

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : acide desoxybonucleique :

ARV : antirétroviraux

ARN : acide ribonucléique

AZT : zidovudine

CNLS : conseil national de lutte contre le sida

DLSI : division de lutte contre le sida

EDSS : enquête démographique de santé au Sénégal

ELISA : enzyme linked immunosorbent assay

GRID : gay related immunodeficiency

HSH : homme ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes

HSV : herpès simplex virus

HTA : hypertension artérielle

IgG : immunoglobulines G

IgM : immunoglobulines M

INNTI : inhibiteurs non nucleosidiques de la transcriptase inverse

INTI : inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse

IO : infection opportuniste

IP : inhibiteur de la protéase

LAV : lymphadenopathy associated virus

LBA : liquide broncho alvéolaire

LCR : liquide céphalo rachidien

OMS : organisation mondiale de la santé

ONUSIDA : organisation des nations unies pour la lutte contre le sida

PCR : polymerasechainreaction

PIB : produit intérieur brut

PNT : programme de lutte contre la tuberculose

PTME : prévention de la transmission mère enfant

PVVIH : personne vivant avec le VIH

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

SIV : simien virus

TDRs : test de diagnostic rapide du sida

TARV : traitement antirétroviral

TS : travailleurs du sexe

UDI : utilisateurs de drogues injectables

UTA : unité de traitement ambulatoire

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure1 : nombre estime d'adultes vivant avec le VIH en 2011 dans le monde

Figure2 : structure schématique du VIH

Figure 3 : structure génomique du VIH

Figure 4 : schéma présentant la variabilité génétique du VIH

Figure 5 : cellules cibles du VIH

Figure 6: évolution naturelle de l'infection à VIH

Figure 7 : histoire naturelle de l'infection par le VIH

Figure 8 : test de dépistage ELISA

Figure9 : évolution des paramètres sero-virologiques

Figure 10 : algorithme pour le test de dépistage rapide du VIH

Figure 11 : test de dépistage et de diagnostic en fonction des phases de la maladie

Figure 12 : évolution naturelle infection à VIH (coffin)

Figure 13 : voies d'action thérapeutique des ARV

Figure 14 : répartition selon le sexe

Figure 15 : répartition selon le profil du VIH

Figure 16 : répartition selon le stade OMS au début de la prise en charge

Figure 17 : répartition selon le stade OMSD actuel

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : répartition de la population d'étude selon la raison de découverte du VIH

Tableau 2 : répartition selon les antécédents de FDR cardio-vasculaires personnels

Tableau 3 : répartition selon les FDR cardio-vasculaires familiaux

Tableau 4 : répartition selon les FDR cardio-vasculaires personnels actuels

Tableau 5 : répartition selon l'hypothèse

Tableau 6 : répartition selon le périmètre abdominal

Tableau 7 : répartition selon l'IMC

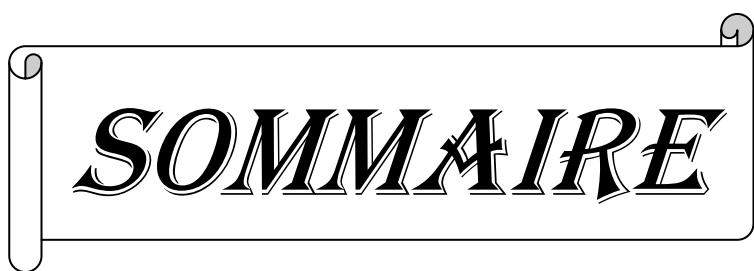
Tableau 8 : répartition selon la clairance de la créatinine

Tableau 9 : répartition selon l'anémie

Tableau 10 : répartition selon les données bio-cliniques

Tableau 11 : répartition selon le taux de CD4 actuel

Tableau 12 : répartition selon le syndrome métabolique



INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR L'INFECTION A VIH	3
I.SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE.....	4
II.HISTORIQUE-.....	5
III.RAPPEL VIROLOGIQUE.....	7
III.1 structure du VIH.....	8
III.2 organisation génomique.....	9
III.3 variabilité génétique.....	10
III.4 mécanismes de l'infection par le VIH.....	11
III.4.1.cellules cibles de l'infection par le VIH.....	11
III.4.2. cycle de réplication virale.....	13
IV.MODES DE CONTAMINATION.....	15
IV.1.transmission sexuelle.....	15
IV.2.transmission par le sang et ses dérivés.....	15
IV.3.transmission mère-enfant.....	15
V.ASPECTS CLINIQUES.....	16
V.1.évolution naturelle de l'infection à VIH.....	16
V.1.1 primo-infection.....	16
V.1.2 phase asymptomatique.....	17
V.1.3 formes symptomatiques dites mineures de l'infection à VIH.....	17
V.1.3.1 manifestations cutanées ou muqueuses.....	17
V.1.3.2 manifestations hématologiques.....	18
V.1.3.2 symptômes constitutionnels.....	18
V.1.4 sida.....	18
V.2.classification clinique-.....	19
VI.DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE INFECTION A VIH.....	22
VII.ASPECTS THERAPEUTIQUES-.....	26
VII.1.principes du traitement antirétroviral.....	26

VII.2.pharmacologie des antirétroviraux.....	26
VII.3. conduite du traitement antirétroviral.....	30
VIII.PREVENTION.....	32
VIII.1.prévention de la transmission sexuelle.....	32
VIII.2.prévention de la transmission par le sang et ses dérivés.....	33
VIII.3.prévention transmission mère enfant.....	33
DEUXIEME PARTIE.....	34
I.CADRE D'ETUDE.....	35
I.1. caractéristiques géographiques.....	35
I.2.caractéristiques socio-demographiques et religieuses.....	36
I.3.découpage administratif et sanitaire.....	36
I.4.caractéristiques économiques.....	37
I.5.configuration interne.....	37
I.6.organisation de la prise en charge des PvVIH.....	38
II.CONTRAINTES.....	40
III.MATERIELS ET METHODES.....	40
III.1.type d'étude.....	40
III.2.population d'étude.....	40
III.2.1.critères d'inclusion.....	40
III.2.2 critères de non inclusion.....	40
III.3.déroulement de l'enquête.....	40
III.3.1.le recrutement.....	40
III.3.2.les données épidémie-cliniques.....	41
III.3.3.les données paracliniques.....	41
III.3.4.le rendu des résultats.....	42
III.4.recueil et analyse des données.....	43
III.5.considérations éthiques.....	43
III.5.1.aspects règlementaires.....	43
III.5.2.bénéfices escomptés et risques éventuels.....	43

IV.ANALYSE ET INTERPRETATION DES RESULTATS.....	45
IV.1.données épidémiologiques.....	45
IV.1.1.répartition de la population d'étude selon le sexe.....	45
IV.1.2 répartition selon l'âge.....	45
IV.1.3.répartition selon le profil du VIH.....	46
IV.1.4.répartition selon la raison de découverte du VIH.....	46
IV.1.5.répartition selon les antécédents de FDR cardio-vasculaires personnels...	47
IV.1.6.répartition selon les facteurs de risque cardio-vasculaires familiaux.....	47
IV.1.7 répartition selon les FDR cardio vasculaire personnels actuels.....	48
IV.1.8.répartition selon l'hypohdlemie.....	48
IV.2.données cliniques.....	49
IV.2.1.répartition selon les données anthropométriques.....	49
IV.2.2.répartition selon le stade OMS au début de la prise en charge.....	50
IV.2.3. répartition le stade OMS actuel.....	50
IV.3.données paracliniques.....	51
IV.3.1 répartition selon la co-infection VIH hépatite B.....	51
IV.3.2 répartition selon l'existence d'IST : syphilis et chlamydiae-.....	51
IV.3.3 répartition selon la créatininémie.....	51
IV.3.4 répartition selon la clairance de la créatinine.....	51
IV.3.5 répartition selon l'anémie.....	51
IV.3.6 répartition selon les données biochimiques.....	52
IV.3.7 répartition selon le taux de CD4 actuel.....	52
IV.3.8 répartition selon le syndrome métabolique.....	53
IV.4. données thérapeutiques.....	53
IV.4.1.répartition selon la prophylaxie au cotrimoxazole.....	53
IV.4.2.repartition selon les antécédents de traitement antituberculeux.....	53
IV.4.3 répartition selon la prophylaxie à l'isoniazide.....	53

V.DISCUSSION.....	53
V.1 Devenir de la file active des patients naïfs de traitement antirétroviral.....	53
V.2 caractéristiques de la population.....	54
V.2.1 Caractéristiques épidémiologiques.....	54
V.2.2 Caractéristiques paracliniques.....	56
V.2.3 Caractéristiques cliniques.....	57
V.2.4 Caractéristiques thérapeutiques.....	59
VI.CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	60

INTRODUCTION

L'augmentation exponentielle de l'accès à la trithérapie antirétrovirale chez les personnes infectées par le VIH au niveau des pays à moyens limites a permis à près de 4 millions de patients de bénéficier d'une prise en charge de qualité, conforme aux normes internationales (55). Cependant, tel n'est pas le cas pour tous les patients, passée la première année de traitement. En effet, le taux de mortalité précoce et d'arrêt de traitement, source de mortalité, est d'environ 23% dans la région africaine [19]

Chez les patients débutant le traitement à un stade très avancé de la maladie avec un taux de LTCD4 bas, les chances de succès deviennent très faibles. C'est ainsi que selon des données issues de pays pauvres, débuter le traitement avec un taux de LTCD4 inférieur à 25 cellules/mm³ multiplie le risque de décès par un facteur supérieur à 3. [9]

La prise en charge précoce nécessite un diagnostic précoce et un monitoring régulier jusqu'au moment de l'éligibilité au traitement. Cependant malgré le passage à l'échelle du dépistage et l'augmentation du seuil de LTCD4 pour l'initiation, le diagnostic et la prise en charge tardifs restent la norme(9)

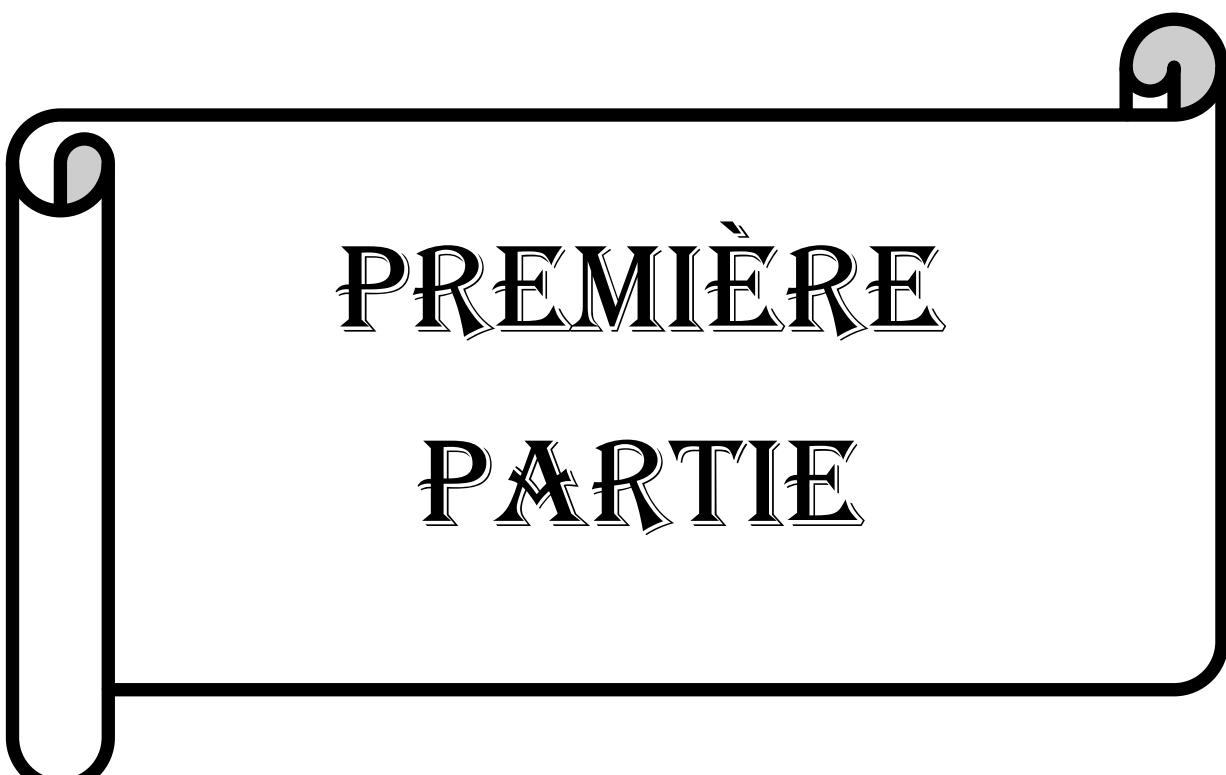
Le retard diagnostique relève de plusieurs facteurs : la faiblesse de la rétention chez les patients nouvellement dépistés et naïfs de traitement, les difficultés d'une bonne articulation entre le dépistage et la prise en charge, et la rétention des patients jusqu'à l'éligibilité au traitement. Sans cette cohérence dans la prise en charge, on laisse la décision au seul patient qui en général ne vient consulter que gravement malade. Augmenter de manière significative la rétention en prétraitement nécessite une bonne compréhension des lieux et des moments où surviennent les arrêts de suivi.

Le Sénégal, premier de la sous-région instaurer une initiative gouvernementale d'accès aux antirétroviraux dénommée initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV) en 1998, est un pays pionnier en matière de prise en charge. Les résultats des recherches réalisées au Sénégal ont eu un impact majeur au plan international, et le programme sénégalais a servi d'exemple à de nombreux autres pays africains.

A partir de 2005, le Sénégal a initié une politique de décentralisation de la prise en charge au niveau des sites périphériques pour faciliter la prise en charge de proximité, et accélérer les inclusions. C'est ainsi que depuis 2008, l'essentiel des nouvelles inclusions se passent en dehors de Dakar du fait de l'augmentation considérable du nombre de nouveaux sites de prise en charge dans les régions. Cependant, peu de données quantifiées sont disponibles sur la

qualité du suivi des cohortes, l'efficacité de la prise en charge des patients au niveau des sites décentralisés et sur l'organisation du dispositif de soins.

C'est dans ce contexte qui préoccupent fortement les responsables de programmes, les bailleurs de fonds, les structures de santé et la société civile contexte que s'inscrit le projet de recherche opérationnelle DECVISEN, comme décentralisation de la prise en charge du VIH au Sénégal, qui visait à évaluer les problématiques spécifiques de la décentralisation et du vieillissement des patients.



PREMIÈRE
PARTIE

RAPPEL SUR L'INFECTION A VIH

I. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE (50)

À l'échelle mondiale, 34 millions [31,4 – 35,9 millions] de personnes vivaient avec le VIH à la fin de l'année 2011. Selon les estimations, 0,8 % des adultes âgés entre 15 et 49 ans dans le monde entier vit avec le VIH bien que les circonstances de l'épidémie qui pèsent sur les pays et les régions continuent de varier considérablement.

L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus gravement touchées avec près d'1 adulte sur 20 (4,9 %) vivant avec le VIH, ce qui représente 69 % des personnes vivant avec le VIH dans le monde.

La prévalence régionale de l'infection à VIH est près de 25 fois plus élevée en Afrique subsaharienne qu'en Asie mais environ 5 millions de personnes vivent avec le virus dans l'ensemble de l'Asie du Sud, du Sud-Est et de l'Est.

Après l'Afrique subsaharienne, les régions les plus fortement touchées sont les Caraïbes, l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, où 1 % des adultes vivait avec le VIH en 2011.

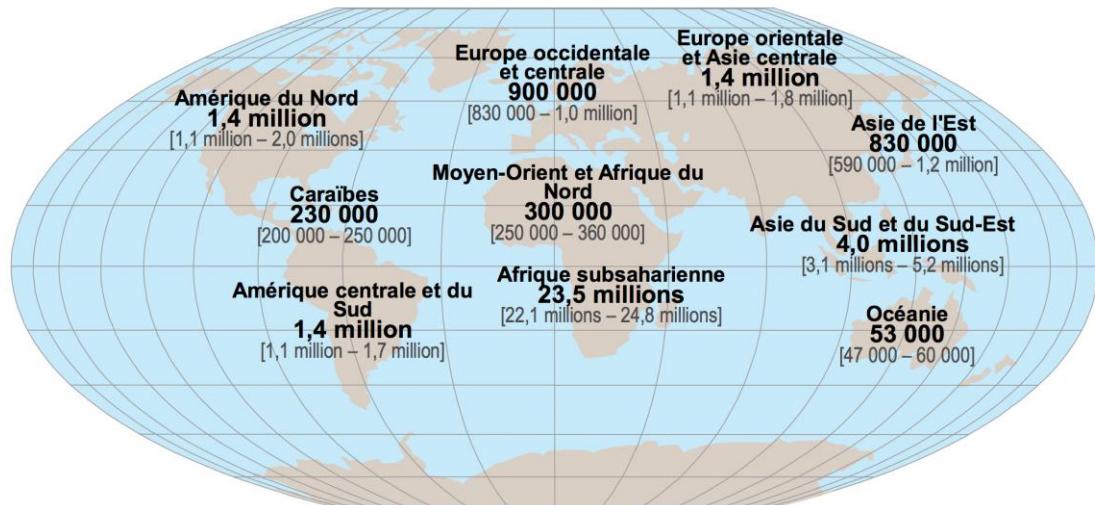


figure1 : nombre estime d'adultes vivant avec le VIH en 2011 dans le monde

(Source Onusida 2011)

Le Sénégal est un pays à épidémie concentrée avec une prévalence de 0.7% (EDSS, 2010-2011) dans la population générale et de 0.7% chez les femmes enceintes et élevée chez les populations à risque : TS (18.5%), HSH (9.4%), usagers de drogue IV (5.2%).(16)

La prévalence du VIH à Mbour est de 1/312 chez les femmes enceintes testées et les 15-24 ans ; 5/304 chez les 25 ans et plus (48)

II. HISTORIQUE(27)

La théorie la plus documentée sur l'origine du VIH est celle de la mutation d'un virus d'origine simienne, le SIV après sa transmission à l'homme (possiblement par consommation de viande de singe contaminé ou morsure par l'animal).

Cette théorie est étayée par des travaux récents montrant l'existence d'un lien génétique entre le VIH-1 groupe M et le rétrovirus simien SIVepz hébergé par le chimpanzé ainsi qu'entre le VIH-1 groupe O et le rétrovirus SIVgor hébergé par le gorille. (45)

- le 05 juin 1981 que le centers for disease control d'Atlanta rapporte quelques cas d'une forme rare de pneumonie qui touche spécifiquement des jeunes hommes homosexuels (3 cas aurait été relevé en 1980).

Cette sortie permettra de recenser en 15 jours seulement 31 cas identiques .On sait très peu de choses de la maladie qu'on dénomme entre autre "gay syndrome", gay related immune deficiency (GRID).

A la fin de cette même année on sait que la maladie provoque une immunodéficience et qu'elle se transmet par voie sexuelle et sanguine .On sait également qu'elle ne touche pas seulement les homosexuels mais également les utilisateurs de drogues injectables(UDI) et les personnes transfusées.

- en 1982 plusieurs chercheurs à travers la planète commencent à se mobiliser car la maladie sort des frontières américaines .En France la maladie est observée chez les hémophiles transfusés ce qui laisse croire que l'agent infectieux est un virus. Le nom d'AIDS (SIDA en français) est utilisé pour la première fois par le scientifique Bruce Voeller.

- En mai 1983 dans la revue « science » l'équipe de Jean Claude chermann de l'institut pasteur décrit pour la première fois le virus responsable de la maladie qu'on nomme « lymphadenopathy Associated Virus » ou LAV (futur VIH-1).

