foi de quoi la présente Clairance Ethique est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Ampliations:
CNERSH

LE PRESIDENT
Dr. Dobo Boye Casimir
Pharmacien

www.minsante.gov.cm

Annexe 17: Autorisation de recherche du CHUY

<p>REPUBLIQUE DU CAMEROUN Paix – Travail – Patrie</p> <p>MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE</p>	<p>REPUBLIC OF CAMEROON Peace – Work – Fatherland</p> <p>MINISTRY OF PUBLIC HEALTH</p>
 <p>YAOUNDE</p>	<p>CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE YAOUNDE YAOUNDE UNIVERSITY TEACHING HOSPITAL Tél. : 22 31 25 66 Fax 22 31 25 67 Site web : www.chu-yaounde.org</p> <p>DIRECTION GENERALE CELLULE D'APPUI PEDAGOGIQUE, DE LA RECHERCHE ET DE LA COOPERATION BUREAU DE LA CAPRC</p>
<p>N°494/AR/CHUY/DG/DGA/CAPRC ✓</p>	
<p><u>AUTORISATION DE RECHERCHE</u></p>	
<p>Dans le cadre de la rédaction de sa thèse, en vue de l'obtention de son Doctorat en PhD en microbiologie, Monsieur MBONGUE MIKANGUE Chris André est autorisé à mener une recherche au CHUY sur le thème : « étude de l'immunosénescence chez les patients nés VIH positif ayant une charge virale indétectable sous ARV au CHUY».</p>	
<p>Ces travaux se dérouleront dans les services d'hématologie sous la supervision du chef de service.</p>	
<p>Toutefois, il devra obligatoirement déposer un exemplaire de sa thèse au CHUY (CAPRC)</p>	
<p>En foi de quoi la présente autorisation lui est délivrée pour servir et valoir ce que de droit./-</p>	
<p><u>COPIE :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- CAPRC- BSF- SUPERVISEUR- CHRONO	<p>Yaoundé, le 30 FEV 2021</p> <p>LE DIRECTEUR GENERAL</p> <div style="text-align: center;">  <i>Dr. Arthur Esombé</i></div>

Annexe 18: Liste des antirétroviraux disponible en 2010

Les classes thérapeutiques	Les molécules	Abréviations
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	Didanosine	DDI
	Lamivudine	3TC
	Stavudine	d4T
	Emtricitabine	FCT
	Zidovudine	AZT, ZDV
	Abacavir	ABC
	Zalcitabine	DDC
	Racivir	
	Amdoxovir	
	Apriciabine	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse non de la	Ténofovir	TNV
	Etravirine	ETR
	Névirapine	NFV
	Efavirenz	EFV
	Rilpivirine	
Inhibiteurs de la protéase	Indinavir	IDV
	Nelfinavir	NFV
	Ritonavir	RTV
	Saquinavir	SQV
	Amprénavir	AMP
	Lopinavir	LPV
	Tipranavir	TPV
	Darunavir	DRV
Inhibiteurs de fusion	Enfuvirtide	ENF
	Dolutégravir	DTG
Inhibiteurs d'intégrase	Elvitegravir	EVG
	Raltégravir	RAL