Après quelques mois de recherches, les chercheurs démontrent le lien de causalité entre ce virus et la maladie ; on travaille également sur un test de dépistage.

Les premiers travaux sur la transmission possible du virus chez des chimpanzés sont entrepris. Il y'a désormais 13000 cas de sida aux Etats Unis et 460 personnes sont décédées de la maladie.

Les premières directives quant à des relations sexuelles plus sécuritaires sont données par divers organismes en santé publique.

- En 1985 on met en évidence les activités antirétrovirales de l'AZT .C'est à la même époque qu'on établit clairement les différents modes de transmission du VIH.

- En 1985 on isole un deuxième virus à partir d'un patient originaire de l'Afrique de l'ouest le LAV-2(futur VIH-2).Cette année allait aussi permettre la commercialisation d'un test de dépistage de la maladie du LAV-1.

La même année, la première conférence internationale sur le SIDA se tient aux Etats Unis .Il y'a maintenant dans ce pays 23000 personnes atteintes et 12500 morts de cette maladie.

- En 1986 la communauté scientifique adopte le nom de VIH (virus d'immunodéficience humaine).La première thérapie à l'AZT est disponible mais elle demeure coûteuse et très毒. Les nations unies mettent sur pied un programme de lutte contre le sida.

- En 1987 le test de dépistage du VIH-2 est mis au point par « diagnostics pasteur ».

En 1994 on combine deux médicaments (AZT et 3TC) qui se révèlent plus efficaces que la prise d'un seul médicament. Un essai thérapeutique franco-américain démontre que la transmission du virus de la mère au fœtus est réduite avec l'utilisation de l'AZT.

- En 1996 on parle désormais de trithérapie soit de la combinaison de trois médicaments : l'efficacité est démontrée

- En 1997 on estime que 90% des personnes infectées dans le monde proviennent des pays en voie de développement.

- En 2000 : début de la mise à disposition des trithérapies dans les pays du sud au congrès international de Durban.
- En 2008 attribution du prix Nobel de médecine aux professeurs F BARRE SINOUSSI et L MONTAGNIER pour leurs travaux portant sur la découverte du VIH.

III. RAPPEL VIROLOGIQUE

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est découvert en 1983 par Luc Montagnier après une biopsie ganglionnaire chez un jeune homosexuel de 33 ans atteint de «lymphadénopathie généralisée». Il fut dénommé initialement LAV pour « lymphadénopathy-associated virus » puis nommé quelques années plus tard le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce virus Appartient à la famille des rétrovirus, et au groupe des lentivirus. Ces virus sont définis par leur mode de réplication qui passe par une étape de rétro transcription de leur matériel génétique constitué de deux molécules d'ARN identiques en ADN. Cette étape indispensable à la multiplication du virus est possible grâce à une enzyme présente dans le virus : la transcriptase inverse(ou reverse transcriptase).

Il existe trois catégories de rétrovirus classés selon des critères de pathogénie et de divergence génétique : les oncovirus, les lentivirus et les spumavirus.

Les oncovirus sont souvent associés à des tumeurs ou à des leucémies. Le virus de la leucémie T de l'adulte (HTLV) appartient à cette catégorie.

Les lentivirus provoquent des maladies à évolution lente .Les VIH sont rattachés à cette catégorie.

Les spumavirus sont par contre considérés jusqu'à présent comme non pathogènes pour l'hôte(6)

III.1. Structure du VIH (7, 20, 32)

La structure du VIH est composée de (FIG 2)

- une enveloppe virale constituée d'une double bicouche lipidique dans laquelle sont ancrées les molécules de glycoprotéine d'enveloppe externe (gp 120) et de glycoprotéine transmembranaire (gp 41).
- un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.
- un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrasse p32).

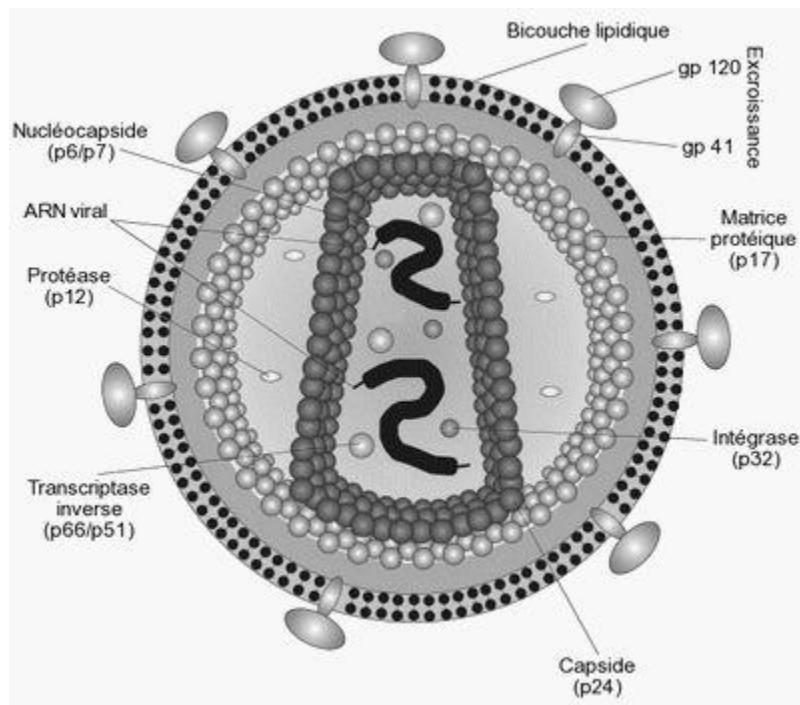


Figure2 :Structure schématique du VIH - Illustration: Sanao/Licence de documentation

libre GNU

III.2 Organisation génomique (41)

Le génome du virus de l'immunodéficience humaine est constitué de deux copies identiques d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire. Chaque molécule d'ARN est constituée de trois gènes de structure, group spécifique antigène (gag), polymérase gène (pol) et enveloppe gène (env), codant respectivement les protéines internes (p17, p24 et p7), les trois enzymes virales (transcriptase inverse, protéase et intégrase) et les glycoprotéines d'enveloppe (gp120 et gp41).

En plus des trois gènes gag, pol et env, le VI a six gènes supplémentaires, régulateurs de la réplication virale (tat, rev) ou accessoires (nef, vif, vpr et vpu) (Fig. 3).

Le génome est rassemblé dans un core viral composé d'une matrice comportant une protéine associée à la membrane virale de poids moléculaire 17kDa (p17), d'une capsid comportant une protéine de poids moléculaire 24kDa (p24) et d'une protéine étroitement liée aux molécules d'ARN, la nucléocapside (p7, NC) (Fig. 2).

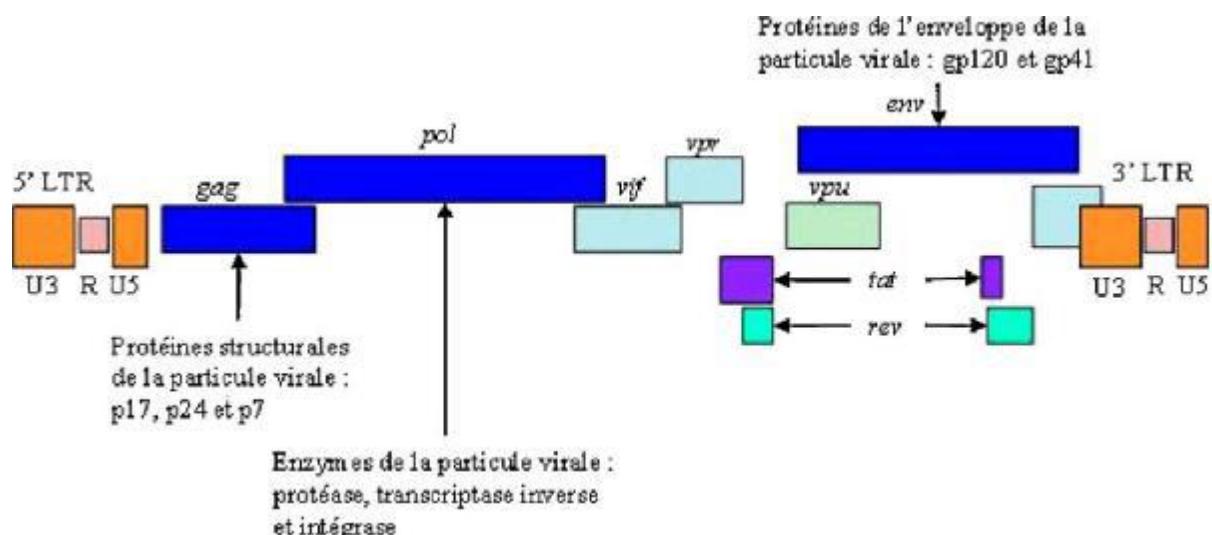


Figure 3 : STRUCTURE GENOMIQUE DU VIH(20)

III.3 Variabilité génétique

Le VIH est un lentivirus de la famille des retroviridae. Ce virus est caractérisé par sa grande variabilité génétique, qui confère au virus un grand pouvoir d'adaptation à son hôte, ceci va lui permettre d'échapper en particulier aux réponses immunes ou aux thérapeutiques antirétrovirales par sélection des mutants capables de résister à ces processus d'inhibition de la réPLICATION virale.

En effet, des travaux ultérieurs ont bien montré qu'il n'existe pas de souches virales identiques et que, chez un même malade, le virus est présent sous forme d'une population virale polymorphe avec une multitude de génomes différents.

Plusieurs facteurs agissant de façon concomitante ou non permettent d'expliquer ce Phénomène de variabilité génétique :

- la faible fidélité de la rétrotranscriptase (semblable cependant aux autres virus à ARN) qui n'a pas d'activité correctrice et qui génère 1 erreur pour 10 000 paires de bases par cycle. Ces erreurs surviennent de façon variable en fonction des gènes viraux : elles concernent environ 1% du génome par an pour env et 0,5% pour le gène gag, pol étant plus conservé.

Certaines zones telles que la boucle V3 de env. impliquée dans l'entrée du virus dans la cellule et dans la production d'anticorps neutralisants sont hypervariables.

- la production, dans l'organisme, d'un nombre important de virus, évaluée à 10¹⁰ virions par jour.
- la possibilité pour des molécules d'ARN de même sous type ou de sous-types différents de se recombiner durant la rétro transcription, c'est-à-dire de réaliser des échanges de matériel génétique dans un virion pour aboutir à des mosaïques virales.

Cette variabilité a pour conséquence une diversité génétique importante et l'existence de différents types de virus : VIH1 et VIH2.

Les VIH1 sont classés en 3 groupes(4) : M (major) divisé en 9 sous-types purs A, B, C, D, F, G, H, J, K et plus de 40 recombinants ou CRF (circulating recombinant Form) ; O (outlier) et N (non-M, non-O).

Tandis que les virus du groupe M représentent la majorité des souches retrouvées dans le monde, les groupes O et N sont principalement retrouvés en Afrique centrale où ils sont responsables d'une minorité des infections.

Un nouveau groupe P a récemment été identifié.

Le VIH2 est classé en 8 groupes (A à H) parmi lesquels A et B sont les plus fréquents. Il est principalement retrouvé en Afrique de l'Ouest.

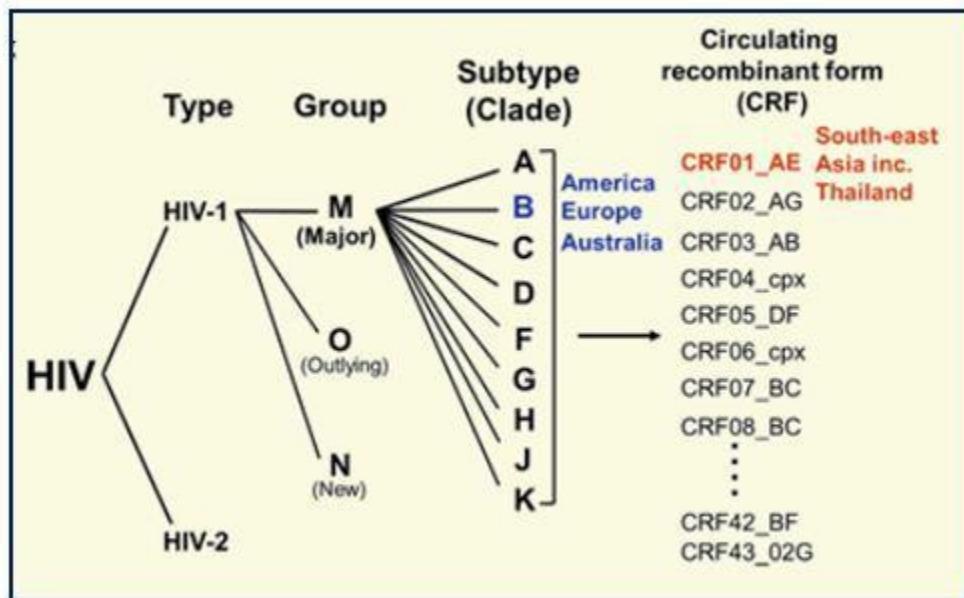


Figure 4 : SCHEMA PRESENTANT LA VIRIABILITE GENETIQUE DU VIH

Chez le patient nouvellement infecté, la population initiale de virus est relativement homogène mais elle va rapidement évoluer au fur et à mesure de la multiplication virale pour aboutir à un mélange de souches ou quasi-espèces.

La population virale qui a la meilleure capacité réplicative va constituer la population majoritaire. Les populations peuvent évoluer de façon différente selon les compartiments (lymphocytes circulants, sperme, LCR...). La capacité d'adaptation du virus à son environnement va permettre au virus d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte ou aux thérapeutiques antirétrovirales par la sélection des souches comportant les mutations de résistance.

III.4 Mécanisme de l'infection par le VIH :

III.4.1 Cellules cible de l'infection par le VIH :

Les cellules cibles de l'infection sont principalement les cellules exprimant à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs, en particulier CXCR4 et CCR5 : il s'agit de la sous population lymphocytaire CD4+, mais aussi des monocytes/macrophages, des cellules

dendritiques dont les cellules de Langerhans (cellules dendritiques différenciées de la peau et des muqueuses), ainsi que des cellules de la microglie cérébrale (macrophages différenciés).

Le VIH est localisé dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestin, thymus, cerveau, etc.) et liquides biologiques (sang, liquide broncho-alvéolaire, sperme, sécrétions génitales, liquide céphalo-rachidien) dans lesquels on retrouve les cellules cibles du VIH.

L'infection chronique par le VIH est responsable d'une déplétion progressive en lymphocytes T CD4+.

La pente de la déplétion lymphocytaire constitue le principal marqueur pronostique de la maladie.

D'autres anomalies immunologiques sont observées au cours de l'infection par le VIH : anomalies des lymphocytes CD8+, des lymphocytes B, des cellules «natural killer» (cellules NK) et des cellules présentatrices d'antigènes. (17)

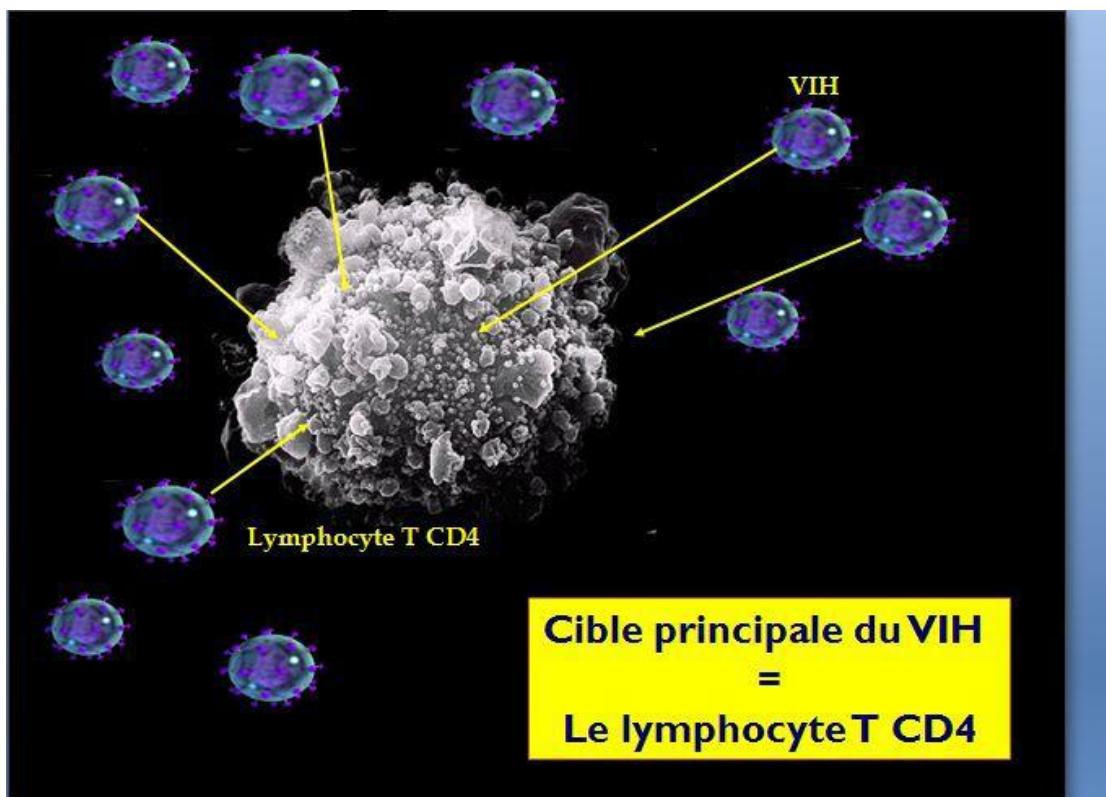


Figure 5 : Cellules cibles du VIH

III.4.2 Cycle de réplication virale :

Ce cycle de réplication est composé principalement de 7 étapes (figure 6)(20)

- 1- La phase d'attachement: le virus, grâce à la protéine gp120 située sur sa membrane, reconnaît la protéine CD4 située sur la membrane des lymphocytes T CD4 et se fixe sur elle.
- 2- La phase de fusion et de pénétration : La protéine gp41 achève la fixation et permet la fusion des membranes virales et cellulaires. Le matériel génétique du virus (l'ARN viral) est alors injecté dans le cytoplasme de la cellule désormais contaminée.
- 3- La phase de transcription inverse de l'ARN viral : Cet ARN viral est rétrotranscrit en ADN viral grâce l'action d'une enzyme : la transcriptase inverse.
- 4- La phase d'intégration de l'ADN viral : L'ADN viral ainsi formé, est intégré au génome de la cellule infectée grâce l'action d'une enzyme, l'intégrase.
Cet ADN viral est ensuite transcrit en plusieurs ARN viraux grâce au système de réplication de la cellule.
- 5- La phase de traduction : Les ARN viraux ainsi produits sont lus et traduits en précurseurs protéiques qui vont, après assemblage, former les protéines virales.
- 6- La phase de clivage et d'assemblage des protéines virales : Les protéines virales ainsi formées vont être clivées puis assemblées en nouveaux virions. Le clivage et la maturation des protéines virales sont assurés par une enzyme, la protéase.
- 7- La phase de libération des nouveaux virions : Les virions formés bourgeonnent à la surface de la cellule infectée avant d'être libérés dans l'organisme pour un nouveau cycle viral.

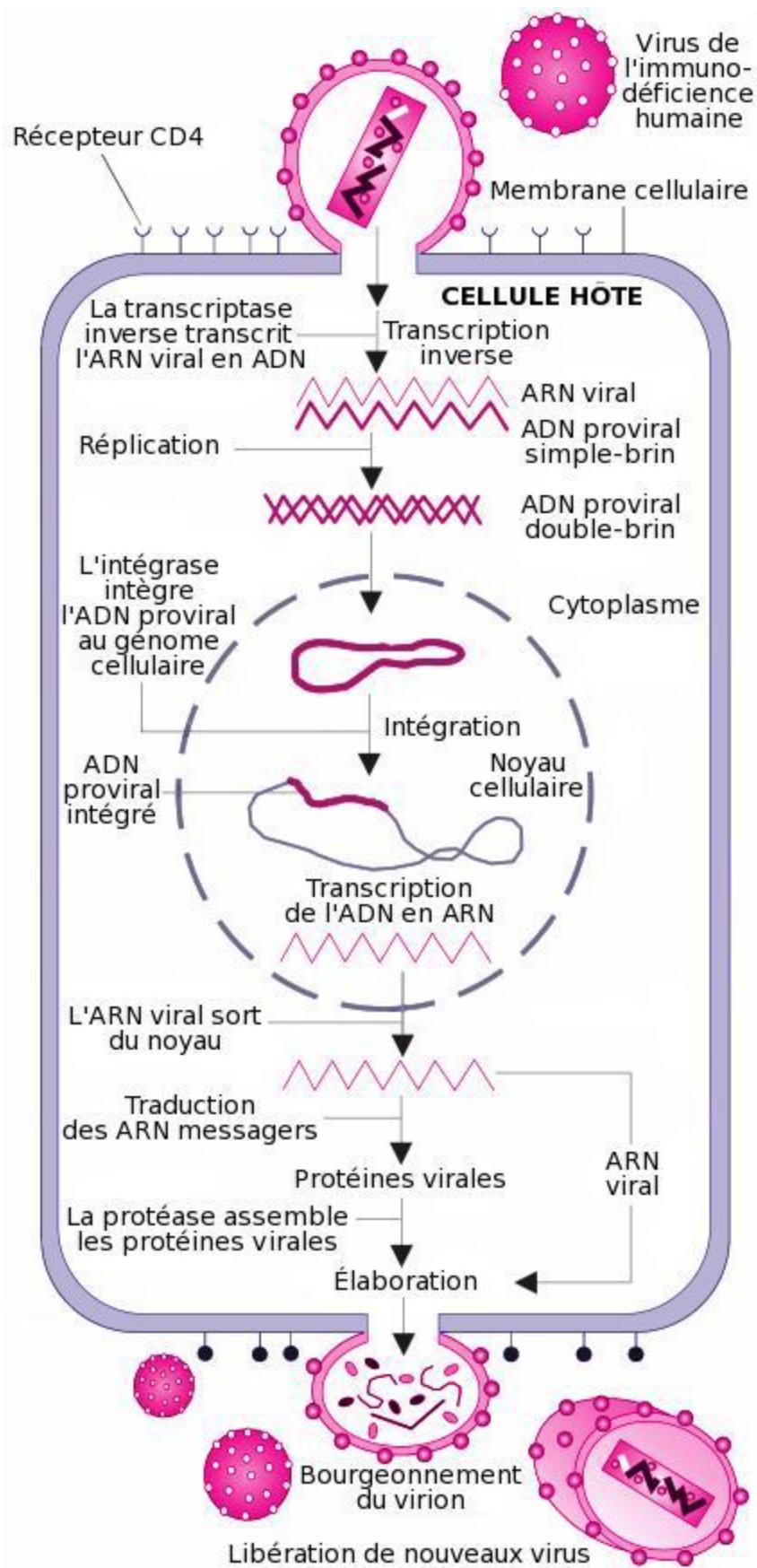


Figure 6 :CYCLE SHEMATIQUE DE LA REPLICATION DU VIH(FREED E.O) (20)

IV. LES MODES DE CONTAMINATION DU VIH (39)

Le virus est présent dans les liquides biologiques de l'organisme des personnes infectées.

On le retrouve dans : le sang, le sperme, le liquide séminal, les sécrétions anales, vaginales et le lait maternel. Les trois principaux modes de transmission sont donc : transmission par voie sexuelle, sanguine et verticale (mère/enfant).

Le facteur déterminant du risque de transmission est la charge virale du produit biologique contaminant, celle-ci étant corrélée au stade de la maladie VIH chez le sujet contaminant.

IV.1 Transmission sexuelle

Mode responsable de plus de 90% des contaminations. Elle s'effectue par rapports hétérosexuels ou homosexuels avec une personne contaminée. Certains facteurs locaux augmentent le risque (rapport anal réceptif, lésion génitale, saignement).

Notons que les rapports oro-genitaux sont potentiellement contaminants mais à un risque moindre

IV.2 Transmission par le sang et ses dérivés

Malgré le dépistage obligatoire depuis 1985, le risque de transmission lors de transfusion de produits sanguins reste de 1 pour 600000 unités (en France) : période de séroconversion muette.

Les tests de dépistage sont également effectués lors des dons d'organe et de sperme.

Le partage de matériel d'injection contaminé par du sang chez les toxicomanes ainsi que l'utilisation de matériel non stérilisé sont également responsables de transmission virale.

IV.3 Transmission mère enfant

En l'absence de mesures prophylactiques le risque de transmission est de 15% en Europe et 30-40% en Afrique, principalement en période néonatale (fin de grossesse, accouchement) ; le risque étant majoré par la gravité de la maladie de la mère et minoré par l'administration de Zidovudine chez les mères non antérieurement traitées et par l'accouchement par césarienne programmée.

Ces deux mesures associées ramènent le risque de transmission de 1-2%.

De plus la transmission par l'allaitement maternel étant avérée, celle-ci doit être interdit dans la mesure du possible.

V. ASPECTS CLINIQUES :

V.1. évolution naturelle infection à VIH (18, 15 ,4)

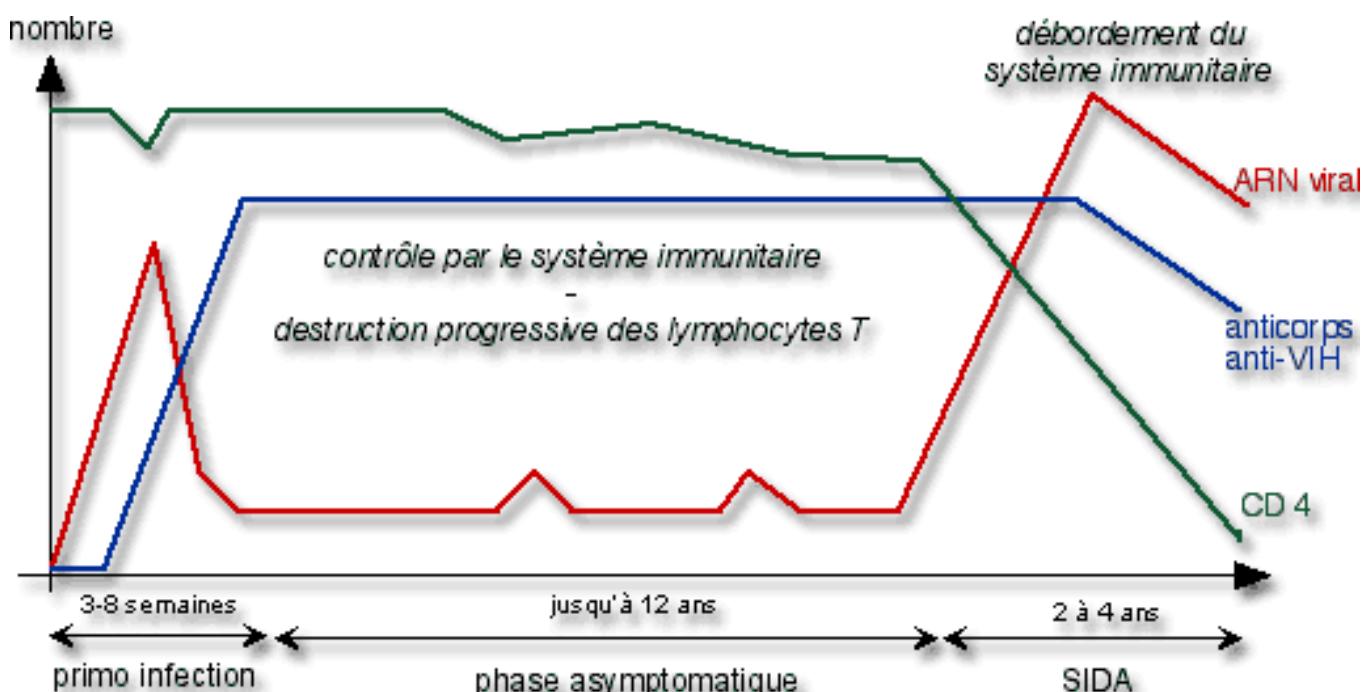


Figure 7 :EVOLUTION NATURELLE INFECTION A VIH(

V.1.1 Primo-infection

La primo-infection s'accompagne dans 50 à 80 % de symptômes survenant entre 1 et 8 semaines après la contamination et disparaissent spontanément en quelques semaines :

- fièvre, adénopathies
- douleurs musculaires, arthralgies
- rash cutané
- dysphagie douloureuse

- ulcérations buccales ou génitales
- manifestations neurologiques aiguës (méningite, encéphalite, paralysie faciale, myélopathie, neuropathie périphérique).

On observe également une leucopénie puis un syndrome mononucléosique et une augmentation modérée des transaminases (dans 50 % des cas).

V.1.2 Phase asymptomatique :

Phase d'infection chronique « cliniquement latente » mais « biologiquement active » avec réPLICATION virale constante.

On retrouve dans la moitié des cas un syndrome nommé « lymphadénopathie généralisée persistante » se présentant sous forme d'adénopathies en général symétriques situées le plus fréquemment dans les régions cervicales, axillaires, sous-maxillaires ou occipitales.

Spontanément, la diminution des lymphocytes CD4 est de 30 à 100 cellules CD4/mm³ par an en moyenne, conduisant au SIDA en 10 ans, mais avec des variations individuelles possibles, progresseurs rapides avec une entrée au stade SIDA en 2 à 3 ans et non progresseurs rapides à long terme avec une phase asymptomatique supérieur à 10 ans.

V.1.3 Formes symptomatiques dites mineures de l'infection à VIH :

V.1.3.1. Manifestations cutanées ou muqueuses

Principalement infections d'origine fongique ou virale, dont l'apparition sans facteur favorisant connu, nécessite la recherche d'une infection VIH :

- dermite séborrhéique de la face, du cuir chevelu plus rarement du torse
- prurigo d'évolution chronique ou récidivante
- folliculites
- zona
- verrues, condylomes, molluscum contagiosum
- candidose buccale ou génitale
- leucoplasie chevelue des bords latéraux de la langue (due à l'Epstein Barr Virus)

V.1.3.2. Manifestations hématologiques :

Ce sont habituellement thrombopénie, anémie et leucopénie en général asymptomatiques.

V.1.3.3. Symptômes constitutionnels :

Ils témoignent d'une progression de l'infection virale (CD4 < 200 et charge virale élevée).

On retrouve :

- une altération de l'état général
- une fièvre modérée mais persistante
- des sueurs nocturnes abondantes
- une perte de poids > 10 %
- une diarrhée se prolongeant au-delà d'un mois

V.1.4 SIDA :

Le Syndrome d'Immunodépression Acquise est le stade évolué de l'infection à VIH, défini par la survenue de manifestations infectieuses opportunistes ou tumorales liées à la déplétion profonde de l'immunité cellulaire.

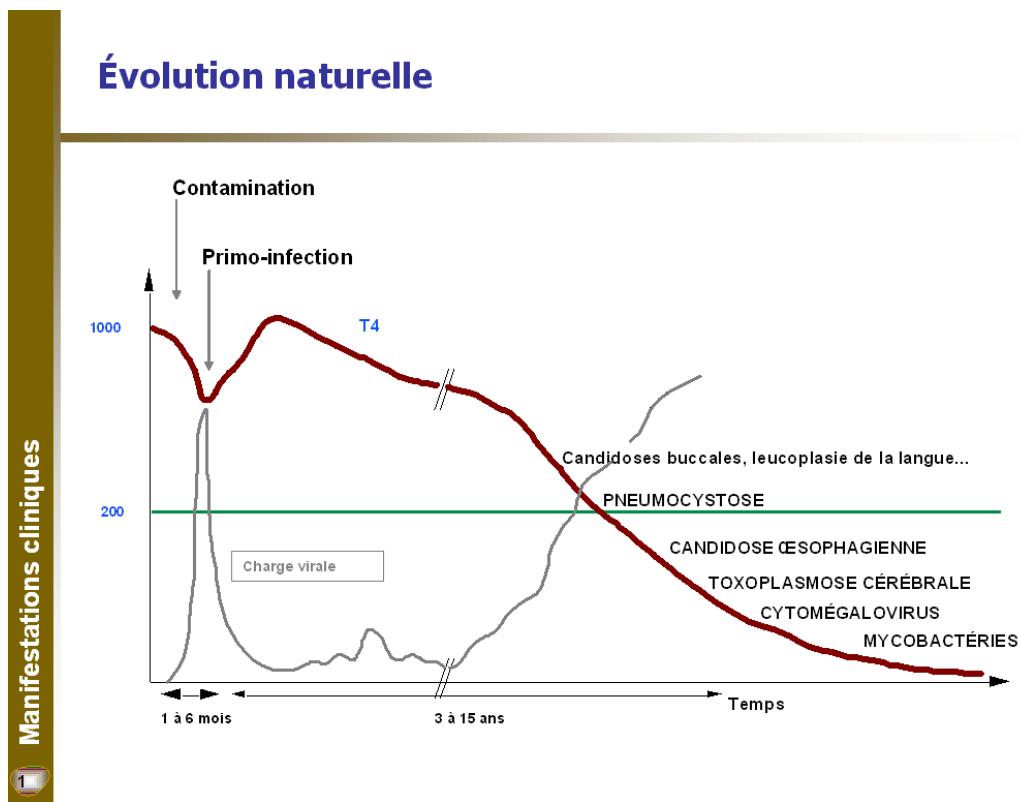


Figure 8 : Histoire naturelle de l'infection par le VIH

La plupart des infections opportunistes dont la survenue caractérise le stade SIDA surviennent lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³.

V.2. classification clinique :

CLASSIFICATION EN STADES CLINIQUES DE L'OMS :

Stade clinique 1 :

1. Patient asymptomatique.
2. Adénopathie généralisée persistante

Degré d'activité 1 : patient asymptomatique, activité normale.

Stade clinique 2 :

3. Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel.

4. Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermatites séborrhéiques, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilité angulaire).

5. Zona, au cours des 5 dernières années.

6. Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne, par exemple).

Et / ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.

Stade clinique 3 :

7. Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel.

8. Diarrhée chronique inexplicable pendant plus de 1 mois.

9. Fièvre prolongée inexplicable (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois.

10. Candidose buccale (muguet).

11. Leucoplasie chevelue buccale.

12. Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente.

13. Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite, par exemple).

Et / ou degré d'activité 3 : patient alité moins de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

Stade clinique 4 :

14. Syndrome cachectisant du VIH

15. Pneumopathie à *Pneumocystis carinii*.

16. Toxoplasmose cérébrale.

17. Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée pendant plus de 1 mois.

18. Cryptococcose extra pulmonaire.

19. Cytomégalovirus (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques.

20. Herpès cutanéomuqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée.

21. Leuco encéphalopathie multifocale progressive. ;
22. Toute mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidioïdomycose, par exemple).
23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.
24. Mycobactériose atypique, généralisée.
25. Septicémie à salmonelles non typiques.
26. Tuberculose extra pulmonaire.
27. Lymphome.
28. Sarcome de Kaposi (SK).
29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des CDC.2

Et / ou degré d'activité 4 : patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

Remarque : les diagnostics sont acceptables qu'ils soient de certitude ou présomptifs

1. Syndrome cachectique du VIH : perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel, plus diarrhée chronique inexplicable (> 1 mois), ou asthénie chronique accompagnée de fièvre prolongée inexplicable (> 1 mois).
2. Encéphalopathie à VIH : manifestations cliniques consistant en dysfonctionnement cognitif et / ou moteur incapacitant, perturbant les activités quotidiennes, évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois, en absence d'affection ou de maladie concomitante non due au VIH et susceptible d'expliquer le tableau clinique.

VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE INFECTION A VIH:

✓ Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA):

Ils mettent en jeu une réaction entre les anticorps du sérum d'un sujet infecté et des antigènes vitaux déposés dans des puits d'une microplaqué ELISA.

Cette réaction permet la capture et la révélation des anticorps spécifique du VIH.

L'utilisation de sérum reste la méthode de référence.

Selon les antigènes vitaux utilisés et l'isotype de l'anticorps détecté, on distingue des tests ELISA de première, deuxième, troisième et quatrième génération.

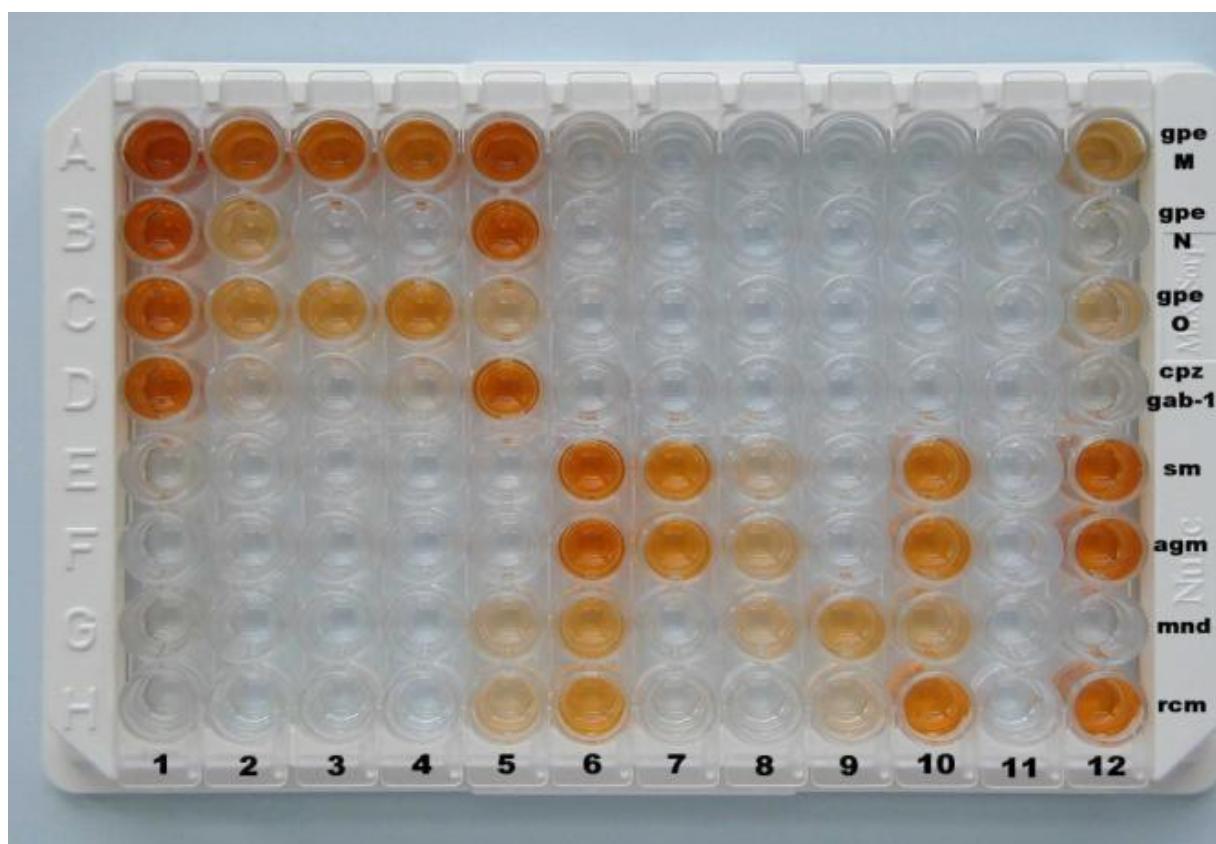


Figure 9 : TEST DE DEPISTAGE ELISA(35)

- Les tests ELISA de première génération utilisaient des lysats vitaux, ces tests ne sont plus utilisés en diagnostic.
- Les tests de 2ème génération utilisent des antigènes vitaux recombinants ou des peptides.