Annexe 19: Equipements utilisés pour la recherche des marqueurs infectieux



Kit Anticorps anti-VHC



Kit de l'EBV



Kit du TORCH



Kit de AgHBs

Annexe 20: Equipements utilisés pour la numération formule sanguine



MINC-30 automate pour la Numération Formule Sanguine



Vortex

Annexe 21: Equipements utilisés pour le lymphotypage



Becton Dickson-Fascout-TM-flow-cytometre



Vortex



Portoir



Perceuse de tube *twins*

Annexe 22: Equipements utilisés pour le dosage biochimique



Kit de la créatinine



Kit de l'urée

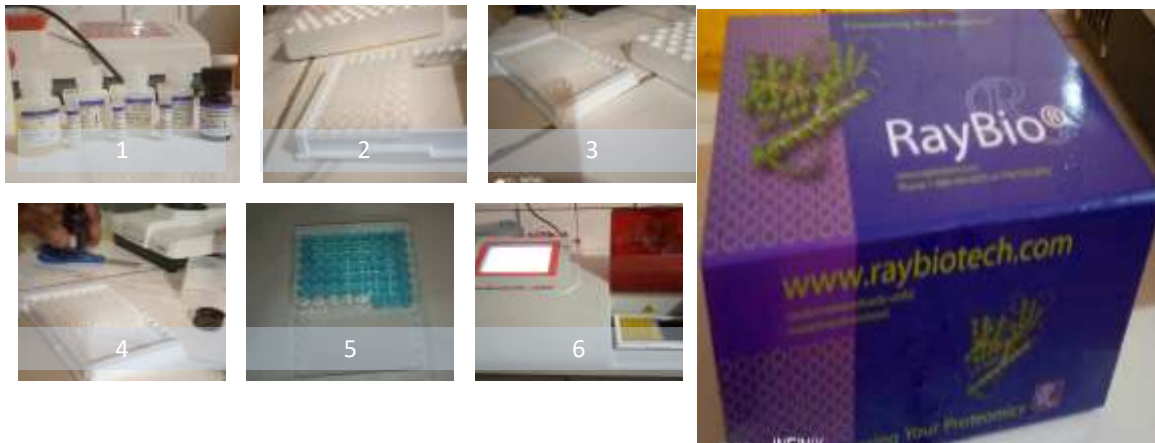


Kit de l'ALAT/ASAT



Spectrophotomètre semi-automatique

Annexe 23: Equipement utilisés pour le dosage des cytokines



Annexe 24: Classification OMS des stades cliniques de l'infection à VIH de l'adulte

Stade clinique 1

- **Asymptomatique**
- **Lymphadénopathie généralisée persistante**

Stade clinique 2

- **Perte de poids modérée inexplicée (< 10 % du poids estimé ou mesuré)**
- **Infections récurrentes de voies respiratoires supérieures (sinusite, amygdalite, otite moyenne et pharyngite)**
- **Zona**
- **Chéilite angulaire**
- **Ulcérations buccales récurrentes**
- **Prurigo • Dermite séborrhéique**
- **Infections fongiques de l'ongle**

Stade clinique 3

- **Perte de poids sévère inexplicée (> 10 % du poids estimé ou mesuré)**
- **Diarrhée chronique inexplicée depuis plus d'un mois**
- **Fièvre persistante inexplicée (plus de 37,5 °C, intermittente ou constante, depuis plus d'un mois)**
- **Candidose buccale persistante**
- **Leucoplasie chevelue de la cavité buccale**
- **Tuberculose pulmonaire (actuelle)**
- **Infections bactériennes graves (par exemple pneumonie, empyème, pyomyosite, infection ostéo-articulaire, méningite ou bactériémie)**
- **Stomatite ou gingivite nécrosante aiguë ou parodontite nécrosante aiguë**
- **Anémie (< 8 g/dl), neutropénie (< 0,5 × 10⁹ par litre) et/ou thrombocytopénie chronique (< 50 × 10⁹ par litre) inexplicée**

Stade clinique 4

- **Syndrome cachectique dû au VIH**
 - **Pneumonie à Pneumocystis jirovecii**
 - **Pneumonie bactérienne récurrente**
 - **Infection herpétique chronique (bucco-labiale, génitale ou ano-rectale de durée supérieure à un mois, ou viscérale quel que soit le site)**
 - **Candidose œsophagienne (ou candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire)**
 - **Tuberculose extra pulmonaire**
 - **Sarcome de Kaposi**
 - **Infection à cytomégalovirus (rétinite ou infection d'autres organes)**
 - **Toxoplasmose cérébrale**
 - **Encéphalopathie à VIH**
 - **Cryptococcose extra pulmonaire (y compris méningite)**
 - **Infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée**
 - **Leuco encéphalopathie multifocale progressive**
 - **Cryptosporidiose chronique**
 - **Isosporose chronique**
 - **Mycose disséminée (coccidioïdomycose ou histoplasmosis)**
 - **Septicémie récurrente (y compris à Salmonella non typhoïdique)**
 - **Lymphome cérébral ou lymphome non hodgkinien à cellules B**
 - **Carcinome invasif du col de l'utérus**
 - **Leishmaniose atypique disséminée**
 - **Néphropathie symptomatique associée au VIH ou myocardiopathie symptomatique associée au VIH**
 - **Encéphalopathie du VIH**
-