- Les tests de 3ème génération sont des tests d'immunocapture reconnaissant des anticorps IgG et IgM dirigés contre le VIH-1.
- Les tests de 4ème génération, largement utilisés actuellement, sont des tests mixtes (déetectent des anticorps antiVIH-1 et VI H-2) et combinés (détection des anticorps IgG et IgM dirigés contre le VIH-1, le VIH-2 et l'antigène p24 à un seuil de détection entre 30 et 50 pg/ml).

L'utilisation de protéines virales recombinantes et des peptides de synthèse a augmenté la spécificité des tests mais peut, dans certains cas, ne pas détecter certains variants.

Ces tests permettent une réduction de plusieurs jours de la fenêtre sérologique au cours de la primo-infection.

Évolution des paramètres séroviologiques au cours de l'infection par le VIH

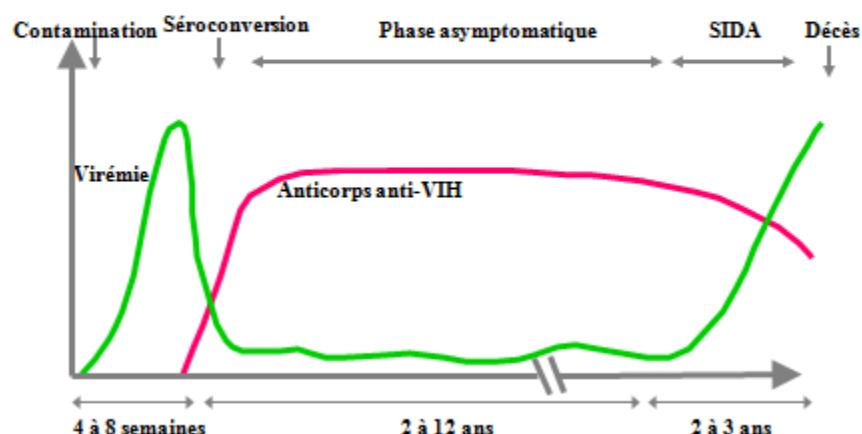


Figure 10 :EVOLUTION DES PARAMETRES SERO-VIROLOGIQUES

✓ **Les tests rapides de détection (TDRs) :**

Les TDRs sont des tests immuno-chromatographiques basés sur la chromatographie d'un sérum, plasma ou salive sur une membrane préalablement sensibilisée avec des antigènes recombinants des VIH-1 et VIH-2.

Ces tests sont rapides car ils sont réalisables en moins de 30 minutes et ne nécessitent aucun équipement spécifique, ce qui leur assure une large diffusion dans les pays en voie de développement.

Trois critères déterminants ont été retenus pour définir un test rapide : obtention d'un résultat dans un délai de quelques minutes ; possibilité d'être réalisé auprès du patient ; possibilité d'utilisation en test unitaire et ceci en l'absence d'automatisation et détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.

Les tests rapides peuvent être réalisés sur le plasma, le sérum, le sang total recueilli par microponction au bout du doigt et la salive.

La sensibilité et spécificité des tests rapides sont comparables à ceux des tests ELISA détectant les anticorps anti-VIH mais ils sont moins sensibles que les ELISA combinés en particulier pour l'analyse de prélèvements effectués durant la phase de séroconversion.

Ils sont donc à proscrire dans les cas de prise de risque datant de moins de 3 mois

Ce test est intéressant dans des situations d'urgences :

- accident professionnel d'exposition au sang : TDR pour le patient source ;
- accident d'exposition sexuelle : TDR pour les deux partenaires;
- accouchement chez les femmes enceintes dont le statut n'est pas connu ;
- urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie évocatrice du stade sida.

Tout résultat positif du TDR devra faire l'objet d'une confirmation par un

western-blot ou un immuno-blot.

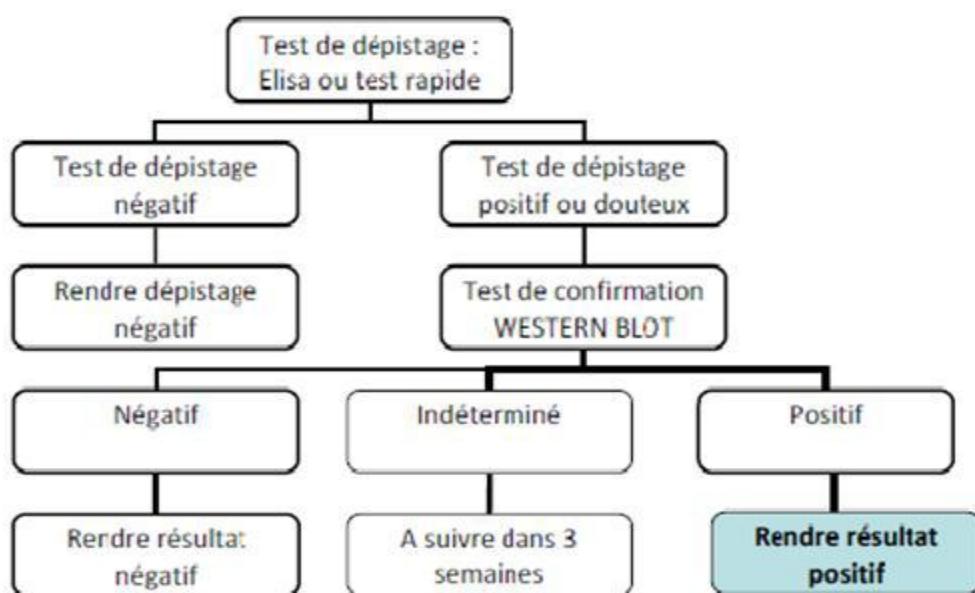


Figure 11 : Algorithme pour le test de dépistage rapide du VIH (TDR) (26)

✓ **Western blot ou immuno-blot :**

Dans la technique du western-blot, les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur membrane.

La présence d'anticorps spécifiques du VIH est mise en évidence grâce à une réaction enzymatique qui se matérialise par une bande colorée au niveau de la protéine virale reconnue.

Un résultat est négatif lorsqu'aucune bande ne correspond à une protéine virale.

Le contrôle positif fait apparaître un ensemble de bandes correspondant aux glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41), aux protéines codées par le gène gag (p55, p24, p17) et aux enzymes codées par le gène pol (p66, p51, p31).

Pour affirmer qu'un test est positif, il faut obligatoirement avoir détecté dans le sang du patient au moins 2 réactivités vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe virale (gp120 et gp160) et un anticorps dirigé contre une des protéines codées par les gènes gag ou pol.

Les tests d'immuno-blot agréés comme réactifs de confirmation sont comparables aux western-blots à la différence que les protéines recombinantes et les peptides de synthèses sont déposés en bandes séparées sur des membranes ou supports.

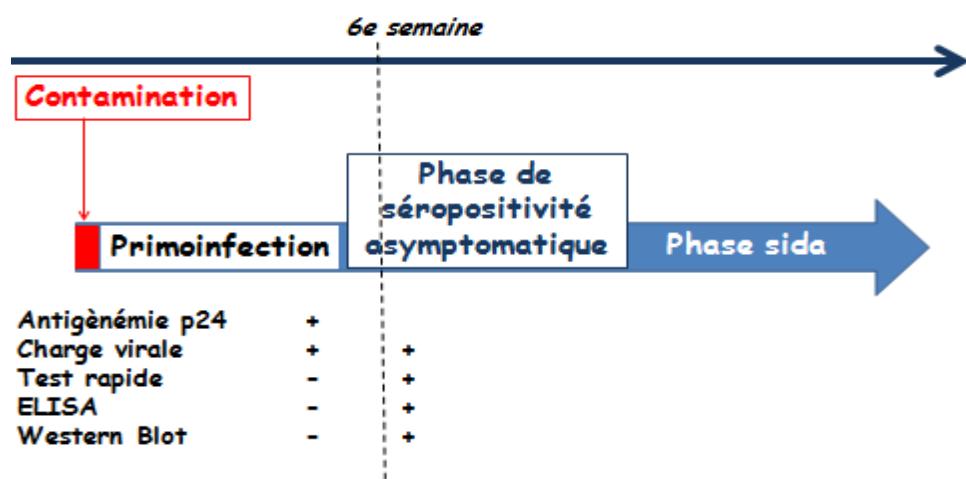


Figure 12 :Tests de dépistage et de diagnostic en fonction des phases de la maladie(26)

VII. ASPECTS THERAPEUTIQUES :

VII.1. PRINCIPES DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL :

Le traitement de l'infection à VIH a pour objectif la réduction maximale de la réplication virale, garant principal de la durabilité de l'effet antirétroviral, de la restauration des fonctions immunitaires et de l'absence de développement de la résistance du virus en présence de médicaments antirétroviraux

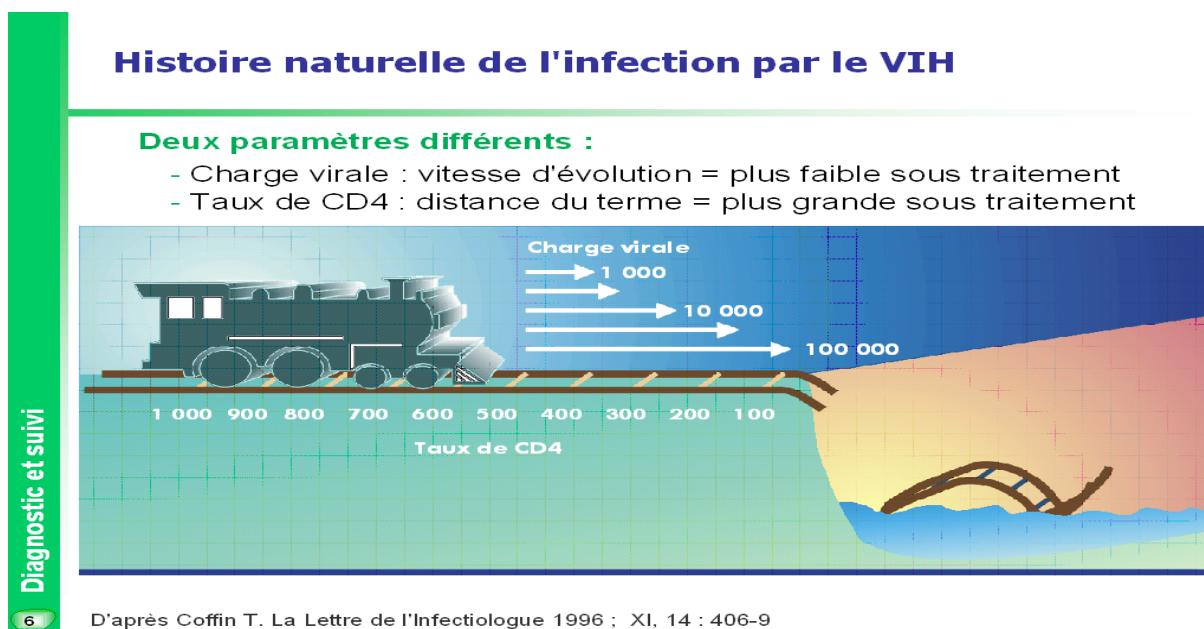


Figure 13 : évolution naturelle de l'infection à VIH (coffin)

VII.2. PHARMACOLOGIE DES ANTIRETROVIRaux (48, 14)

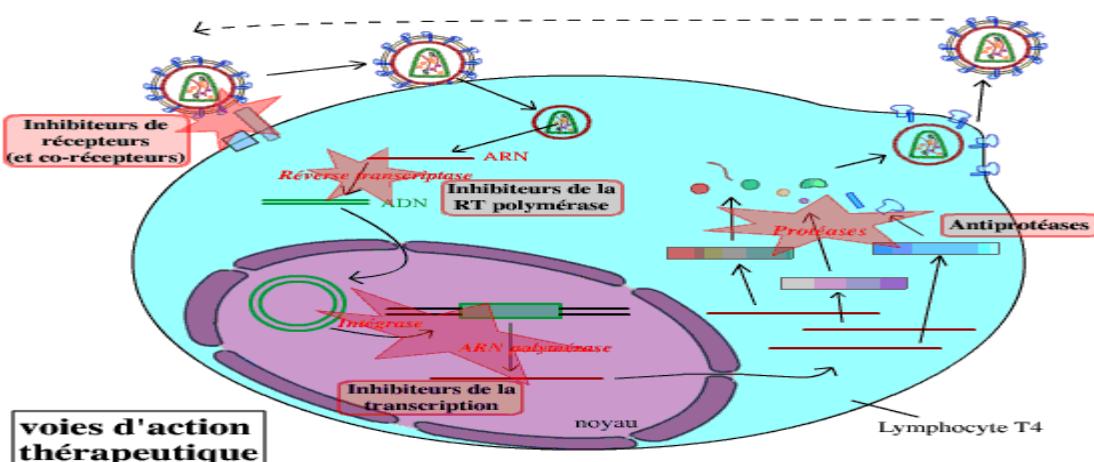


Figure 14 : VOIES D'ACTION THERAPEUTIQUE DES ARV

➤ **LES INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

- **Les inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse (INTI).**

Principales caractéristiques:

Ce sont les premiers antirétroviraux développés. Ils sont actifs sur le VIH-1 et 2.

Ces analogues de bases nucléiques sont des prodrogues. Seuls leurs dérivés triphosphoryles par la cellule sont actifs.

Mécanisme d'action : Ils agissent par inhibition compétitive du nucléoside dont ils sont analogues.

Leurs avantages:

-Résistance lente

-Synergie avec d'autres classes

-Tolérance à court terme

-Facilité de prises (nombre de comprimés par prise et par jour limité□)

Leurs inconvénients: leur toxicité mitochondriale.

Les INTI, en inhibant l'ADN polymérase virale, inhibent aussi l'ADN polymérase mitochondriale, d'où cette toxicité.

Les manifestations cliniques de cet effet indésirable vont être : neuropathie, myopathie, cardiomyopathie, tableau d'acidose lactique (défaillance multi-viscérale), lipodystrophie, ostéoporose, stéatose hépatique ainsi que des toxicités propres à chaque molécule.

- **Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse :**

Il s'agit de médicaments fonctionnant de la même manière que les INTI mais qui possèdent déjà une phosphorylation.

Leur demi-vie intracellulaire est beaucoup plus longue que les INTI.

Le seul représentant actuel de cette classe est le Tenofovir, son élimination est rénale et est responsable de toxicité tubulaire.

- **Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :**

Principales caractéristiques:

Ils ne sont actifs que sur le VIH-1.

Ils ont une demi-vie d'élimination prolongée ($>30h$), sont métabolisés par les Cytochromes P450 hépatiques et possèdent des propriétés inductrices enzymatiques.

Mécanisme d'action: Ils inhibent la transcriptase inverse du VIH-1 par liaison directe en perturbant le site catalytique de l'enzyme.

Avantages: -pas de métabolisme cellulaire

-Facilité de prise.

Inconvénients:

-résistance rapide à haut niveau après une mutation

-résistance croisée de classe

-quelques effets indésirables : hépato toxicité, éruptions cutanéomuqueuses (nevirapine, delavirdine), troubles du système nerveux central (efavirenz).

➤ ***LES INHIBITEURS DE PROTEASES (IP) :***

Principales caractéristiques :

Ils agissent sur le VIH-1 et 2, dans une proportion variable selon les molécules.

Ils ont une demi-vie qui se situe entre 2 et 9h. Ils subissent un métabolisme intestinal et hépatique par les cytochromes hépatiques, pour lesquels ils ont une forte affinité ce qui leur confère des propriétés inhibitrices.

Mécanisme d'action: Ce sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles des protéases. Il entraînent la production de particules virales immatures et non infectieuses.

Avantages:

-pas de métabolisme intra cellulaire

-résistance lente à apparaître.

-Ils ont un effet très potentialisateur de l'action des INTI sur la réPLICATION virale.

-pas d'adaptation particulière en cas d'insuffisance rénale.

Inconvénients:

-Nombre de gélules important par jour.

-Ils sont tous responsables d'effets secondaires propres qui consistent en lipodystrophies et de troubles métaboliques lipidiques et glycémiques. Ceci pourrait se traduire par une augmentation du risque cardio-vasculaire à plus long terme.

➤ **LES INHIBITEURS DE FUSION**

Mécanisme d'action: Le T-20 ou enfuvirtide (Fuzéon®), seule molécule de cette classe commercialisée, agit en amont des précédents en empêchant la transmission par le virus de son patrimoine génétique dans la cellule et donc l'infection de la cellule par le virus.

Avantages: Absence de résistance croisée avec d'autres classes.

Les mutations de résistance au T-20 concernent une protéine du virus totalement différente des protéines inhibées par les autres classes, en l'occurrence la protéine de l'enveloppe du virus : la gp41. Ceci explique l'absence de résistance croisée avec les autres antirétroviraux.

Inconvénients :

-uniquement en injectable (SC).

-Au niveau du site d'injection : rougeurs, douleurs.

➤ **NOUVELLES CLASSES EN ESSAIS (28)**

Quelques classes inédites de molécules actives contre l'infection au VIH sont à l'étude.

- **Inhibiteurs d'entrée :**

L'entrée du virus dans les cellules s'effectue en trois étapes successives que sont :

-l'attachement de la gp120 au lymphocyte CD4+

-l'interaction chémokine -corécepteur (CCR5 ou CXCR4).

-l'étape de fusion

Ainsi on distingue :

✓ *Les inhibiteurs de CCR5*

Le viceriviroc est actuellement évalué dans les essais de phase 3.

✓ *Inhibiteur monoclonal IgG humanisé anti-CD4 (TNX 355)*

Il s'agit d'un anticorps anti-CD4 empêchant la toute première étape d'entrée du virus dans la cellule.

• **Inhibiteurs de l'intégrase :**

Le GS-9137 (elvitégravir) est un inhibiteur de l'intégrase en cours de développement.

Il s'administre potentialisé par du ritonavir.

Les essais de phase 2 ont montré une supériorité en termes de réponse virologique en faveur de l'elvitégravir à la dose de 125 mg associé à 100 mg de ritonavir par rapport aux bras IP comparateur. Les essais de phase 3 sont en cours.

• **Inhibiteurs de la maturation :**

Le PA-457 est un inhibiteur de maturation qui bloque la conversion du précurseur de la capsid (p25) en protéine de capsid mature (p24). Administré en monothérapie, la diminution médiane de la charge virale à j11 est de $-1.05\log_{10}$ cp/ml à la dose de 200mg/j.

Il existe une synergie d'association entre le PA-457 et les INTI, les IP et les inhibiteurs de fusion.

VII.3.CONDUITE DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL :

La monothérapie et la bithérapie sont contre-indiquées dans le traitement de l'infection chronique à VIH chez l'adulte et chez l'enfant.

Les associations hautement actives d'antirétroviraux (trithérapie voire quadrithérapie), sont actuellement recommandées.

Elles permettent d'obtenir une synergie antirétrovirale plus puissante et de prévenir la sélection de mutants résistants.

Schémas proposés par l'OMS :

- **Première ligne** : 2 NUC+ 1 non NUC(VIH1) ou IP (VIH 2)
- **Deuxième ligne** : 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
+ 1 antiprotéase (VIH 1).

L'OMS recommande de débuter un traitement ARV (46)

- chez tous les patients séropositifs ayant un taux de CD4 < 350 cellules/mm³,quels que soient les signes cliniques
- chez tous les patients séropositifs pour le VIH présentant une maladie de stade clinique de l'OM S 3 ou 4 quel que soit le nombre de CD4.
- Le plus rapidement possible après une TB active
- En cas de co-infection avec une hépatite B active

Le bilan pré thérapeutique recommandé au Sénégal (25)

➤ **Au minimum**

- Sérologie VIH confirmée
- Hémogramme
- Transaminases
- créatininémie
- numération des lymphocytes TCD4

➤ **Si possible**

- Glycémie
- Radiographie du thorax
- Antigène Hbs
- Frottis cervico-vaginal pour le dépistage des dysplasies cervicales
- Sérologie syphilitique
- Bilan de risque cardio-vasculaire

Patients éligibles au traitement ARV : la mise en route d'un traitement ARV repose sur des critères cliniques et immunologiques. L'information du patient avant la mise en route du traitement doit apporter des explications sur :

- les objectifs du traitement
- le contenu précis du traitement et ses modalités
- la nature ; la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables
- 3 séances d'éducation thérapeutique avant de démarrer le traitement

Patients non éligibles au traitement ARV :

- bilan initial : classification, bilan paraclinique
- examen clinique tous les 3 mois
- dosage des CD4 tous les 6 mois
- bilan hématologique et biochimique (hémoglobine ; transaminases ; créatininémie) tous les 6 mois.(25)

VIII. Prévention (39)

Trois liquides biologiques peuvent contenir de grandes quantités de virus : le sang, le sperme, les sécrétions vaginales.

VIII.1. Prévention de la transmission sexuelle

- Incitation aux modifications de comportement par campagnes d'information collectives, multiplication des sources d'information individuelle ou collective.
- Le seul moyen d'éviter la transmission sexuelle à 100 % est l'utilisation de préservatifs.
- Autres moyens permettant de diminuer le risque de transmission : traitement des infections sexuellement transmissibles associées, circoncision masculine, microbicides, traitement antirétroviral post-exposition.
- Le traitement antirétroviral du partenaire VIH+ permet une réduction de la transmission dans un couple séro-différent.

VIII.2. Prévention de la transmission par le sang et ses dérivés

- Chez les usagers de drogue IV : diffusion des seringues stériles à usage unique, stratégies de substitution des drogues opiacées.
- Dépistage systématique des dons de sang et d'organes, inactivation des dérivés sanguins.
- Mesures de précautions universelles vis-à-vis du risque d'AES (port de gants, technique des gestes, réservoirs spéciaux pour aiguilles usagées...).
- Traitement antirétroviral post-exposition.

VIII.3. Prévention de la transmission mère-enfant (PTME)

- Traitement antirétroviral efficace chez la mère : réduction considérable du risque de transmission en cas d'indétectabilité de la charge virale VIH lors du dernier trimestre de grossesse. Le risque de transmission est passé de 20-25 % en l'absence de traitement à 0.3 % lorsque la charge virale plasmatique est inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement.
- Césarienne indiquée à visée prophylactique en cas de charge virale plasmatique supérieure à 400 cp/ml avant l'accouchement.
- Traitement prophylactique systématique de l'enfant pendant 4 à 6 premières semaines de vie.
- Proscrire l'allaitement lorsque cela est possible (pays développés).
- Traitement ARV prophylactique si allaitement maternel (pays pauvres).



DEUXIEME
PARTIE

I CADRE D'ÉTUDE : HOPITAL DE MBOUR (5, 24)

I.1 Caractéristiques géophysiques

L'hôpital de Mbour est un établissement public de santé de niveau 1 qui occupe les locaux de l'ancien centre de santé. Le décret N°2010-774 portant érection de centre de santé de référence en établissements publics de santé de niveau 1 a rendu officiel le changement de statut du centre de santé de Mbour le 15 juin 2010.

L'hôpital siège dans le district sanitaire de Mbour.

Etendu sur une superficie de 526 km², le district de Mbour occupe la partie nord est du département de Mbour. Il est limité au nord par le district de Popenguine, au sud par celui de Joal, à l'ouest par l'océan atlantique et à l'est par celui de Thiadiaye.

Il est implanté sur un site en demi-cuvette fermée à l'ouest par l'océan Atlantique.

Sa côte tantôt raide, tantôt en arc s'étend sur une longueur de 5300m environ. En effet, l'aspect général de la côte présente une plage linéaire et plate de sables fins d'une largeur moyenne de 100 m. La configuration de son relief offre de réelles possibilités pour le développement de la pêche et du tourisme.

Le relief de la petite côte est constitué par des dunes rouges de l'ogolien.

Le sol est constitué de terre Dior et dieck favorable à la culture du mil de l'arachide et du sorgho.

Le district est situé à la limite des domaines sahélien et soudanien, avec une végétation composée de savanes arbustives et arborées. Les principales espèces rencontrées sont : *Acacia albida*, *Mayteruis senegalensis*, *Anona senegalensis*, *Eragrotis tremula*, *Balanites aegyptica*, *Acacia sente*, *Acacia seyal*....

Le tapis herbacé est fait de graminées annuelles où domine le *Cenchrites biflorus*.

Le climat s'inscrit dans celui tropical caractérisé par l'alternance d'une saison sèche qui dure environ neuf mois et d'une saison pluvieuse comprise entre Juin et Septembre. De Novembre à Mai, la Petite Côte subit l'influence de l'alizé maritime et du courant froid des Canaries qui rafraîchissent les températures.

I.2- Caractéristiques sociodémographiques et religieuses

Le district de Mbour est le plus important du département. La ville de Mbour en est la plus importante.

La population est estimée à 320.613 habitants, mais nous pensons que ce chiffre est en dessous de la réalité.

La densité de la population est de 574 hts/km² ; celle-ci est à l'origine de la promiscuité qui favorise le développement des maladies infectieuses.

Le taux d'accroissement est de 2.47.

La population est très jeune et 57% ont moins de 20 ans. Le district est devenu une forte zone de migration en raison du développement fulgurant des activités économiques (pêche et tourisme). Au total 69.15% de la population du district se trouve dans la commune de Mbour, 7.25% dans la commune de Nguekhokh, 15.4 % dans la communauté rurale de Malicounda et 8.2% dans la communauté rurale de Sindia.

Les principales ethnies sont les sérères, les mandingues et les diolas.

D'autres ethnies viennent s'installer, attirées par le site et la recherche de travail : pêche pour les lébous, élevage pour les peulhs et toucouleurs, agriculture pour les wolofs.

Ainsi le district de Mbour est devenu cosmopolite où toutes les ethnies du Sénégal se retrouvent et vivent en parfaite harmonie.

Sur le plan religieux les musulmans constituent 90% de la population, les chrétiens 6% et autres 4%.

I.3- Découpage administratif et sanitaire :

L'hôpital est un hôpital départemental de niveau 1 et polarise les districts de Mbour, de Thiadiaye ; de Joal, de Popenguine et de Dioffior.

Mbour est le chef-lieu de département et abrite la préfecture mais les communes sont administrées par le conseil municipal qui depuis 1996 par la loi sur la décentralisation a reçu neuf domaines de compétences transférés par l'état dont le secteur de la santé.

Le maire président du conseil municipal est représenté dans chaque quartier des communes par un délégué.

Les communautés rurales sont présidées par des conseils ruraux qui ont reçus le même pouvoir décentralisé que les maires.

I.4- Caractéristiques économiques

L'économie repose sur quatre principales activités qui sont le tourisme, la pêche, le commerce et l'agriculture

a- Le tourisme

Il constitue le pilier principal de l'économie.

Le tourisme à proximité de Saly, la station balnéaire et Nianing font que Mbour tire un profit non négligeable des retombées de ce secteur.

Le district de Mbour contient 105 réceptacles hôteliers qui en font la localité la plus touristique du Sénégal.

b-La pêche

Elle génère des revenus importants par la vente du poisson mais aussi des emplois par la transformation des produits halieutiques.

Elle draine beaucoup de flux migratoire de toutes les régions surtout encas de mauvaises récoltes.

c- L'agriculture

L'arachide et le mil sont les principales cultures dans la localité, mais aussi le sorgho.

d-Commerce

Le secteur du commerce est en expansion constante grâce aux produits agricoles et de construction.

I.5-configuration interne :

L'hôpital de Mbour est un établissement public de santé de niveau 1 .

Les différents services ou unités sont les suivantes:

- médecine : consultation externe et hospitalisation
- Pédiatrie : consultation et hospitalisation
- chirurgie :consultation(chirurgie générale, orthopédie, urologie, ophtalmologie).

- kinésithérapie
- Odonto- stomatologie (cabinet dentaire)
- Gynécologie : maternité, consultation ; hospitalisation
- Laboratoire d'analyses médicales (biochimie, bactériologie, parasitologie)
- Banque de sang
- Radiologie : échographie, radiographie standard, endoscopie,
- Pharmacie : commande et dispensation des médicaments
- Service d'accueil et d'urgence
- Bloc administratif
- Unité de traitement ambulatoire : consultation et suivi des pathologies chroniques : VIH, diabète ; HTA....

I.6- Organisation de la prise en charge des PVVIH (24)

La prise en charge médicale et psycho-sociale des PVVIH au niveau de l'hôpital de Mbour est assurée par trois médecins (deux pour les adultes et pédiatre) avec des suivis à intervalles réguliers.

Ces derniers sont les prescripteurs des bilans para cliniques au cours du suivi.

Les dossiers des patients adultes sont gardés au niveau du service social et ceux des enfants à la pédiatrie.

Les bilans biologiques sont effectués au niveau du laboratoire sous la responsabilité d'un docteur en pharmacie aidée dans sa tâche par des techniciens supérieurs.

La prescription des ARV et autres produits pour les infections opportunistes (IO) relève des médecins.

La dispensation des médicaments ARV est assurée le pharmacien. Ce dernier assure également les commandes des ARV et des produits IO.

Le bilan prétherapeutique des Pvvh est gratuit ; cependant les bilans de suivi sont à la charge du patient hormis le dosage des CD4.

Les cas PTME sont pris en charge au niveau de la maternité par la gynécologue et la maitresse sage-femme.

A noter que l'hôpital s'est doté récemment d'une unité de traitement ambulatoire(UTA) inauguré le 07 juin 2013 ce qui va contribuer à améliorer le suivi et la prise en charge des patients infectés par le VIH et d'ouvrir une porte sur la recherche.

La file active de l'hôpital, site principal de prise en charge des Pvvh est d'environ 585 dont 276 sous traitement ARV.La durée moyenne de suivi est d'environ 20 mois, certains patients étant suivis depuis 60 mois. Les femmes représentent 63.5% .L 'âge moyen est d'environ 42 ans. A priori près de la moitié des patients sont perdus de vie et/ou décédés.

En outre, il existe une instance dénommée « POOL SIDA », née en Avril 2006 qui y joue un rôle important. En effet elle regroupe tous les intervenants dans le domaine de la lutte contre le VIH/SIDA opérant dans le District de Mbour.

Le Pool a été mise en place avec ces objectifs suivants :

- La normalisation des données statistiques sur le VIH/SIDA ;
- L'analyse de la couverture spéciale des interventions afin que toute la population bénéficie des interventions ;
- La planification de couverture spéciale ;
- L'organisation en synergie des événements spéciaux ;
- La recherche de partenaires pour propulser la lutte

Le Pool Sida est dans une perspective de renforcer le contenu et élargir ses interventions à d'autres activités comme :

- Le dépistage volontaire
- Le développement des thèmes comme : La stigmatisation des PVVIH, la PTME ; la prise en charge des Séropositifs, des co-infections VIH tuberculose et les cas d'accident avec exposition au sang.
- L'organisation des événements spéciaux tels que : Femmes et SIDA, Jeunesse et SIDA, Journée mondiale SIDA.

Suivi des patients non TARV

-Périodicité

-bilan

III.MATERIEL ET METHODES :

III.1 type d'étude :

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche opérationnelle financée par le Fonds Mondial de lutte contre le sida en partenariat avec le CNLS et l'Unité Mixte International 233. En effet le Fonds Mondial de lutte contre le Sida, la Tuberculose et le Paludisme a décidé de consacrer 5 à 10% des fonds alloués à la recherche opérationnelle.

Il s'agit d'une enquête transversale entre Décembre 2012 et Février 2013 chez les patients infectés par le VIH non encore sous traitement ARV suivis dans la cohorte de l'Hôpital de niveau I de Mbour, et les anciennes patientes qui ont bénéficié de la chimio prophylaxie à la PTME et suivis dans la même structure.

III.2 Population d'étude :

III.2.1 critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude les patients

- âgés de 18 ans et plus
- infecté par le VIH quel que soit le profil
- suivis à l'hôpital de niveau 1 de Mbour
- Naïfs de traitement antirétroviral
- Ayant donné leur consentement libre et éclairé

III.2.2 critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus les patients

- Dont l'état clinique ne permettait pas d'obtenir un consentement éclairé

III.3 Déroulement des enquêtes

III.3.1 Le recrutement

Les patients seront identifiés à l'aide des dossiers hospitaliers individuels et des registres de la pharmacie ARV. Le contact s'est fait à travers les visites de routines, et sur une recherche active à l'aide des numéros de téléphones. Après le contact au téléphone, un rendez-vous est fixé pour une séance d'information sur les objectifs et le déroulement de l'étude. Les patients disposaient de 24 à 48 heures de réflexion, et en cas d'acceptation, un deuxième rendez-vous

III.3.2 Les données épidémio-cliniques

Les paramètres cliniques suivants ont été évalués :

- Les données sociodémographiques (âge, sexe)
- Les facteurs de risque cardio-vasculaire, familiaux (obésité, AVC, mort subite), et personnels (tabac, obésité, hypercholestérolémie, AVC, sédentarité)
- Les constantes usuelles : température, tension artérielle
- Les données anthropométriques : poids et taille
- Le stade clinique OMS

III.3.3 Les données paracliniques:

Après la visite médicale, le participant à jeun est accompagné par le médiateur au laboratoire et où des prélèvements sont réalisés pour les examens suivants :

- NFS plaquettes
- ASAT, ALAT, lipasémie, bilirubinémie, phosphatases alcalines
- créatininémie, clairance de la créatinine (Formule de Cockcroft), bandelette urinaire
- cholestérol sanguin total, HDL, LDL, triglycéridémie
- glycémie
- Ag HBs
- TPHA, VDRL chlamydiae
- Dosage urinaire des β HCG chez les femmes présentant une aménorrhée secondaire
- Numération des lymphocytes T CD4
- Charge virale VIH-1 plasmatique
- *Chez toutes les femmes*, les antécédents gynécologiques ont été recueillis et FCU en milieu liquide réalisé

Les examens biologiques ont été réalisés au niveau du laboratoire de l'hôpital de Mbour et au niveau du centre de référence constitué par le laboratoire de bactériologie virologie de l'hôpital Aristide le Dantec.

Les variables ont été définies comme suit

- la cytolysé hépatique : ALAT sont >35 UI/l
- l'hyperbilirubinémie: bilirubine totale >10 mg/l
- L'augmentation de la créatinémie: créatinin >12 mg/l
- La clearance de la créatinine a été calculée selon la formule de Kocroft
 - o $1.23 \times \text{poids} \times (140-\text{age})/(7,2 \times \text{créatinine})$ if chez les hommes
 - o $1.04 \times \text{poids} \times (140-\text{age})/(7,2 \times \text{creatinine})$ chez les femmes
- L'insuffisance rénale a été définie comme toute clearance de la créatinine < 80 l /mn
 - o Légère si entre 60 et 80 l/mn
 - o Modérée entre 30 et 60 l/mn
 - o Grave si <30 l/mn
- Le syndrome métabolique a été défini selon les critères de l'IDF
- La diminution du cholesterol HDL si $<0,4$ chez les hommes, $< 0,5$ chez les femmes
- Hypertriglyceridémie: triglyceride $>1,4$
- L'hypertension artérielle si TA systolique $>=130$ mmhg
 - ou TA diastolique $>= 8,8$ cmhg
- Hyperglycémie si glycémie > 01 g/l
-

III.3.4 Le rendu des résultats

Les participants sont convoqués au bout de deux semaines pour le rendu des résultats qui vont déterminer les attitudes thérapeutiques. Les patients qui répondent aux critères de mise sous trithérapie sont pris en charge pour un counseling pré-thérapeutique, l'ouverture d'un dossier TARV, et le démarrage dans les plus brefs délais. Les besoins en chimioprophylaxie au cotrimoxazole et à l'INH sont aussi évalués.

Ceux dont l'état ne nécessite pas encore de traitement sont évalués pour la chimioprophylaxie et informés sur les modalités du suivi ultérieur qui se fait tous les trois mois pour l'examen clinique, tous les 6 mois pour la réalisation d'une numération des lymphocytes LTCD4+

III.4 RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES :

Le recueil des données est réalisé grâce à un questionnaire standard (en annexe) comportant les éléments suivants : données épidémiologiques, évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire, évaluation clinique, évaluation paraclinique.

Les données ont été saisies sur le logiciel Epidata, puis transférées sur le logiciel Stata 11 pour analyse. Les variables qualitatives ont été exprimées en proportion et les variables quantitatives en médiane et extrêmes.

III.5 CONSIDERATIONS ETHIQUES

III.5.1 Aspects règlementaires

Cette étude a été réalisée conformément au protocole et à la législation nationale du Sénégal (Loi n°2009/17 du 9 mars 2009) concernant la conduite de la recherche biomédicale et prendra en compte la spécificité des questions éthiques relatives à ce type d'enquête

Le protocole de cette étude a été soumis au Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé et approuvé par les autorités réglementaires du Sénégal. Il a reçu un avis favorable du comité d'éthique le 1^{er} février 2012 (numéro SEN 11/55) et l'autorisation administrative du Ministère de la Santé, de l'Hygiène Publique et de la Prévention le 2 février 2012.

III.5.2 Bénéfices escomptés et risques potentiels

Les participants qui ont été informés sur la quantité de sang prélevé, bénéficieront d'examens complémentaires inaccessibles en routine. Les risques encourus par les participants, en particulier les PvVIH, ne sont pas supérieurs à ceux encourus dans le cadre du programme national. Les frais de transport des patients ont été pris en charge à chaque rendez-vous, de même que le repas de midi.

Les comorbidités mises en évidence sont prises en charge gratuitement au sein de la structure

Les données des patients et des acteurs rencontrés, recueillies dans le cadre de cette étude resteront strictement confidentielles et anonymes.

Les données enregistrées lors de cette étude, feront l'objet d'un traitement informatisé pour le compte du promoteur.

Les principaux résultats seront présentés aux participants et aux autorités à la fin de l'étude.

CONTRAINTES

Les difficultés notées ont été :

- le manque d'informations et de données concernant cette population : pas de registres, pas de dossiers ni de rendez-vous réguliers.
- Mauvaise qualité du suivi médico-social des patients
- L'importance des perdus de vue : en juillet 2011 on notait 323 patients suivis à l'hôpital de Mbour sans traitement ARV, durant l'enquête 69 patients seuls ont été retrouvés et ont pu participer à l'étude.
- Durée relativement longue de l'étude due aux difficultés de retrouver les perdus de vue.

IV - ANALYSE ET INTERPRETATION DES RESULTATS :

Sur les 323 patients comptabilisés dans la file active de patients naïfs de traitement antirétroviral, 69 ont été retrouvés et inclus, soit un taux de rétention 21,6%.