Annexe 25: Liste des moyennes de Z-scores par participants au second prélèvement

Identifiant	Score SI	Score à interpréter	Intervalle Z-score
1	128,2	1,98	[1,01 à 3,76]
2	156,92	3,60	[1,01 à 3,76]
3	131,39	-1,22	[-2,5 à 0,99]
4	142,48	10,97	[1,01 à 3,76]
5	132,07	-5,18	[-2,5 à 0,99]
6	146,8	-0,78	[-2,5 à 0,99]
7	141,47	-7,95	[-2,5 à 0,99]
8	138,96	3,62	[-2,5 à 0,99]
9	164,8	-4,34	[-2,5 à 0,99]
10	108,42	-0,65	[-2,5 à 0,99]
11	141,94	0,60	[-2,5 à 0,99]
12	163,53	12,36	[1,01 à 3,76]
13	153,42	-3,06	[-2,5 à 0,99]
14	139,19	-0,50	[-2,5 à 0,99]
15	142,56	-0,97	[-2,5 à 0,99]
16	142,32	-2,76	[-2,5 à 0,99]
17	144,72	0,81	[1,01 à 3,76]
18	177,05	1,98	[1,01 à 3,76]
19	173,63	3,72	[1,01 à 3,76]
20	176	2,39	[1,01 à 3,76]
21	173,01	-5,64	[1,01 à 3,76]
22	176,2	4,97	[1,01 à 3,76]
23	134,35	-1,65	[-2,5 à 0,99]
24	154,71	-2,17	[-2,5 à 0,99]
25	155,88	-0,56	[-2,5 à 0,99]
26	152,95	-5,81	[-2,5 à 0,99]
27	155,99	-1,11	[-2,5 à 0,99]
28	154,93	2,68	[1,01 à 3,76]
29	157	-0,94	[-2,5 à 0,99]
30	156,04	-1,90	[-2,5 à 0,99]
31	134,04	-1,98	[-2,5 à 0,99]

32	157,09	-0,45	[-2,5 à 0,99]
33	152,16	-4,31	[-2,5 à 0,99]
34	155,76	1,25	[1,01 à 3,76]
35	154,9	-3,50	[-2,5 à 0,99]
36	153,52	-0,19	[-2,5 à 0,99]
37	155,14	-0,01	[-2,5 à 0,99]
38	156,42	0,55	[1,01 à 3,76]
39	153,04	-3,06	[-2,5 à 0,99]
40	155,68	-1,11	[-2,5 à 0,99]
41	153,23	-2,90	[-2,5 à 0,99]
42	159,23	1,76	[1,01 à 3,76]
43	167	-0,64	[-2,5 à 0,99]
44	171,74	1,73	[1,01 à 3,76]
45	136,04	-0,38	[-2,5 à 0,99]
46	175,48	0,62	[1,01 à 3,76]
47	170	2,11	[1,01 à 3,76]
48	169,86	0,67	[1,01 à 3,76]
49	167,9	-0,44	[-2,5 à 0,99]
50	217,26	21,71	[1,01 à 3,76]
51	166,27	1,36	[-2,5 à 0,99]
52	178,15	4,05	[1,01 à 3,76]
53	167,05	-0,61	[-2,5 à 0,99]
54	135,5	-2,64	[-2,5 à 0,99]
55	169,38	-0,50	[-2,5 à 0,99]
56	172,09	2,92	[1,01 à 3,76]
57	168,95	3,39	[1,01 à 3,76]
58	170,81	-1,07	[1,01 à 3,76]
59	171,83	0,90	[1,01 à 3,76]
60	134,38	-2,10	[-2,5 à 0,99]
61	133,97	-2,86	[-2,5 à 0,99]
62	137	-1,93	[-2,5 à 0,99]
63	135,62	-2,57	[-2,5 à 0,99]
64	135,25	1,52	[1,01 à 3,76]
65	137,04	-1,48	[-2,5 à 0,99]

66	137,33	-3,59	[-2,5 à 0,99]
67	137,57	0,30	[1,01 à 3,76]
68	136,3	-5,76	[-2,5 à 0,99]
69	136,76	-2,04	[-2,5 à 0,99]
70	134,85	2,31	[1,01 à 3,76]
71	131,45	-3,89	[-2,5 à 0,99]
72	136,23	0,40	[1,01 à 3,76]
73	137,9	0,42	[1,01 à 3,76]
74	133,66	-0,47	[-2,5 à 0,99]