IV.1 ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

IV.1.1 Répartition de la population d'étude selon le sexe :

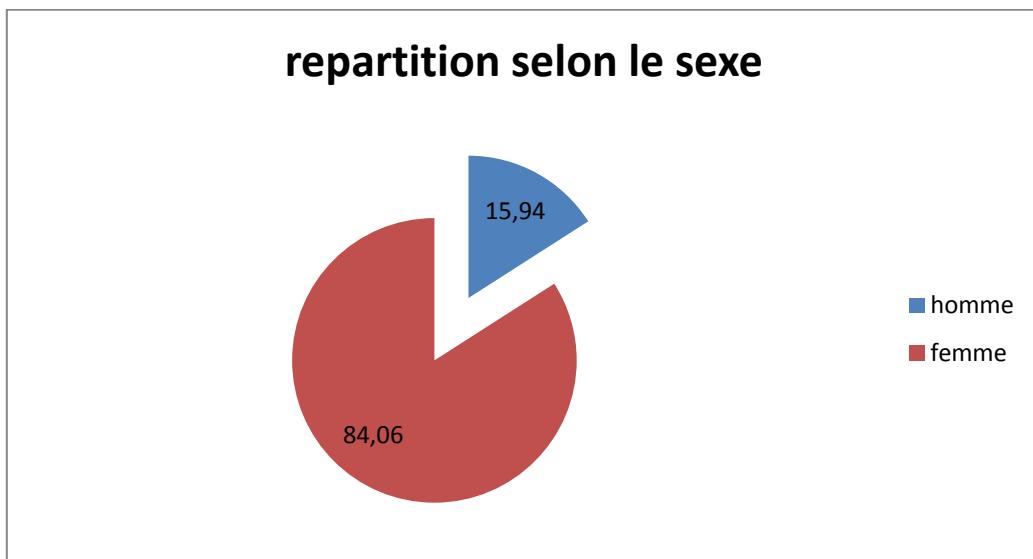


Figure 15 : répartition de la population d'étude selon le sexe

La prédominance féminine était nette avec 84.06%, soit un sex ratio de 5.27.

IV.1.2 Répartition de la population d'étude selon l'âge

L'âge variait de 24,5 à 76 ans, avec une médiane de 38,9 ans. L'âge moyen était de 44,5+-15 ans chez les hommes ; 40,1+-9 ans chez les femmes.

IV.1.3 Répartition de la population d'étude selon le profil du VIH :

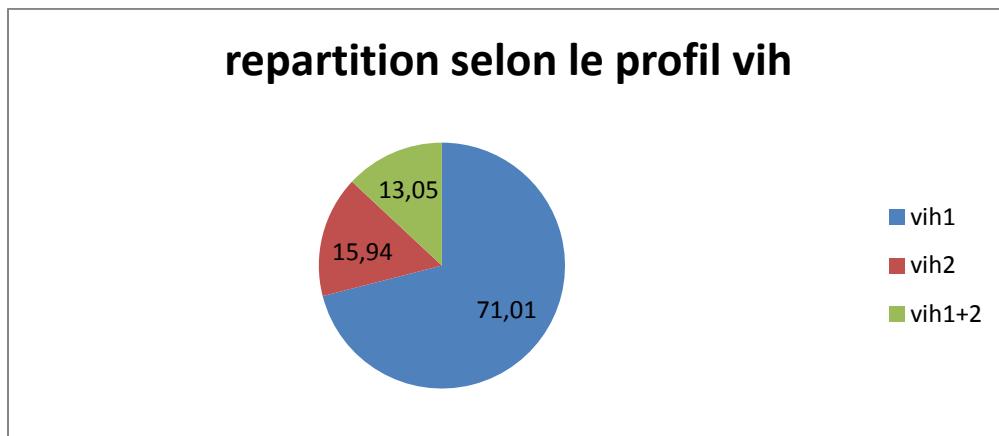


Figure 16 : répartition selon le profil du VIH

Il s'agissait d'infection par le VIH-1 dans 71.01% des cas.

IV.1.4 Répartition selon la raison de découverte du VIH :

Raison découverte du VIH	effectif	Pourcentage%
grossesse	8	11.59
maladie	10	14.49
Dépistage volontaire	26+8	37.68
Enfant infecté	3	4.35
Partenaire infecté	9	13.04
Stratégie avancée	13	18.85
Total	69	100

Tableau 1 : répartition selon la raison de découverte du VH

Le dépistage volontaire était la raison la plus fréquente de découverte avec 37.68% des cas suivi des stratégies avancées : 18.85% dont 8 au cours de la grossesse.

IV.1.5 Répartition selon les antécédents de facteurs de risque cardio-vasculaires personnels :

Facteur de risque	présents	absents	Non précisés	Prévalence%
Hypertension artérielle	5	64	0	7.25%
tabac	18	51	0	26.08%
Obésité	6	63	0	8.7%
Hypercholestérolémie		5	69	
diabète	2	23	44	2.9%
Sédentarité	18	51	0	26.08%
Infarctus du myocarde	0	69	0	0
Accident vasculaire	0	69	0	0

Tableau 2 : répartition selon les antécédents de risque cardio-vasculaires personnels :

Les facteurs de risque les plus importants étaient représentés par le tabagisme et la sédentarité : 26.08%.

IV.1.6 Répartition selon les facteurs de risque cardiovasculaires familiaux :

Facteur de risque	présents	absents	Non précisés	Prévalence%
Hypertension artérielle	26	42	1	37.68%
obésité	7	62		10.14%
hypercholestérolémie		32	37	
diabète	13	45	11	18.84%
Infarctus du myocarde	1	66	2	1.4%
Accident vasculaire cérébral	3	65	1	4.34%
Mort subite		68	1	

Tableau3: répartition selon les facteurs de risque cardio-vasculaire familiaux

Le facteur de risque cardio-vasculaire familial le plus important était représenté par l'hypertension artérielle avec 37.68% des cas suivi du diabète : 18.84%.

IV.1.7 répartition selon les facteurs de risque cardio-vasculaires personnels actuels :

Facteur de risque	présent	absent	prévalence
tabac	14	55	20.28%
sédentarité	25	44	36.23%
Hypercholestérolémie	7	62	10%
Diabète	4	65	5.79%

Tableau 4 : répartition selon les facteurs de risque cardio-vasculaire personnels actuels

La sédentarité était le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent avec 36.23% des cas suivi du tabagisme 20.28%.

IV.1.8 Répartition selon l'hypothèse

hypothèse	fréquence	Pourcentage%
OUI	48	69.57
NON	21	30.47
TOTAL	69	100

Tableau 5 : répartition selon l'hypothèse

IV.2 DONNEES CLINIQUES :

IV.2.1 répartition selon les données anthropométriques :

IV.2.1.1 répartition selon le périmètre abdominal

Obésité abdominale	fréquence	Pourcentage %
OUI	18	26.09
NON	51	73.91
TOTAL	69	100

Tableau 6 :répartition selon le périmètre abdominal

Une obésité abdominale était notée chez 18 cas soit 26.09%.

IV.2.1.2 répartition selon l'IMC

IMC	pourcentage	Pourcentage
INF 18.5 (maigreur)	11	15.94
18.5-25(poids normal)	43	62.32
25-30(surpoids)	10	14.49
SUP 30(obésité)	5	7.25
TOTAL	69	100

Tableau 7 : Répartition selon l'IMC

Une dénutrition était notée chez 11 cas soit 15.94%.

IV.2.2 répartition selon le stade OMS au début de la prise en charge

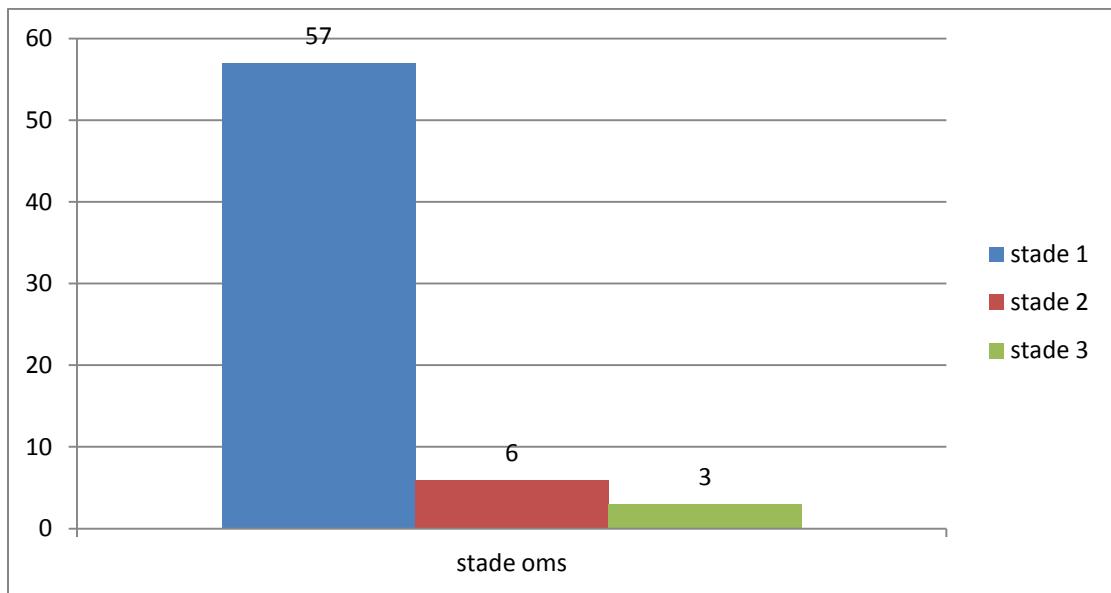


Figure 17 : répartition selon le stade OMS au début de la prise en charge

Au début de la prise en charge 57 patients (82.6%) étaient au stade 1 de l'OMS contre 6 au stade 2 et 3 au stade 3.

IV.2.3 répartition selon le stade OMS actuel :

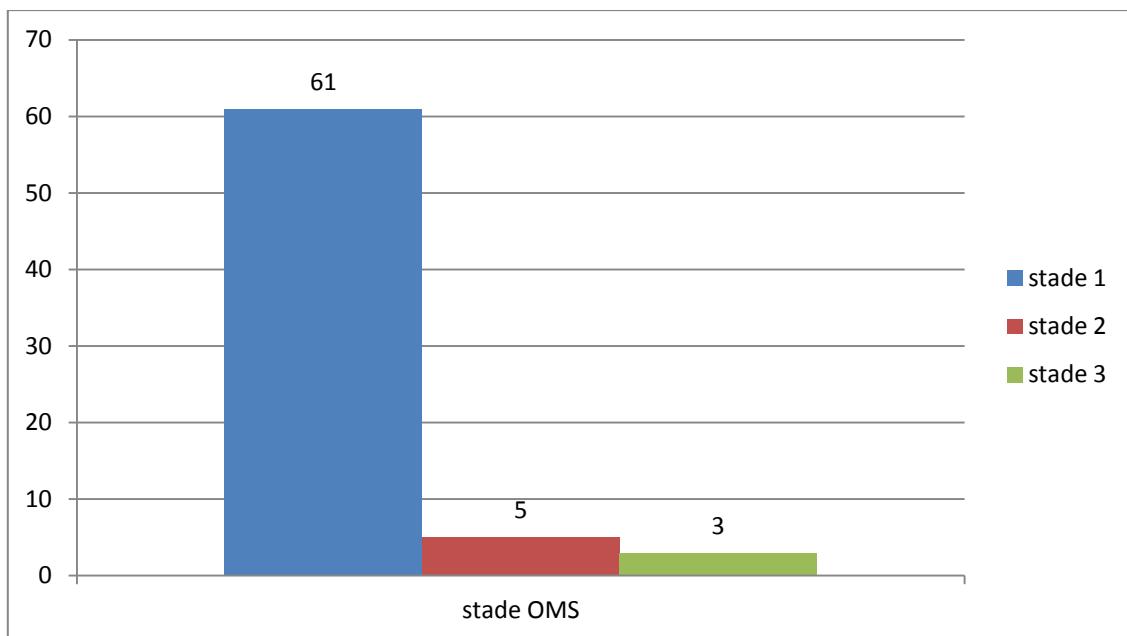


Figure 18 : répartition selon le stade OMS actuel

Durant l'enquête 61 patients soit 88.4% étaient au stade 1 de l'OMS.

IV.3 DONNEES PARACLINIQUES :

IV.3.1 -répartition selon la coinfection VIH-hépatite B :

13 patients soit 18.84% étaient co-infectés avec l'hépatite B.

IV.3.2-repartition selon l'existence d'IST : syphilis et chlamydiae

Les sérologies syphilitiques (TPHA, VDRL) et chlamydiae étaient négatives chez tous les patients.

IV.3.3 REPARTITION SELON LA CREATININEMIE

La créatininémie était augmentée dans 4 cas soit 5.80%

IV.3.4 REPARTITION SELON LA CLAIRANCE DE LA CREATININEMIE

CLAIRANCE CREATININE	fréquence	Pourcentage
INF à 60 l/mn	2	2.90
60-180 l/mn	6	8.70
SUP 180 l/mn	61	88.41
TOTAL	69	100

Tableau 8 :répartition selon la clairance de la créatinine

La prévalence de l'atteinte rénale était de 11,59 % (8 cas) dont 2 cas d'atteinte légère et 6 cas d'atteinte modérée

Une insuffisance rénale légère est retrouvée chez 2 cas (2.90%).

IV.3.5 Répartition selon l'anémie

ANEMIE	fréquence	Pourcentage%
OUI	28	40.58
NON	41	59.42
TOTAL	69	100

Tableau 9 :répartition selon l'anémie

Une anémie a été retrouvée chez 28 cas soit 40.58%.

IV.3.6 répartition selon les données biochimiques :

	ALAT	ASAT	Lipase	glycémie	Cholestérol	PAL	Bilirubinémie
moyenne	22.4+/- 12.36	31.7+/- 15.7	50.31+/- -42.66	0.83+/- 0.29	2.06+/-0.63	151+/- 50.34	8.2+/-4.67
Valeurs extrêmes	7 - 53	6 - 112	18	-	0.54-2.3	0.67-3.96	22-267
			275				2 - 19

Tableau 10 : répartition selon les données biochimiques

Il n'a pas été note de perturbation du bilan hépatique, pancréatique et rénale.

Une hyperglycémie supérieure à 1.20g /l a été note chez 10% des malades.

Une hypercholestérolémie supérieure à 2.8g /l était présente chez 10% des malades.

Au total les prévalences des facteurs de risque cardiovasculaire étaient les suivant :

- diminution du bon cholestérol : 48 patients (69.57%)
- hypertriglycéridémie : 8 cas (11.59%)
- obésité abdominale : 18 cas (26.09%),
- hyperglycémie : 10 cas (14.49%)

IV.3.7 répartition selon le taux de CD4 actuel :

TAUX DE CD4	fréquence	Pourcentage
INF 200	13	18.84
200-350	16	23.19
SUP 350	40	57.97
TOTAL	69	100

Tableau 11 : répartition selon le taux de CD4 actuel

Un taux de CD4 inférieure à 350 a été retrouvé chez 29 cas soit 42.02 %.

IV.3.8 répartition selon le syndrome métabolique :

Seule un patient présentait un syndrome métabolique

Un syndrome métabolique est retrouvée chez 1 cas soit 1.45%.

IV.4 DONNEES THERAPEUTIQUES

IV.4.1 répartition selon la prophylaxie au cotrimoxazole

36 patients soit 52.17% étaient sous prophylaxie au cotrimoxazole.

IV.4.2 répartition selon les antécédents de traitement antituberculeux :

1 patient a été sous traitement antituberculeux

IV.4.3 répartition selon la chimio prophylaxie à l'isoniazide :

2 patients étaient sous chimio prophylaxie à l'INH.

V.DISCUSSION

V.1 Devenir de la file active des patients naïfs de traitement antirétroviral

Cette étude a permis de faire un état des lieux exhaustif sur la file active des patients naïfs de traitement au niveau du site de l'hôpital de niveau II de Mbour. Elle a mis en évidence une grande fréquence des arrêts de suivi, avec 69 patients retrouvés et inclus, sur un total de 323 naïfs de traitement antirétroviral comptabilisés dans la file active, soit une proportion de 78,4% de perdus de vue. Cette forte prévalence traduit la qualité du suivi des patients non encore éligibles au traitement dans un contexte de pays à moyens limités. En effet des taux enlevés de perdus de vue sont régulièrement rapportés dans la littérature, avec niveaux très variables selon les séries et surtout des critères de définition de « perdu de vue », ce qui rend les comparaisons difficiles. L'essentiel des études de cohorte sur les arrêts de suivi ont défini comme perdu de vue tout patient qui ne s'est pas présenté en consultation depuis plus de trois mois, et considère cet évènement comme définitif. (51)

Dans notre série les patients perdus de vue ne se sont pas présentés aux soins de nombreux mois voire des années. L'investissement des travailleurs sociaux n'a pas permis de retrouver beaucoup de patients du fait de l'absence de dossier patients, de contact téléphonique et d'adresses fiables. C'est dire l'importance de la recherche active précoce dans les premiers jours de retard, qui a fait la preuve de son efficacité ailleurs (54)

La mobilité des patients pour des raisons socioéconomiques, largement sous-estimée, demeure une cause importante d'arrêt de suivi, sous traitement ou non [22]. La notion de perdu de vue ne veut pas dire systématiquement une perte permanente. En effet, certains

patients retournent sur le même site et ne peuvent être identifiés en l'absence d'outils de monitoring fiable et sont enregistrés comme de nouveaux. De même, certains sont pris en charge dans d'autres sites, et l'absence d'un système de traçage des patients entre les sites, rend impossible l'identification de patients qui sont ainsi considérés comme perdus de vue dans un site, comme nouveaux cas ou transférés dans d'autres sites. Dès lors, l'amélioration de la qualité des échanges d'information entre les différents sites permet d'économiser du temps et des moyens dans la recherche active des présumés perdus de vue.

Les facteurs associés aux arrêts de suivis chez les patients en prétraitement les plus rapportés dans la littérature sont l'absence d'immunodépression sévère au moment du dépistage, l'âge avancé et le sexe masculin(33).La vulnérabilité masculine a été largement documentée en ce qui concerne les difficultés d'accès au traitement antirétroviral [51],le risque d'arrêt de suivi avant la mise sous traitement[2],le risque d'être dépistés et pris en charge à un stade très tardif de la maladie [11],et le risque de mourir sous traitement antirétroviral .

Plusieurs solutions opérationnelles ont été proposées pour améliorer la rétention en prétraitement : la révision et l'adaptation du système de référence actuellement en cours, une meilleure information /éducation des patients, une meilleure utilisation d'outils accessible comme le téléphone portable, l'accès rapide aux résultats de la numération des LTCD4 au niveau de tous les sites [43].Enfin, un respect strict des recommandations en matière de chimioprophylaxie des infections opportunistes, aussi bien pour le cotrimoxazole que surtout pour l'isoniazide pourrait permettre aux patients de se sentir pris en charges et de respecter le suivi. Cette stratégie a permis d'augmenter la rétention en prétraitement de 63% à 84% [31]

Pour le cas de Mbour, des recommandations ont été faites pour continuer la saisie électronique des dossiers, l'ouverture systématique d'un dossier pour chaque patient dépisté, une recherche exhaustive des contacts de chaque patient.

V.2 caractéristiques de la population

V.2.1 Caractéristiques épidémiologiques

V.2.1.1 Selon le sexe

Dans notre cohorte la prédominance féminine était très nette avec 84.06% des cas soit un sexe ratio de 5.27.Ce taux est supérieur aux données de l'ONUSIDA en 2012 qui estiment une prévalence de femmes infectées par le VIH à 58% en Afrique subsaharienne. Au Sénégal la

prévalence du VIH est supérieure chez les femmes que les hommes avec un ratio d'infection à 1.6 (EDS-MICS 2010-2011).

Il existe des différences importantes entre homme et femmes en ce qui concerne les mécanismes de l'infection par le VIH et les conséquences socioéconomiques qui en découlent. Ces différences sont d'ordre biologique, comportementale en ce qui concerne la sexualité, et sociale eu égard aux rôles et responsabilités prédefinis imposés par la société, selon qu'on est un homme ou une femme(38). Des études ont montré que le transmission sexuelle est plus facile de l'homme vers la femme, qui a plus recours à des soins liés à la grossesse et a ses complications comme la transfusion sanguine (56). Ces facteurs sont particulièrement importants en Afrique où la transmission hétérosexuelle est la règle. Les autres facteurs contribuant à cette vulnérabilité féminine se résument à la discrimination et à la violence (dont les cas de viol) basées sur le genre, la précarité économique(1). Ces différents facteurs impactent négativement sur leur habilité à négocier une sexualité sans risque, notamment avec des partenaires souvent de loin plus âgés et plus expérimentés.

Dans notre série la forte représentation des professionnelles du sexe a contribué en partie à la nette prédominance féminine.

V.2.1.2 Selon le profil

Le VIH-1 était le plus représenté dans notre cohorte avec un taux de 71.01% contre 15.94% pour le profil 2 et 13.05% pour le double profil. La plus grande virulence et la plus grande transmissibilité du VIH-1 est bien connue, et explique sa diffusion cosmopolite, responsable de la pandémie (34)

V.2.1.3 Selon les circonstances du dépistage

Dans la majorité des cas, les circonstances de découverte de l'infection à VIH sont le dépistage volontaire (37.68%) des cas ou d'une stratégie de dépistage avancée (18.85%). Ces résultats montrent que le passage à l'échelle dans le dépistage avec la multiplication des centre de dépistage volontaires à l'échelle nationale et les stratégies avancées très agressives n'est pas toujours synonyme de prise en charge adaptée, et reflète plus une politique du chiffre. En effet nombre des cas dépistés ne reviennent pas récupérer leurs résultats, parmi ceux qui connaissent leur résultats, beaucoup ne reviennent pas pour le suivi, ceux qui reviennent pour le suivi ne bénéficie pas toujours de l'évaluation du taux de LTCD4, et surtout la majorité ne disposent pas de dossier patient comme recommandé (44). Réfléchir sur

l'articulation entre le dépistage et la prise en charge des cas positifs est capital pour une prise en charge de qualité des patients non éligibles.

V.2.1.4 Selon les facteurs de risque cardiovasculaires

Entre l'inclusion et la période de l'enquête, la prévalence du tabagisme est passée de 26% à 20,8%, tandis que celle de la sédentarité est passée de 26% à plus de 36%. Ceci témoigne d'une absence de prise en charge adéquate en matière de prévention. Les maladies cardiovasculaires ont été identifiées comme une cause majeure de décès chez les personnes infectées par le VIH. [40]. La pathogénie est multifactorielle, faisant intervenir la génétique, le mode de vie, le virus lui-même et les antirétroviraux. Il est essentiel dans ces circonstances de réduire au maximum les facteurs de risque cardiovasculaires notamment ceux modifiables comme l'intoxication tabagique et la sédentarité. L'infection à VIH en elle-même est considérée comme un facteur de risque. Il est indispensable que le risque cardiovasculaire de chaque patient soit évalué avant l'initiation et pendant la durée d'un traitement antirétroviral comme au cours de toute maladie chronique.

On note également des facteurs de risque « classiques » qui prédominent dans la population infectée par le VIH, avec en particulier un tabagisme plus important et une dyslipidémie très fréquente. Dans l'étude DAD 56% des patients étaient des fumeurs actifs ou sevrés, 2,8% diabétiques, 7,2% hypertendus et 46% présentaient une dyslipidémie. (8)

V.2.2 Caractéristiques paracliniques

✓ *L'anémie*

La prévalence élevée de l'anémie observée dans cette cohorte est une constante dans la littérature, aussi bien en Afrique qu'en Europe et aux USA (12).

En Afrique la pathogénie de cette anémie relève de plusieurs facteurs liés à l'inflammation chronique provoquée par l'infection par le VIH, les parasitoses digestives, les pathologies gynéco-obstétricales, la dénutrition, et les traitements antirétroviraux et contre les infections opportunistes. Une bonne prise en charge de l'anémie au cours de l'infection par le VIH permet d'améliorer le pronostic, l'anémie étant en elle-même un facteur de mauvais pronostic associé aux issues défavorables.

✓ *L'atteinte rénale*

La prévalence de l'atteinte rénale a été de 11,59% dans notre série. L'insuffisance rénale chez la personne infectée par le VIH est de pathogénie multifactorielle, pouvant relever d'une atteinte rénale préexistante, de complication de la maladie comme la diarrhées et la dénutrition, de toxicité médicamenteuse, ou d'atteinte directement liée au virus lui-même. L'atteinte directe connue sous le nom d'HIVAN, fréquemment rapportée en Afrique, est souvent retrouvée chez les patients pris en charge tardivement.

Cette fréquence observée chez nos patients naïfs relativise le rôle du tenofovir dans la survenue des perturbations rénales. En effet l'atteinte rénale est plus fréquente chez les patients naïfs, par rapport au reste de la population (58). L'estimation du débit de filtration glomérulaire et la recherche d'une protéinurie et/ou d'une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie) au cours du suivi des patients infectés par le VIH permet de faire le diagnostic de maladie rénale, de préciser son étiologie et de proposer un traitement cardiologique et néphroprotecteur

C'est dire l'intérêt de l'utilisation d'outils simples comme les bandelettes urinaires dans le suivi des patients sous traitement ou non, l'évaluation systématique de la clairance de la créatinine

V.2.3 Caractéristiques cliniques

V.2.3.1 Prévalence de la dénutrition

Décrise depuis le début de la pandémie liée au VIH, la malnutrition est une situation fréquente et un marqueur de mauvais pronostic chez les patients infectés par le VIH, car contribuant à aggraver l'état d'immunodépression [53]

Sur ce terrain, les causes sont multiples, [36], dominées par la diminution des apports, l'impact des morbidités opportunistes, l'état d'activation continue du système immunitaire avec inflammation chronique, et les troubles digestifs comme la diarrhée. Nous avons retrouvé une fréquence de 15,9%, comparable aux données de la littérature (47). L'ouverture récente d'une unité de prise en charge des patients infectés par le VIH dans ce site, et les perspectives d'organisation de repas communautaires devrait contribuer à réduire la prévalence de la dénutrition

V.2.3.2 Stade clinique

De façon assez surprenante, le stade clinique n'a pas beaucoup évolué entre le moment de l'inclusion et l'enquête avec une majorité de patients au stade 1 de l'OMS (57 soit 82,6% à l'inclusion, et 61 soit 88,4 % durant l'enquête). Ce constat montre les limites de la classification clinique qui ne reflète pas de façon exhaustive l'importance de l'immunodépression, et dont l'évaluation, en dehors des morbidités opportunistes graves et évidentes, peut varier d'un prestataire à un autre. Les limites de l'évaluation clinique sont bien connues. En effet, même si des signes précoce peuvent être apparents dès les premières années de l'infection ([42]), l'immunodépression sévère et les besoins en traitement antirétroviral ne sont pas toujours associés à des symptômes [29])

Ainsi, si on se fiait seulement aux symptômes, seuls 3 patients, soit 4,3% allaient être mis sous traitement antirétroviral, alors que 29 patients (42%) présentaient un taux de LTCD4 inférieur à 350 cellules/mm³, dont 13 avec une immunodépression sévère (LTCD4<200 cellules/mm³). Il y'a donc un clair avantage en terme de vies sauvées à utiliser le taux de LTCD4 pour vérifier si les patients asymptomatiques ne présentent pas une immunodépression sévère

La survie des patients sous traitement ou non dépend fortement de l'état de leur système immunitaire La décision de débuter un traitement antirétroviral est guidé par un large éventail d'outils au niveau des pays développés, allant de la numération des LTCD4 au génotypage en passant par la charge virale plasmatique (21).A l'inverse, du fait de la faiblesse du plateau technique, une approche de santé publique a été adoptée(23) pour booster les inclusions. A partir de 2005, l'OMS a recommandé le recours au taux de LTCD4 pour décider de quand initier le traitement antirétroviral (57).Cependant nombre de sites de prise en charge des pays en développement se basent encore sur les critères cliniques (23), soit parce que l'accès au taux de LTCD4 est impossible, soit du fait de problèmes de maintenance très fréquents qui font que les machines tombent souvent en panne.

Il faut noter que les disparités retrouvées dans cette enquête s'expliquent en partie par le fait que les recommandations de l'OMS en matière de démarrage du traitement antirétroviral ont évolué entre le dépistage des patients et l'enquête, passant de moins de 200 LTCD4/mm³ à moins de 350 cellules/mm³ en 2009.

V.2.3.3 Autres co-morbidites

- *L'hépatite B*

L'Ag Hbs a été mis en évidence chez 13 patients, soit une prévalence de 18.84%. Ce taux est comparable à celles d'autres études réalisées au Sénégal (13)

Les recommandations de l'ISAARV ont intégré la recherche de l'Ag Hbs dans le bilan pré-thérapeutique, cependant ce seul marqueur ne donne pas une idée précise du statut sérologique, et surtout quel patient a besoin d'être switcher au tenofovir associé à la lamivudine ou à l'emcitrabine. La recherche additionnelle des Ac anti Hbs et anti Hbc en première intention devrait permettre une prise en charge plus adaptée des cas de co-infection.

- *La tuberculose*

Dans notre cohorte un seul patient a présenté une tuberculose active et a bénéficié d'un traitement antituberculeux. Dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, la tuberculose survient à un stade relativement précoce, avant les autres infections opportunistes (pneumocystose, cryptococcose, toxoplasmose). La recherche active de la tuberculose chez toute personne infectée par le VIH est une recommandation ferme, vue l'importance de la prise en charge précoce de la co-infection, comme recommandé à l'issue des études SAPIT et CAMELIA qui ont donné les preuves scientifiques de l'intérêt de démarrer le traitement antirétrovirale après deux semaines de traitement antituberculeux.

- *Autres IST*

V.2.4 Caractéristiques thérapeutiques

Chimioprophylaxie contre les infections opportunistes

Dans notre série un peu plus de la moitié des patients (52,1%) était sous chimioprophylaxie au cotrimoxazole, et seulement 2 sous chimioprophylaxie à l'isoniazide. Selon les recommandations actuelles tous ces patients sauf un chez qui une tuberculose active a été diagnostiquée devraient être sous INH, d'autant plus que le site de l'hôpital de Mbour fait partie des sites pilotes pour la mise à l'échelle de la prévention de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH au Sénégal.

Des données probantes ont montré qu'un traitement préventif à l'isoniazide était tout aussi efficace mais aussi plus sûr que les protocoles à base de rifampicine et de pyrazinamide utilisés pour la prévention d'une infection tuberculeuse latente (3). Le traitement préventif à

l’isoniazide a permis de réduire efficacement l’incidence de la tuberculose et la mortalité imputable à la tuberculose chez les patients vivant avec le VIH pour lesquels l’intradermoréaction à la tuberculine était positive (10). La réalisation de l’intradermoréaction à la tuberculine n’est pas obligatoire même si les patients ayant une IDRT positive sont ceux qui bénéficient le plus de cette chimioprophylaxie.

VI.CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le passage à l’échelle dans l’accès au traitement antirétroviral a permis de transformer l’histoire naturelle de l’infection par le VIH, même au niveau des zones décentralisées des pays à moyens limites. La trithérapie antirétrovirale a eu comme principale conséquence une réduction significative de la mortalité liée au VIH qui est tombée entre 6 à 12 décès pour 100 personnes année. Cependant ces succès sont beaucoup plus notables au niveau des pays développés.

Une des raisons de la persistance d’une forte mortalité en Afrique est le diagnostic et la prise en charge tardive, à un stade avancé de l’infection. Il s’y ajoute un taux de rétention très bas, ce qui pourrait sous-estimer la mortalité. En effet, malgré les progrès dans l’accessibilité au traitement, 2/3 des patients répondant aux critères de mise sous traitement ne sont pas traités.. Plus de 45% des patients mis sous traitement sont perdus de vue dès la première année, tandis que le taux de déperdition entre le dépistage et l’initiation du traitement antirétroviral peut dépasser les 80%. Dans la majorité des pays les plus touchés, le bilan pré thérapeutique se limite à une évaluation clinique sur la base de la classification de l’OMS.

Un monitoring inadéquat des patients non éligibles au traitement antirétroviral se traduit par une prise en charge tardive, et une diffusion de l’infection dans la communauté.

Le Sénégal a initié une politique de décentralisation de la prise en charge de ‘infection par le VIH à partir de 2003. L’hôpital de niveau I de Mbour a ouvert son site de prise en charge en 2005. A ce jour, peu de données sont disponibles au niveau des sites périphériques, aussi bien pour les patients sous traitement que surtout les patients non encore éligibles au traitement. C’est dans ce contexte que s’inscrit cette recherche opérationnelle, financée par le Fonds Mondial mise en œuvre en collaboration entre le Centre de Recherche et de formation du CHNU de fann et L’UMI 233 de l’université de Montpellier. Elle se fixait pour objectifs de faire un état des lieux sur la file active des patients non éligibles au traitement, de préciser les

particularités épidémiologiques, clinique et paraclinique, et enfin de formuler des recommandations en direction du programme national de lutte contre les IST et le sida.

Les résultats obtenus nous amènent aux conclusions suivantes :

Au plan épidémiologique

Seuls 69 patients ont été retrouvés sur un total de 323 dépistés dans le site, soit une proportion de 78,4% de perdus de vue. La majorité des patients était infectés par le VIH-1 (71%)

Il y'avait une nette prédominance féminine, avec un sex-ratio de 5,27. Dans 47 cas (68,1%), le dépistage n'a pas été motivé par une symptomatologie. Il s'agissait de surtout dépistage volontaire à l'initiative des patients (37,7%) ou lors de stratégies avancées (18,8%), ou au cours de la grossesse (11,6%)

Les principaux facteurs de risques cardiovasculaires retrouvés à l'interrogatoire ont été le tabagisme actif (20,28%), les antécédents de tabagisme (26%) et la sédentarité (36,23%).

La prévalence de la co-infection avec le virus de l'hépatite B était de 18,84%. Un peu plus de la moitié des patients (52,1%) était sous chimioprophylaxie au cotrimoxazole

Au plan clinique

La prévalence de la dénutrition était de 15,9%, tandis que 18 patients (26%) présentaient une obésité adnominale. Les patients étaient en majorité asymptomatique (88,4%) au stade 1 de la classification de l'OMS.

Le diagnostic de tuberculose active a été confirmé dans un cas

Au plan paraclinique

L'anémie était présente dans 28 cas (40,58%). La créatininémie était augmentée dans 4 cas soit 5.80%, tandis que l'évaluation de la clairance de la créatinine a permis d'identifier deux cas d'insuffisance rénale légère (2,89%). Les autres anomalies biologiques retrouvées ont été l'hyperglycémie (10%), l'hypercholestérolémie (10%), et la diminution du cholestérol HDL (69,57%).

Globalement 29 patients (42.08 %) avaient un taux de LTCD4 inférieur 350 cellules/mm³, nécessitant une prise en charge par les antirétroviraux.

Ces résultats nous amènent à formuler les recommandations suivantes

- En direction des autorités sanitaires
 - Assurer une maintenance régulière du plateau technique du laboratoire de l'hôpital surtout en ce qui concerne les CD4
 - Assurer la gratuité du bilan de suivi des patients
 - Intégrer la recherche des AC anti Hbs et anti Hbc dans le screening de l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH
 - Veiller à la formation des prestataires
 - Equiper les structures de logiciel de suivi de cohorte
 - Veiller à accompagner les stratégies avancées d'une possibilité d'évaluation du taux de LTCD4 pour tous les cas positifs
- En direction des autorités de l'hôpital de niveau I de Mbour
 - Veiller à la disponibilité de tous les supports de suivi
 - Doter le service social de moyens pour la recherche active des perdus de vue
- En directions de l'équipe de prise en charge de l'hôpital de niveau I de Mbour
 - Veiller à ce que tous les patients nouvellement dépistés bénéficient
 - De l'ouverture d'un dossier avec informations complète sur les différents contacts pour faciliter une éventuelle recherche
 - D'une évaluation du taux de LT CD4
 - D'une information complète sur le VIH

References

1. **Ackermann, L. and De Klerk, G.W.** Social factors that make South African women vulnerable to HIV infection, *Health Care for Woman International*.2002; 23, 2.).
2. **AMURON B, NAMARA G, BIRUNGI J, ET AL.** Mortality and loss-to-follow-up during the pre-treatment period in an antiretroviral therapy programme under normal health service conditions in Uganda. *BMC Public Health*. 2009; 9:290.).
3. **Akolo C et al.** *Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Reviews*, 2010(1):CD000171
4. Association des professeurs de pathologie infectieuse. *Infection à VIH et SIDA*. Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble. Juin 2003
5. **Badiane Mouctar DIENG** : décentralisation de la prise en charge des patients vivant avec le VIH/SIDA au Sénégal : expérience du district sanitaire de Mbour. Thèse medecine.UCAD.2011
6. **Barre-sinoussi, F** : rappel virologique sur le VIH. Dossiers du praticien .1997 pages12-20
7. **Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al.** Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Scie* 1983;220:868-71.
8. **Boccaro, F.Ederhy, S.Meuleman, C.Janower, S.Lang, S.Raoux, F.Bardot, J.Cohin, A.** Risque cardiovasculaire et infection par le VIH. Service de cardiologie. Hôpital saint Antoine Paris.
9. **Brinkhof MW, Dabis F, Myer L, Bangsberg DR, Boulle A, et al. (2008)** Early loss of HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy programmes in lower- income countries. *Bull World Health Organ* 86: 559–567). Ceux qui survivent sous traitement présentent plus de morbidités, avec des contacts très fréquents avec les structures de soins [Leisegang R, Cleary S, Hislop M, Davidse A, Regensberg L, et al. Early and late direct costs in a Southern African antiretroviral treatment programme: a retrospective cohort analysis. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000189).

- 10.** *Charalambous S et al.* Association of isoniazid preventive therapy with lower early mortality in individuals on antiretroviral therapy in a workplace programme. *AIDS*, 2010, 24(Suppl 5):S5–13)
- 11.** **CORNELL M, MYER L, KAPLAN R, ET AL.** The impact of gender and income on survival and retention in a South African antiretroviral therapy programme. *Trop Med Int Health*. 2009;14:722–731),
- 12.** **DIALLO D.A., BABY M, DEMBELE M ET AL.** Fréquence, facteurs de risque et valeur pronostique de l'anémie associée au VIH/SIDA chez l'adulte au Mali. *Bull SocPathol Exot* ; 2003 ; 96(2) :123-127) (COSBY C., HOLZOMER W.Z, HENRY S.B, PORTILLO C.J. Hematological complications and quality of life in hospitalized AIDS patients. Department of community health system school of nursing. University of California San Francisco (USA). *AIDS patients care STD* 2000; 14(5): 229-279).
- 13.** **Diop-Ndiaye H, Touré-Kane C, Etard JF, Lô G, Diaw P, Ngom-Gueye NF, Gueye PM, Ba-Fall K, et al.** Hepatitis B, C seroprevalence and delta viruses in HIV-1 Senegalese patients at HAART initiation (retrospective study). *J Med Virol*. 2008;80(8):1332-6).
- 14.** **Dorosz, P.** Guide pratique des médicaments 25 édition ; Maloine ; 2005
- 15.** **E.Pilly** ; maladies infectieuses et tropicales ; 20 édition 2005
- 16.** *Enquête démographique et de santé à indicateurs multiples au Sénégal (EDS-MICS).* 2010-2011
- 17.** **Fauci AS.** Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nat Med* 1996; 384: 529-34.)
- 18.** **fleury herve J-A** ; virologie humaine. Deuxième édition 1997.edition Masson
- 19.** **Fox MP, Rosen S.** Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007–2009: systematic review. *Trop Med Int Health* 15(Suppl 1).2010: 1–15).
- 20.** **Freed E.O.** HIV-1 replication. *Somat. Cell Mol. Genet.* 2001; 26:13-33.
- 21.** **Gazzard B** (2005) *British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med* 6: 1–61).

22. Geng EH, Nash D, Kambugu A, Zhang Y, Braitstein P, et al. Retention in care among HIV-infected patients in resource-limited settings: emerging insights and new directions. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010; 7: 234–244.].

23. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, et al. (2006) *The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. Lancet* 368: 505–510)

24. Gueye, T,B. Décentralisation de la prise en charge des patients vivant avec le VIH/SIDA au Sénégal : expérience des centres de santé de Mbour et de Popenguine. these medecine.UCAD.2012

25. Guide de prise en charge de l'infection à VIH/sida au Senegal.DLSI version 2009

26. HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Modalités de réalisation des tests de dépistage, Octobre 2008

27. historique du vih .www.pvsq.org/articles/historique.pdf consulte le 02/05/2013

28. Katlama, J.Ghosn, J. VIH et SIDA .prise en charge et suivi du patient .2 édition Masson

29. Kassa E, Rinke de Wit TF, Hailu E, Girma M, Messele T, et al. Evaluation of the World Health Organization staging system for HIV infection and disease in Ethiopia: association between clinical stages and laboratory markers. *AIDS*.1999 ; 13: 381–389.)

30. Keiser O, Anastos K, Schechter M, Balestre E, Myer L, et al. (2008) Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health*.2008 13: 870–879).

31. Kohler P, Chung M, Benki-Nugent S, McGrath C, Attwa M, et al. (2011) Free CTX substantially improves retention among ART-ineligible clients in a Kenyan HIV treatment program [abstract]. Abstract 1018. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 28 February–3 March 2011; Boston, Massachusetts, United States of America.)

32. Larrouy,L, F. Brun-Vézinet, D. Descamps, et Al. Sites de clivage de gag et résistance du VIH aux inhibiteurs de la protéase. *Antibiotiques* 2010; 12:100-106.

33.Larson BA, Brennan A, McNamara L, Long L, Rosen S, Sanne I, Fox MP. Early loss to follow up after enrolment in pre-ART care at a large public clinic in Johannesburg, South Africa *Trop Med Int Health.*2010 ; 15 suppl. 1 : 43-47.) (Richard J LESSELLS RJ, MUTEVEDZI PC, COOKE GS, NEWELL ML. Retention in HIV care for individuals not yet eligible for antiretroviral therapy: rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Acquir Immune Defic Syndr.*2011 ; 56(3): e79–e86).

34.LEVY J. A. HIV pathogenesis : 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS* 2009;23 : 147-160.)

35. Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, et al. HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* 1994; 343:1393-4.

36. Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Jebb SA, Prentice AM, Coward WA, Sawyer MB, McManus TJ, Griffin GE: *Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection.* *N Engl J Med* 1995, 333(2):83-88),

37.MACPHERSON P, MOSHABELA M, MARTINSON N, ET AL. Mortality and loss to follow-up among HAART initiators in rural South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103:588–593.) (**ZACHARIAH R, HARRIES K, MOSES M, ET AL.** Very early mortality in patients starting antiretroviral treatment at primary health centres in rural Malawi. *Trop Med Int Health.* 2009;14:713–721

38.Madkan, V.K., Giancola, A.A., Sra, K.K. and Tyring, S.K. Sex differences in the transmission, prevention and disease manifestations of sexually transmitted diseases, *Archives of Dermatology.*2006 ; 142, 3, 365–70)

39. Massif, P.Infection à VIH et SIDA.

Http/ /www.medecine-ups-tlse-fr/DCEM2/MODULE/item 76-MSP/Global 176-MSP.PDF (consulte le 06 /04/2013).

40.Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine* 2006, 3(11):e442).

41.McGrath K.M., Hoffman N.G and Al. Using HIV-1 sequence variability to explore virus biology. *Virus Res*, 2001, 76: 137-160.

42.*Morgan D, Ross A, Mayanja B, Malamba S, Whitworth J .Early manifestations (pre-AIDS) of HIV-1 infection in Uganda. AIDS.1998 ; 12: 591–596) (Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Whitworth JA .Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. BMJ.2002 ; 324: 193–196.).*

43.*Mtapuri-Zinyowera S, Chideme M, Mangwanya D, Mugurungi O, Gudukeya S, et al. Evaluation of the PIMA point-of-care CD4 analyzer in VCT clinics in Zimbabwe.J Acquir Immune Defic Syndr.2010 ; 55: 1–7).*

44.*Nash D, Wu Y, Elul B, Hoos D, El Sadr W. Program-level and contextual-level determinants of low-median CD4 cell count in cohorts of persons initiating ART in eight sub-Saharan African countries. AIDS. 2011;25:1523-33) (Vermund SH. Testing and linkage of patients to early care. AIDS. 2011; 25:1547- 8).*

45.*Ndour, C-T.Bouchar, O. Prise en charge globale du VIH dans les pays à ressources limitées .édition ESTHER-IMEA*

46. Nouvelles recommandations de l'OMS : traitement antirétroviral de l'adulte et de l'adolescent .OMS.2009

47.*Olalekan A Uthman. Prevalence and pattern of HIV-related malnutrition among women in sub-Saharan Africa: a meta-analysis of demographic health surveys . BMC Public Health 2008, 8:226).*

48.*Professeurjean-françoisdefraissy et al. « prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH »,Rapport 2004.*

49.*Protocole de recherche opérationnelle : «évaluation et accompagnement de la prise en charge du VIH au Sénégal : problématiques spécifiques de la décentralisation et du vieillissement des patients ».CNLS/Fonds Mondial.10-01-2012*

50.*Rapport Onusida sur l'épidémie mondiale de SIDA.2012*

51.*REMIEN RH, CHOWDHURY J, MOKHBAT JE, ET AL. Gender and care: access to HIV testing, care, and treatment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 51(Suppl 3):S106–S110).(MUULA AS, NGULUBE TJ, SIZIYA S, ET AL. Gender distribution of adult patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) in Southern Africa: a systematic review. BMC Public Health. 2007;7:63*

52.**Rosen S, Fox MP, Gill CJ:** Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med* 2007, 4: e298.)

53.**Serwadda D, Mugerwa RD, Sewankambo NK, Lwegaba A, Carswell JW, Kirby GB, Bayley AC, Downing RG, Tedder RS, Clayden SA, al. :** Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. *Lancet* 1985, 2(8460):849-852], [Guenter P, Muurahainen N, Simons G, Kosok A, Cohan GR, Ruden-stein R, Turner JL: Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6(10):1130-1138.)

54.**Twanya H, Gareta D, Chagwera F, Ben-Smith A, Mwenyemasi J, Chiputula F, et al:** Early active follow-up of patients on antiretroviral therapy (ART) who are lost to follow-up: the 'Back-to-Care' project in Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health* 2010, 15(Suppl 1):82-89

55.**World Health Organization, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, United Nations Children's Fund (2010)** Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector; progress report 2010. Geneva: World Health Organization, Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500395_eng.pdf]

56.**World Health Organization (WHO) (2003)** Gender and HIV/AIDS Gender and Health. Geneva:WHO Department of Gender and Women's Health.).

57. *World Health Organization (2005) Interim WHO Clinical Staging of HIV/ AIDS and HIV/AIDS Case Definitions for Surveillance: Africa Region. Geneva: WHO*

58. *Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD et al., «Chronic kidney disease in HIV infection : an urban epidemic», AIDS, 2007, 21, 15,2101-3)*

ANNEXES

Etude DECVISEN CNLS/Fonds Mondial

QUESTIONNAIRE MÉDICAL NON TARV

{Code} {patient} <A_____> {Date} de la {consult}ation <dd/mm/yyyy>
{Date} de {naiss}ance <dd/mm/yyyy> ou {Age} ## ans
{Sexe} # (1=mASCULIN, 2=fÉMININ)

{Poids} ##.# kg {Taille} #.# m {Temp}érature ##.# °C (axillaire)

Pression artérielle systolique / diastolique {pas} ### / {pad} ### mm.Hg

Tour de taille 1ère mesure {tourtail1} ### cm 2ème mesure {tourtail2} ### cm
3ème mesure {tourtail3} ### cm (si 1 et 2 différentes)

Tour de hanche 1ère mesure {tourhanc1} ### cm 2ème mesure {tourhanc2} ### cm
3ème mesure {tourhanc3} ### cm (si 1 et 2 différentes)

Tour de cuisse 1ère mesure {tourcuis1} ### cm 2ème mesure {tourcuis2} ### cm
3ème mesure {tourcuis3} ### cm (si 1 et 2 différentes)

Date de la 1ère sérologie VIH positive {dat1ersero} <dd/mm/yyyy>
Ou Date de confirmation {datconfirm} <dd/mm/yyyy>
Ou Non Précisé {datnonprec} ##

Profil VIH {profilvih} # (1=vih1, 2=vih2, 3=vih1+2, 9=non précisé)

Raison de la découverte du statut VIH (1=oui, 2=non)
Grossesse {raisgros} #
Maladie {raismala} #
Consultation prénuptiale {raiscons} #
Dépistage volontaire pour autre raison {raisdepi} #
Suite au diagnostic d'un enfant VIH+ {raisenfa} #
Suite à un don du sang {raisdons} #
Suite au diagnostic d'un partenaire VIH+ {raispart} #
Lors d'une stratégie avancée {raisstra} #
Autre {raisautr} #

ANTECEDENTS NON LIES AU VIH
Antécédents personnels (1=oui, 2=non, 9=non précisé)
HTA {atcphta} #
Tabac {atcptaba} # Si oui, nb de paquets/année {atcpaqa} ##
Obésité {atcpobes} #
Hypercholestérolémie {atcpchol} #
Diabète {atcpdiab} #
Sédentarité {atcpsede} #
Infarctus du myocarde {atcpinfa} #
AVC {atcpavc} #

Antécédents familiaux (1=oui, 2=non, 9=non précisé)
HTA {atcfhta} #
Obésité {atcfobes} #
Hypercholestérolémie {atcfchol} #
Diabète {atcfdiab} #
Infarctus du myocarde {atcfinfa} #
AVC {atcfavc} #
Mort subite {atcfmort} #

FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES ACTUELS (1=oui, 2=non, 9=non précisé)
Tabac {risqtaba} #
Si oui, nombre de paquets/année {risqpaqa} ##
Si le patient a arrêté de fumer, date {dataretab} <dd/mm/yyyy>
Sédentarité {risqsede} #
Hypercholestérolémie {risqchol} #
Diabète {risqdiab} #

Stade OMS au début de la prise en charge à l'hôpital de Mbour
 (1=stade 1, 2=stade 2, 3=stade 3, 4=stade 4, 9=non précisé/inconnu)
 {stadedeb} #

TAUX de CD4
 Taux de CD4 au début de la prise en charge à l'hôpital de Mbour
 {cd4deb} ##### /mm3
 {datcd4deb} <dd/mm/yyyy>
 Dernier taux de CD4
 {derncd4} ##### /mm3
 {datdercd4} <dd/mm/yyyy>

Antécédents de traitements antirétroviraux pour PTME {atcptme} # (1=oui, 2=jamais)
 Date de début Date de fin
 {arv1} <A_____ > {datdeb1} <dd/mm/yyyy> {datfin1} <dd/mm/yyyy>
 {arv2} <A_____ > {datdeb2} <dd/mm/yyyy> {datfin2} <dd/mm/yyyy>
 {arv3} <A_____ > {datdeb3} <dd/mm/yyyy> {datfin3} <dd/mm/yyyy>

TRAITEMENTS EN COURS (1=oui, 2=non)
 Cotrimoxazole (prophylaxie) {cotrimox} #
 Antituberculeux {antitube} #
 Prophylaxie INH {prophinh} #
 Traitement curatif {tcuratif} #

Stade OMS actuel {stadactu} #
 (1=stade 1, 2=stade 2, 3=stade 3, 4=stade 4, 9=non précisé/inconnu)

BILANS BIOLOGIQUES Date {datbilan} <dd/mm/yyyy>
 VALEUR
 Hématies (106/mm3 ou 106/µL) {hematies} #####
 Hémoglobine (g/dL) {hemoglob} #####
 Hématocrite (%) {hematocr} #####
 Leucocytes (103/mm3 ou 103/µL) {leucocyt} #####
 Neutrophiles (103/mm3 ou 103/µL) {neutroph} #####
 Granulocytes (103/mm3 ou 103/µL) {granuloc} #####
 Lymphocytes (103/mm3 ou 103/µL) {lymphocy} #####
 Plaquettes (103/mm3 ou 103/µL) {plaquett} #####
 Biochimie
 Créatinine (mg/L) {creatini} ##
 Clairance de la creat (ml/mn) {claircre} #####.<#>
 SGPT- ALAT (UI/L) {alat} #####
 SGOT - ASAT (UI/L) {asat} #####
 Amylase (UI/L) {amylase} #####
 Lipases (UI/L) {lipases} #####
 UNITE VALEUR
 Glycémie {unitgly} # (1=mg/dL, 2=g/L) {glycemie} #####
 Cholesterol {unitchol} # (1=mg/dL, 2=g/L) {choleste} #####
 HDL {unithdl} # (1=mg/dL, 2=g/L) {hdl} #####
 LDL {unitldl} # (1=mg/dL, 2=g/L) {ldl} #####
 Triglycerides {unittrig} # (1=mg/dL, 2=g/L) {triglyce} #####
 VALEUR
 Phosphatases alcalines (UI/L) {phosphat} #####
 Bilirubine totale (mg/L) {bilirtot} #####
 Bilirubine directe (mg/L) {bilirdir} #####
 Bandelette urinaire (0=nég, 1=pos, 9=non réalisé)
 Glycosurie {glycosur} # (0=nég, 1=pos, 9=non réalisé)
 Protéines {proteine} # (0=nég, 1=pos, 9=non réalisé)
 Test de grossesse {testgros} # (0=nég, 1=pos, 9=non réalisé)
 Sérologie
 (1=vih1, 2=vih2, 3=vih1+2, 9=non réalisé)
 Serologie antiretrovirale profil {seroprof} #
 CD4 (/mm3) {cd4} ##### {datcd4} <dd/mm/yyyy>
 CD8 (/mm3) {cd8} ##### {datcd8} <dd/mm/yyyy>
 ARN VIH plasm. (1=detect, 2=ind) {arnvih} # {datarnvih} <dd/mm/yyyy>
 Mesure CV (cp/ml) {mescv} #####
 Technique (1=biocentric 2=M2000) {techcv} #
 Hépatite B (AgHBs) (0=nég, 1=pos) {aghbs} # {dataaghbs} <dd/mm/yyyy>

AUTRES EXAMENS (0=nég, 1=pos, 9=non réalisé)

Sero-chlamydiae	{chlamydi} #	{datchlamy} <dd/mm/yyyy>
Syphilis	{syphilis} #	{datsyphil} <dd/mm/yyyy>
TPHA	{tpha} #	{dattpha} <dd/mm/yyyy>
VDRL/RPR	{vdrlrpr} #	

SERMENT D'HIPPOCRATE

« *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

RESUME

Le passage à l'échelle dans l'accès au traitement antirétroviral a permis de transformer l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, même au niveau des zones décentralisées des pays à moyens limites. La trithérapie antirétrovirale a eu comme principale conséquence une réduction significative de la mortalité liée au VIH qui est tombé entre 6 à 12 décès pour 100 personnes année. Cependant ces succès sont beaucoup plus notables au niveau des pays développés.

Une des raisons de la persistance d'une forte mortalité en Afrique est le diagnostic et la prise en charge tardive, à un stade avancé de l'infection. Il s'y ajoute un taux de rétention très bas, ce qui pourrait sous-estimer la mortalité. En effet, malgré les progrès dans l'accessibilité au traitement, 2/3 des patients répondant aux critères de mise sous traitement ne sont pas traités.

Plus de 45% des patients mis sous traitement sont perdus de vue dès la première année, tandis que le taux de déperdition entre le dépistage et l'initiation du traitement antirétroviral peut dépasser les 80%. Dans la majorité des pays les plus touchés, le bilan pré thérapeutique se limite à une évaluation clinique sur la base de la classification de l'OMS.

Un monitoring inadéquat des patients non éligibles au traitement antirétroviral se traduit par une prise en charge tardive, et une diffusion de l'infection dans la communauté.

Le Sénégal a initié une politique de décentralisation de la prise en charge de l'infection par le VIH à partir de 2003. L'hôpital de niveau I de Mbour a ouvert son site de prise en charge en 2005. A ce jour, peu de données sont disponibles au niveau des sites périphériques, aussi bien pour les patients sous traitement que surtout les patients non encore éligibles au traitement. C'est dans ce contexte que s'inscrit cette recherche opérationnelle, financée par le Fonds Mondial mise en œuvre en collaboration entre le Centre de Recherche et de formation du CHNU de Fann et L'UMI 233 de l'université de Montpellier. Elle se fixait pour objectifs de faire un état des lieux sur la file active des patients non éligibles au traitement, de préciser les particularités épidémiologiques, clinique et paraclinique, et enfin de formuler des recommandations en direction du programme national de lutte contre les IST et le sida.

Les résultats obtenus nous amènent aux conclusions suivantes :

Au plan épidémiologique

Seuls 69 patients ont été retrouvés sur un total de 323 dépistés dans le site, soit une proportion de 78,4% de perdus de vue. La majorité des patients étaient infectés par le VIH-1 (71%)

Il y'avait une nette prédominance féminine, avec un sex-ratio de 5,27. Dans 47 cas (68,1%), le dépistage n'a pas été motivé par une symptomatologie. Il s'agissait de surtout dépistage volontaire à l'initiative des patients (37,7%) ou lors de stratégies avancées (18,8%), ou au cours de la grossesse (11,6%)

Les principaux facteurs de risques cardiovasculaires retrouvés à l'interrogatoire ont été le tabagisme actif (20,28%), les antécédents de tabagisme (26%) et la sédentarité (36,23%).

La prévalence de la co-infection avec le virus de l'hépatite B était de 18,84%. Un peu plus de la moitié des patients (52,1%) était sous chimioprophylaxie au cotrimoxazole

Au plan clinique

La prévalence de la dénutrition était de 15,9%, tandis que 18 patients (26%) présentaient une obésité adnominale. Les patients étaient en majorité asymptomatique (88,4%) au stade 1 de la classification de l'OMS.

Le diagnostic de tuberculose active a été confirmé dans un cas

Au plan paraclinique

L'anémie était présente dans 28 cas (40,58%). La créatininémie était augmentée dans 4 cas soit 5,80%, tandis que l'évaluation de la clairance de la créatinine a permis d'identifier deux cas d'insuffisance rénale légère (2,89%). Les autres anomalies biologiques retrouvées ont été l'hyperglycémie (10%), l'hypercholestérolémie (10%), et la diminution du cholestérol HDL (69,57%).

Globalement 29 patients (42,08 %) avaient un taux de LTCD4 inférieur 350 cellules/mm3, nécessitant une prise en charge par les antirétroviraux.